

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_070 Alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant for behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08-04-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Piqray (alpelisib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Piqray i henhold til bestilling ID2019_070 (Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis. Folkehelseinstituttet er ansvarlig for å vurdere relevant diagnostisk test.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil bli behandlet med Piqray i norsk klinisk praksis dersom metoden innføres. Novartis har anslått at antallet pasienter med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft som får tilbakefall eller progredierer etter endokrin monoterapi, og har en PIK3CA-mutasjon, er ca. 60 pasienter årlig. Videre antar Novartis at 39 pasienter vil bli behandlet med Piqray i det femte året etter innføring, dersom metoden innføres. Tilbakemeldingen Legemiddelverket har fått fra en norsk kliniker indikerer at det kan være snakk om færre pasienter enn Novartis anslår ved bruk innenfor godkjent indikasjon, men at det vil være noe fare for indikasjonsutglidning i norsk klinisk praksis.

Alvorlighet og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Novartis har på forespørsel fra Legemiddelverket levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke beregnet alvorlighetsgraden av lokalavansert eller metastatisk HR-positiv, HER-negativ, PIK3CA-mutert brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling som monoterapi, men mener at tilstanden er alvorlig.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling i norsk klinisk praksis følger nasjonale behandlingsretningslinjer og anbefalinger fra Norsk brystkreftgruppe (NBCG). Piqray er indisert i kombinasjon med fulvestrant etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som *monoterapi*. Dette kan være aktuelt for:

- Pasienter som progredierer under eller innen et år etter avsluttet neoadjuvant eller adjuvant endokrin behandling. I norsk klinisk praksis mottar disse pasientene som regel monoterapi med en aromatasehemmer som (neo)adjuvant behandling. Sannsynlig påfølgende behandling ved sykdomsprogresjon under eller innen 12 måneder etter avsluttet (neo)adjuvant behandling er fulvestrant + CDK4/6-hemmer.

- Pasienter med sykdomsprogresjon under eller etter endokrin behandling som monoterapi i førstelinje ved metastatisk brystkreft. I norsk klinisk praksis mottar de fleste pasientene kombinasjonsbehandling med en CDK4/6-hemmer og aromatasehemmer eller fulvestrant i førstelinje. Kombinasjonsbehandling med Piqray i andrelinje vil *ikke* være indisert for majoriteten av pasientene som opplever sykdomsprogresjon i metastatisk setting dersom metoden innføres, da bruk av Piqray er begrenset til pasienter som tidligere har fått endokrin behandling som monoterapi, dvs. uten tillegg av CDK4/6-hemmer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt som ligger til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse for Piqray i kombinasjon med fulvestrant er basert på studien SOLAR-1, som er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk fase III-studie av Piqray + fulvestrant vs. fulvestrant monoterapi. For den totale pasientpopulasjonen med PIK3CA-mutert brystkreft, er det i SOLAR-1 vist en statistisk signifikant og klinisk relevant gevinst i PFS, med i overkant av 5 måneder, ved behandling med Piqray-fulvestrant sammenlignet med behandling med placebo-fulvestrant. Pasienter behandlet med Piqray-fulvestrant fikk numerisk forlenget median overlevelse med 7,9 måneder sammenlignet med placebo-fulvestrant, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Legemiddelverket mener at relevant sammenligningsalternativ for Piqray i norsk klinisk praksis er CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant. Legemiddelverket har derfor vurdert en indirekte effektsammenligning (ITC) av Piqray-fulvestrant mot CDK4/6-hemmer (Kisqali) i kombinasjon med fulvestrant. ITC er informert av data fra de kliniske studiene SOLAR-1 og MONALEESA-3. Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller mellom Piqray-fulvestrant og Kisqali-fulvestrant når det gjelder PFS og OS, hverken for den totale pasientpopulasjonen som omfattes av indikasjonen for Piqray eller for subpopulasjonen av pasienter som antas å være mest aktuell for behandling i klinisk praksis. Resultatene i sistnevnte gruppe er imidlertid mer usikre, noe som gjenspeiles i brede konfidensintervaller. Gitt at det vurderes å være en klasseeffekt av CDK4/6-hemmere, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at behandling med Piqray-fulvestrant også har sammenlignbar effekt som behandling med fulvestrant i kombinasjon med andre CDK4/6-hemmere enn Kisqali.

Legemiddelverket mener at innsendt klinisk dokumentasjon er av tilstrekkelig kvalitet, samt er tilstrekkelig relevant for norske forhold, for å kunne sannsynliggjøre at Piqray i kombinasjon med fulvestrant har tilsvarende effekt som behandling med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant for aktuelle pasienter.

Sikkerhet

Piqray har en noe atypisk bivirkningsprofil sammenlignet med CDK4/6-hemmere og annen endokrin behandling brukt ved behandling av brystkreft. De vanligste bivirkninger grad 3-4 hos pasienter behandlet med Piqray er økt plasmaglukose, utslett, økt gammaglutamyltransferase, redusert antall lymfocytter, diaré, økt lipase, hypokalemi, fatigue, vektnedgang, anemi, hypertensjon, økt alaninaminotransferase,

kvalme, økt kreatinin, stomatitt, hypokalsemi og slimhinneinflammasjon.

Novartis har ikke inkludert bivirkninger som et utfallsmål i de innsendte indirekte effektsammenligningene. Legemiddelverket mener dette er en svakhet, og at det er usikkerhet knyttet til sikkerhetsprofilen av Piqray sammenlignet med CDK4/6-hemmere. I klinisk praksis vil man imidlertid vurdere risikoen for ulike typer bivirkninger ved valg av behandlingsløp, og kunne tilpasse behandling for den enkelte pasient utfra dette. Legemiddelverket har vurdert at den totale bivirkningsbelastningen ved behandling med Piqray sannsynligvis er tilstrekkelig lik bivirkningsbelastningen ved behandling med CDK4/6-hemmer i norsk klinisk praksis, selv om bivirkningsprofilene er ulike.

Kostnadseffektivitet

Novartis leverte opprinnelig en kostnad-per-QALY-analyse som sammenlignet behandling med Piqray + fulvestrant med behandling med fulvestrant monoterapi. På forespørsel fra Legemiddelverket, har Novartis ettersendt en kostnadsminimeringsanalyse med CDK4/6-hemmer + fulvestrant som komparator. I en slik analyse forutsettes tilsvarende effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn sammenligningsalternativet.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i analysen til Novartis, bortsett fra følgende:

- CDK4/6-hemmerne Verzenios (abemasiklib; anbudsvinner) og Ibrance (palbosiklib; markedsledende p.t.) inngår i kostnadssammenligningen
- Kostnader forbundet med behandling med fulvestrant er utelatt fra analysen
- Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering er endret fra 5072 til 5400 NOK for Piqray, og fra 4766 til 5400 NOK for CDK4/6-hemmerne
- Det er ikke gjort fratrukk i legemiddelkostnader grunnet redusert doseintensitet, da Legemiddelverket mener dette, grunnet flate pakningspriser, vil utlignes av legemiddelsvinn
- Behandlingsvarighet er økt fra 9 måneder til 10 måneder, i tråd med behandlingsvarighet lagt til grunn for CDK4/6-hemmere i gjeldende anbud

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, basert på offentlig tilgjengelige legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.) er følgende:

Tabell 1: Legemiddelverkets anslag for gjennomsnittlig kostnad per pasient ved behandling med Piqray, Verzenios eller Ibrance i 10 måneder, basert på maksimal AUP uten mva.

	Piqray	Verzenios	Ibrance
Legemiddelkostnader	460 791	369 587	238 934
Øvrige kostnader	40 140	40 140	40 140
Totale kostnader	500 931	409 727	279 074
Differanse		91 204	221 857

Det foreligger tilbud for CDK4/6-hemmerne, og legemidlene har konfidensielle, rabatterte priser. Novartis har også tilbudt en rabattert pris for Piqray. Basert på rabatterte priser (LIS AUP uten mva.), er resultatene av Legemiddelverkets analyse følgende:

Tabell 2: Legemiddelverkets anslag for gjennomsnittlig kostnad per pasient ved behandling med Piqray, Verzenios eller Ibrance i 10 måneder, basert på LIS AUP uten mva. Tabellen er oppdatert etter nytt pristilbud for Piqray i mars 2022.

	Piqray	Verzenios	Ibrance
Legemiddelkostnader			
Øvrige kostnader	40 140	40 140	40 140
Totale kostnader			
Differanse			

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser for bruk av Piqray i henhold til godkjent indikasjon, da budsjettvirkningene vil avhenge av prisene i det til enhver tid gjeldende tilbudet på CDK4/6-hemmere. Gitt at Piqray kun vil innføres dersom prisen vurderes å være tilstrekkelig på nivå med aktuelle CDK4/6-hemmere i tilbudet, vurderer Legemiddelverket at budsjettvirkningene vil være små.

Tilbakemelding fra klinikerne i Legemiddelverket har snakket med indikerer at det kan være fare for noe indikasjonsglidning dersom Piqray innføres, og Legemiddelverket har belyst den budsjettmessige konsekvensen av dette i metodevurderingen.

Utover kostnadene inkludert i Legemiddelverkets analyse, vil en eventuell innføring av alpelisib også kunne medføre økte kostnader forbundet med mutasjonstesting. Legemiddelverket har antatt at mutasjonstesting i norsk klinisk praksis i hovedsak vil foregå via analyse av genpaneler, og at slik testing gjennomføres for de fleste aktuelle pasienter uavhengig av om Piqray innføres eller ikke. Legemiddelverket har derfor ikke inkludert kostnader til testing i sin analyse. Dersom mutasjonstesting i større grad blir gjennomført enkeltvis ved PCR-tester for kun én biomarkør, eller dersom innføring av alpelisib fører til mutasjonstesting i genpaneler hos pasienter som ellers ikke ville blitt testet, vil kostnadene forbundet med innføring av alpelisib være høyere enn Legemiddelverket har lagt til grunn. Kostnader forbundet med test vil imidlertid være en engangskostnad, og antas å være lave sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er sannsynliggjort at effekten av Piqray i kombinasjon med fulvestrant er sammenlignbar med effekten av CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi. For at Piqray skal kunne anses som kostnadseffektiv behandling, er det derfor en forutsetning at kostnadene for Piqray-fulvestrant er på nivå med kostnadene for CDK4/6-hemmer og fulvestrant.

Etter Legemiddelverkets oppfatning er usikkerhetsmomentet som vil være av størst betydning for beslutningen om Piqray skal innføres eller ikke, knyttet til hvilken CDK4/6-hemmer som i størst grad vil fortrenge dersom metoden innføres og som dermed bør vektlegges som komparator i kostnadssammenstillingen. Det kan argumenteres både for at Verzenios (anbudsvinner) og Ibrance (markedsledende p.t) bør benyttes som komparator. [REDACTED]

[REDACTED] Andre usikkerhetsmomenter omhandler hvorvidt en eventuell innføring av Piqray vil føre til økte testkostnader, pasientantall/ fare for indikasjonsutglidning og usikkerhet knyttet til sikkerhetsprofilen av Piqray sammenlignet med CDK4/6-hemmere.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
SAMMENDRAG.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE.....	8
LOGG.....	10
ORDLISTE.....	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 PIK3CA-MUTERT, HR-POSITIV, HER2-NEGATIV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK BRYSTKREFT.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV HR-POSITIV, HER2-NEGATIV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK BRYSTKREFT.....	15
1.4.1 <i>Behandling med alpelisib</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Plassering av alpelisib i behandlingsalgoritmen</i>	19
1.4.4 <i>Komparator</i>	19
1.4.5 <i>Behandling med fulvestrant og CDK4/6-hemmer (palbosiklib, ribosiklib eller abemasiklib)</i>	20
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT.....	22
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER.....	22
2.2 DIREKTE SAMMENLIGNENDE STUDIE AV ALPELISIB + FULVESTRANT MOT FULVESTRANT MONOTERAPI.....	24
2.3 INDIREKTE EFFEKTSAMMENLIGNINGER (ITC) AV ALPELISIB-FULVESTRANT OG CDK4/6-HEMMERE-FULVESTRANT.....	26
2.3.1 <i>ITC alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant</i>	26
2.3.2 <i>ITC alpelisib-fulvestrant og palbosiklib-fulvestrant</i>	30
2.4 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON VEDRØRENDE DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT.....	31
2.5 PÅGÅENDE STUDIER.....	31
3 PICO.....	33
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	33
3.2 INTERVENSJON.....	37
3.3 KOMPARATOR.....	38
3.4 UTFALLSMÅL.....	39

3.4.1	<i>Effekt</i>	39
3.4.2	<i>Bivirkninger</i>	45
4	ØKONOMISK ANALYSE.....	48
4.1	ANALYSE, METODE OG FORUTSETNINGER.....	48
4.2	KOSTNADER.....	48
4.3	RESULTATER	55
4.3.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	55
4.3.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	56
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	57
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON.....	60
	REFERANSER.....	65
	APPENDIKS 1 INDIRECT TREATMENT COMPARISON: ALPELISIB COMPARED TO CDK4/6 INHIBITORS, BOTH IN COMBINATION WITH FULVESTRANT.	68
A1.1	INCLUDED STUDIES	68
A1.2	INDIRECT TREATMENT COMPARISON VS RIBOCICLIB-FULVESTRANT.....	71
A1.3	INDIRECT TREATMENT COMPARISON VS PALBOCICLIB-FULVESTRANT	82
A1.4	LEGEMIDDELVERKET'S ASSESSMENT	87
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	91

LOGG

Bestilling:	ID2019_070: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevant diagnostisk test.
Forslagstiller:	Novartis og Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Novartis
Preparat:	Piqray
Virkestoff:	Alpelisib
Indikasjon:	I kombinasjon med fulvestrant til behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi
ATC-nr:	L01E M03
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	27-07-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-09-2020
Klinikere kontaktet for første gang	10-12-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-10-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon fra firma	25-11-2020 28-10-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	15-12-2020 11-11-2021
Rapport ferdigstilt:	08-04-2022
Saksbehandlingstid:	587 dager hvorav 34 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 553 dager.
Saksutredere:	Ingrid Albert Ania Urbaniak Einar Andreassen Silvia Herdlevær Christina Sivertsen
Klinisk ekspert:	Jürgen Geisler
Klinisk ekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AI	Aromatasehemmer
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CDK4/6-hemmer	Hemmer av syklinavhengig kinase 4 og 6
ctDNA	Sirkulerende tumor-DNA
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europeisk legemiddelmyndighet
ER	Østrogenreseptor
HER2	Human epidermal vekstfaktorreseptor 2
HR	Hormonreseptor
LABK	Lokalavansert brystkreft
MBK	Metastatisk brystkreft
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NGS	Next generation sequencing
ORR	Overall Respons Rate
OS	Totaloverlevelse
PCR	Polymerase chain reaction
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PI3K	Fosfatidylinositol-3-kinase
PI3KA/PI3K α	α -isoform av enzymet fosfatidylinositol-3-kinase
PIK3CA	Fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat 3-kinase katalytisk subenhet alpha (gen)
PR	Progesteronreseptor
RDI	Relativ doseintensitet
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant i henhold til bestilling (ID2019_070: Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2)-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi) og godkjent preparatomtale. Virkestoffet alpelisib er en hemmer av α -spesifikk klasse 1 fosfatidylinosytol-3-kinase (PI3K α) og er et nytt prinsipp i behandlingen av brystkreft. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis. Novartis leverte opprinnelig en helseøkonomisk analyse der kostnadseffektiviteten av behandling med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant ble sammenlignet med fulvestrant monoterapi hos aktuell pasientpopulasjon i en kostnad-per-QALY-analyse. Med bakgrunn i dagens kliniske behandlingspraksis, mener imidlertid Legemiddelverket at det mest relevante sammenligningsalternativet for analysen er kombinasjonsbehandling med fulvestrant og en CDK4/6-hemmer. På forespørsel fra Legemiddelverket har Novartis derfor ettersendt indirekte effektsammenligninger der behandling med alpelisib + fulvestrant sammenlignes med behandling med CDK 4/6-hemmere + fulvestrant.

Pasientpopulasjonen aktuell for behandling med alpelisib i norsk klinisk praksis kan deles inn i to grupper:

- Pasienter med progresjon under eller innen 12 måneder etter (neo)adjuvant endokrin behandling, som ikke tidligere har mottatt endokrin behandling for avansert brystkreft. I norsk klinisk praksis mottar disse pasientene som regel monoterapi med en aromatasehemmer som (neo-)adjuvant behandling. Sannsynlig påfølgende behandling ved sykdomsprogresjon er fulvestrant + CDK4/6-hemmer.
- Pasienter med progresjon under eller etter endokrin behandling som monoterapi i førstelinje ved metastatisk brystkreft. I norsk klinisk praksis mottar de fleste pasientene kombinasjonsbehandling med en aromatasehemmer og en CDK4/6-hemmer i førstelinje. Kombinasjonsbehandling med alpelisib i andrelinje vil derfor *ikke* være indisert for majoriteten av pasientene i andrelinje metastatisk setting dersom metoden innføres, da godkjent indikasjon gjennom markedsføringstillatelse av alpelisib er begrenset til pasienter som tidligere har fått endokrin behandling (for eksempel aromatasehemmer) som *monoterapi*. Kun pasienter som ikke har blitt behandlet med en CDK4/6-hemmer i førstelinje vil være aktuell for påfølgende behandling med alpelisib iht. godkjent indikasjon. Legemiddelverket har vurdert at kombinasjonsbehandling med fulvestrant + CDK4/6-hemmer er en av flere mulige behandlinger i andrelinje for disse pasientene.

En klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert, mener at det ikke er usannsynlig at behandling med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant i norsk klinisk praksis vil vurderes også for pasienter som progredierer på behandling med aromatasehemmer + CDK4/6-hemmer under førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft. Det angis også at denne pasientgruppen sannsynligvis vil utgjøre flere pasienter enn aktuelle pasienter i førstelinje metastatisk setting. I behandlingsretningslinjene står det at Norsk brystkreftgruppe (NBCG) mener at alpelisib kan være en god behandling etter progresjon på CDK4/6-hemmer (ikke før), dersom tumor er PIK3CA-mutert (1). Legemiddelverket understreker at slik bruk faller utenfor godkjent indikasjon for alpelisib, og at denne metodevurderingen ikke belyser kostnadseffektiviteten av å bruke alpelisib i kombinasjon med fulvestrant hos pasienter som har progrediert på behandling med aromatasehemmer og CDK4/6-hemmer. Innspillet fra klinikeren indikerer imidlertid at en eventuell innføring av alpelisib kommer med en risiko for utglidning med tanke på bruk utenfor godkjent indikasjon og eventuelt godkjent bruk i nye metoder. Den budsjettmessige konsekvensen av dette vil belyses i Legemiddelverkets budsjettberegninger.

1.2 PIK3CA-MUTERT, HR-POSITIV, HER2-NEGATIV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK BRYSTKREFT

Lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Brystkreft er ondartet svulst som oppstår i brystet, og er den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2020 var det 3 424 kvinner og 31 menn som fikk diagnosen for første gang (2). Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år, og median alder ved diagnose er 62 år. Brystkreft hos menn utgjør mindre enn 1 % av all brystkreft, og opptrer hovedsakelig hos eldre menn over 60 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. Lokalt avansert brystkreft (LABK) og metastatisk brystkreft (MBK) er de mest avanserte formene for brystkreft, og tilsvarer i hovedsak brystkreft stadium III og IV. LABK kjennetegnes av svulster som er >5 cm i diameter, som har vokst inn i huden eller brystveggen (uavhengig av svulstens størrelse), og/eller ved at det er omfattende spredning til lymfeknutene. I 2020 hadde 12,1 % av brystkreftpasientene lokalavansert sykdom på diagnosetidspunktet, enten i form av stor svulst eller invasjon av hud eller brystvegg. Ved MBK har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne eller skjelett (fjernmetastasering).

Ved LABK anbefales multimodal terapi, som bl.a. inkluderer kirurgi hvis mulig og (neo)adjuvant behandling. Sykdomsprogresjon under (neo)adjuvant behandling skyldes ofte utvikling av metastatisk sykdom. Kun en liten andel av brystkreftpasientene har spredning til andre organer ved diagnose, og det vanligste er at metastaser oppstår utover i sykdomsforløpet. Det finnes ingen kurativ behandling ved MBK, og prognosen er dårlig for disse pasientene. Målet med behandlingen vil være å begrense sykdommen, lindre smerte og andre komplikasjoner, samt forlenge livet (palliativ behandling). 5-årsoverlevelsen er 34 % ved MBK, mens 92 % fortsatt er i live etter 5 år dersom man ser på alle

diagnostiserte brystkrefttilfeller samlet (2). Pasienter med LABK er en heterogen populasjon, med stor variasjon i prognose.

HR-positiv, HER2-negativ brystkreft

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Disse er predikerende for prognose og styrer valg av behandling. Brystkreften sies å være HR-positiv dersom kreftcellene uttrykker østrogenreseptor (ER) og/eller progesteronreseptor (PR). Den dominerende subtypen av brystkreft er HR-positiv, HER2-negativ sykdom. I 2019 var 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor-positive, 69 % progesteronreseptor-positive, og 87 % av pasientene var HER2-negative (3). Novartis anslår at 70 % av nye brystkrefttilfeller er samtidig HR-positiv og HER2-negativ.

PIK3A-mutasjon

PI3K/AKT/mTOR-signalveien er en viktig onkogen signalvei som regulerer celleproliferasjon, cellemetabolisme, vekst, overlevelse av celler og apoptose. Aktivering av denne signalveien er en kjent resistensmekanisme ved endokrin terapi, og kan bl.a. skyldes PIK3CA-mutasjon (1). Mutasjon i PIK3CA-genet, som koder for α -subenheten av PI3-kinase (PI3K α), kan føre til oppregulert signalvei og økt tumorcelleproliferasjon, samt gir prediktiv informasjon for effekt av PI3K-hemmere (4).

Kun pasienter med PIK3CA-mutasjon er aktuell for behandling med alpelisib. I EPAR til Piqray angis at PIK3CA-mutasjoner er rapportert i 36 % av alle brystkrefttilfeller og inntil 45 % av svulster som er samtidig HR-positive og HER2-negative (4).

Pasientgrunnlag for alpelisib

Novartis har anslått at antallet pasienter med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft som får tilbakefall eller progredierer etter endokrin monoterapi, og har en PIK3CA-mutasjon, er ca. 60 pasienter årlig (ytterligere beskrevet i Kapittel 5). Videre antar Novartis at 39 pasienter vil bli behandlet med alpelisib i det femte året etter innføring, dersom metoden innføres.

Legemiddelverket har snakket med en klinisk ekspert som anslår at mellom 25 og 50 pasienter årlig vil bli behandlet med alpelisib dersom metoden innføres i Norge. Klinikeren har da lagt til grunn at pasienter behandlet med aromatasehemmer i kombinasjon med CDK4/6-hemmer i førstelinje for metastatisk brystkreft vil vurderes for behandling med alpelisib i norsk klinisk praksis, og angir at disse vil utgjøre majoriteten av pasientene. Legemiddelverket bemerker at slik bruk vil være utenfor godkjent indikasjon for alpelisib.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Novartis har på forespørsel fra Legemiddelverket levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke beregnet alvorlighetsgraden for postmenopausale kvinner, samt menn, med lokalavansert eller metastatisk HR+, HER-, PIK3CA-mutert brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling som monoterapi.

I en tidligere metodevurdering har Legemiddelverket estimert at alvorlighetsgraden for pasienter med lokalavansert/ metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft i andre behandlingslinje metastatisk setting er om lag 13-14 QALY (5).

1.4 BEHANDLING AV HR-POSITIV, HER2-NEGATIV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK BRYSTKREFT

1.4.1 Behandling med alpelisib

- *Indikasjon*

Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er indisert til behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi (6).

- *Virkningsmekanisme*

Alpelisib er en α -spesifikk klasse I fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K α)-hemmer. Mutasjon i PIK3CA-genet som koder den katalytiske α -subenheten av enzymet PI3K (PIK3CA), fører til aktivering av PI3K α og AKT-signalering, celletransformasjon og dannelse av tumorer. Alpelisib hemmer PI3K/AKT/mTOR-signalveien, hvilket fører til redusert tumorvekst. Kombinasjonen av alpelisib og fulvestrant bidrar sammen til økt anti-tumoraktivitet sammenlignet med hver av behandlingene alene (6).

- *Dosering*

Anbefalt dose er 300 mg alpelisib (2 x 150 mg filmdrasjerte tabletter) én gang daglig som kontinuerlig behandling. Behandling med alpelisib skal gis i kombinasjon med behandling med fulvestrant 500 mg administrert intramuskulært på dag 1, 15 og 29 og deretter én gang i måneden. Behandling bør pågå så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Dosejustering kan være nødvendig for å tolerere behandlingen. Håndtering av alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger kan nødvendigvis gjøre midlertidig avbrudd, reduksjon og/eller seponering av behandlingen med alpelisib. Anbefalte retningslinjer for dosejustering er beskrevet i preparatomtalen (6).

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene rapportert i SOLAR-1-studien var økt plasmaglukose (79,2 %), økt kreatinin (67,6 %), diaré (59,5 %), økt gammaglutamyltransferase (53,2 %), utslett (51,8 %), redusert antall lymfocytter (55,3 %), kvalme (46,8 %), økt alaninaminotransferase (44,0 %), anemi (44,0 %), fatigue (43,3 %), økt lipase (42,6 %), nedsatt appetitt (35,9 %), stomatitt (30,3 %), oppkast (28,5 %), vektnedgang (27,8 %), hypokalsemi (27,8 %), redusert plasmaglukose (26,8 %), forlenget aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) (22,2 %) og alopesi (20,4 %) (7).

For ytterligere opplysninger henvises det til preparatomtale for Piqray (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i 2021 (1).

Det er ulike måter å behandle brystkreft på, og alle behandlingsformer og kombinasjoner av disse vurderes i hvert enkelt tilfelle:

- Kirurgi
- Strålebehandling
- Systemisk behandling
 - Kjemoterapeutisk behandling
 - Hormonbehandling
 - Målrrettede legemidler

Behandling av lokalavansert HR-positiv, HER2-negativ brystkreft hos postmenopausale kvinner

Dersom kreften ved diagnosetidspunktet er lokalavansert, skal ikke pasienten opereres primært. Brystkreft stadium III behandles med (primær) systemisk terapi (neoadjuvant behandling), før lokalbehandling gjennomføres (kirurgi ± stråleterapi), ofte etterfulgt av adjuvant systemisk behandling. Med neoadjuvant behandling kan man oppnå å minske tumorstørrelsen slik at en i utgangspunktet inoperabel tumor blir operabel, eller at den kirurgiske behandlingen blir mindre omfattende. Kjemoterapi er vanligst i neoadjuvant setting, men også endokrin terapi med en aromatasehemmer (AI) kan være en mulighet. Adjuvant systemisk behandling i etterkant av kirurgi/ stråleterapi gis for å redusere risikoen for senere metastaser, som generelt er økt med økende tumorstørrelse, lymfeknutespredning og økende antall affiserte lymfeknuter. Ved HR-positiv brystkreft, er de viktigste medikamentgruppene til bruk i adjuvant behandling anti-østrogen (tamoksifen) og AI. For postmenopausale kvinner anbefales AI som førstevalg, og gis da ofte i fem år, hvor pasientpreferanse, risikovurdering og toleranse kan påvirke behandlingsvalget eller endringer underveis. Ved sykdomsprogresjon og utvikling av metastaser i løpet av, eller i etterkant av, dette behandlingsforløpet, følges behandlingsretningslinjer for metastatisk sykdom (se under). Behandling ved sykdomsprogresjon i form av lokalt residiv må vurderes individuelt, og både strålebehandling, kirurgi og/eller systemisk behandling kan være aktuelt. Ved HR-positivt residiv vil det

ofte være grunnlag for ny endokrin behandling, eller skifte av pågående endokrin behandling dersom residiv skjer under adjuvant endokrin terapi.

Behandling av metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft hos postmenopausale kvinner

Brystkreft i stadium IV (metastatisk sykdom) behandles individuelt, og kirurgien vil vanligvis være begrenset, men tilstrekkelig til å opprettholde lokal kontroll over sykdommen gitt pasientens leveutsikter. Strålebehandling kan gis mot metastaser for å lindre plager og/eller for å stoppe lokal tumorvekst som kan medføre mer alvorlige situasjoner. Hovedmålet med systemisk behandling av metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen.

Ved HR-positiv, HER2-negativ metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika, men cytostatika bør gis innledningsvis hos pasienter der rask sykdomsutvikling ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons. Anbefalt endokrin behandling av postmenopausale kvinner med metastatisk brystkreft er oppsummert i Figur 1. Det er oppført flere behandlingsvalg innenfor hver behandlingslinjene, da det ikke foreligger sikre data som tilsier at en spesiell behandlingsrekkefølge bør følges. Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand.

Behandling i første og andre linje i metastatisk setting er bl.a. AI eller fulvestrant, evt. med tillegg av CDK4/6-hemmer i en av sekvensene. Handlingsprogrammet sidestiller kombinasjonsbehandling med CDK4/6-hemmer med monobehandling med AI eller fulvestrant i sin anbefaling, men beskriver at det er observert betydelig bedre effekter på progresjonsfri overlevelse ved kombinasjonsbehandling. Klinikeren Legemiddelverket har konferert oppgir at kombinasjonsbehandling med CDK4/6-hemmer vil benyttes i førstelinje metastatisk setting for de fleste pasienter, med mindre det foreligger kontraindikasjoner for bruk. Ifølge Handlingsprogrammet kan det også være aktuelt å avvente med tillegg av CDK4/6-hemmer til neste linje ved langt sykdomsfritt intervall før progresjon, lavgradig biologi, eller for eldre pasienter med behov for enklere behandlingsopplegg.

Behandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft hos menn

Det foreligger lite data fra randomiserte kliniske studier vedrørende behandling av brystkreft hos menn, og menn blir derfor i hovedsak behandlet etter de samme retningslinjene som kvinner. Når det gjelder adjuvant endokrin behandling av HR-positive, HER2-negative menn, er det imidlertid ikke anbefalt med AI monoterapi, og tamoksifen anses som førstevalg.

	Medikament	Spesifikasjon	Kommentar
Behandlingslinje 1	Aromatasehemmer (AI) + CDK4/6 hemmer	Dersom AI ikke ble benyttet i adjuvant eller metastaser ble påvist >12 mnd etter avsluttet behandling	Dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi, eller eldre pasienter med behov for enkelt behandlingsopplegg, kan CDK4/6 hemmer avventes og heller benyttes i 2. linje
	Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer	Dersom AI ble benyttet i adjuvant situasjon med påvisning av metastaser under eller innen 12 mnd etter avsluttet adjuvant behandling, eller behandlingsnaive pasienter	
	Aromatasehemmer	Ikke aktuell ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant AI.	Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg)	Ikke førstevalg ved kort sykdomsfritt intervall etter adjuvant tamoxifen	
	Aromatasehemmer + Fulvestrant (250 mg)	Dersom det vurderes at CDK4/6 hemmer ikke er aktuell behandling i noen av behandlingslinjene og pasienten ikke har mottatt endokrin behandling tidligere	Oftest vil sekvensiell behandling (endokrin monoterapi) foretrekkes foran konkomitant behandling
Behandlingslinje 2+3	Eksemestan + everolimus	Dersom CDK4/6 hemmer ble benyttet i 1. linje	Det foreligger også data på effekt av everolimus i kombinasjon med tamoxifen og fulvestrant
	Fulvestrant (500 mg) + CDK4/6 hemmer	Dersom CDK4/6 hemmer ikke ble benyttet i 1. linje	
	Aromatasehemmer	Dersom ikke-steroidal AI er benyttet tidligere, kan det skiftes til steroidale AI, eller motsatt.	Effekten av fulvestrant oppfattes sammenlignbar med AI. Tamoxifen er et sekundært alternativ, og oppfattes å ha noe mindre effekt sammenlignet med AI
	Fulvestrant (500 mg) (eller tamoxifen)	Dersom tidligere ikke benyttet	
Behandlingslinje 4 og senere	Ett av de behandlingsvalg som ikke er benyttet tidligere		
	Megestrol Acetat		
	Østradiol		Hvis aktuelt, bør slik behandling styres av onkolog med spesialkompetanse i endokrin terapi

Figur 1: Anbefalt endokrin behandling av postmenopausale kvinner med metastatisk brystkreft (Kilde: Nasjonalt handlingsprogram)

1.4.3 Plassering av alpelisib i behandlingsalgoritmen

Alpelisib er indisert i kombinasjon med fulvestrant etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som *monoterapi*. Dette kan være aktuelt for:

- Pasienter som progredierer (lokoregionalt residiv eller metastaser) under eller innen et år etter avsluttet neoadjuvant eller adjuvant endokrin behandling. I norsk klinisk praksis mottar disse pasientene som regel monoterapi med en AI som (neo)adjuvant behandling. Sannsynlig påfølgende behandling ved sykdomsprogresjon under eller innen 12 måneder etter avsluttet (neo)adjuvant behandling er fulvestrant + CDK4/6-hemmer.
- Pasienter med sykdomsprogresjon under eller etter endokrin behandling som monoterapi i førstelinje ved metastatisk brystkreft. Dette inkluderer pasienter som har metastatisk brystkreft på diagnosetidspunktet, eller pasienter som har hatt langt sykdomsfritt intervall (>12 måneder) etter avsluttet adjuvant behandling. I norsk klinisk praksis mottar de fleste pasienter kombinasjonsbehandling med en CDK4/6-hemmer og AI eller fulvestrant i førstelinje. Kombinasjonsbehandling med alpelisib i andrelinje vil derfor ikke være indisert for majoriteten av pasientene som opplever sykdomsprogresjon på eller etter førstelinjebehandling i metastatisk setting dersom metoden innføres, da bruk av alpelisib er begrenset til pasienter som tidligere har fått endokrin behandling som monoterapi, dvs. uten tillegg av CDK4/6-hemmer. I andrelinje metastatisk setting vil derfor kun pasienter som *ikke* behandles med en CDK4/6-hemmer i førstelinje være aktuell for påfølgende behandling med alpelisib. Handlingsprogrammet angir at det kan vurderes å avvente med tillegg av CDK4/6-hemmer til neste linje ved langt sykdomsfritt intervall før progresjon, lavgradig biologi, eller for eldre pasienter med behov for enklere behandlingsopplegg. Disse pasientene, samt pasienter som har kontraindikasjoner mot CDK4/6-hemmer, utgjør derfor pasientpopulasjonen i palliativ setting som kan være aktuell for kombinasjonsbehandling med alpelisib i henhold til godkjent indikasjon. Det er imidlertid ikke forventet at alpelisib vil være aktuelt for pasienter som har blitt vurdert for skrøpelige til å tåle behandling med CDK4/6-hemmer. Mulig behandling i andrelinje for pasienter som ikke har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer i førstelinje, vil avhenge av hva som har blitt gitt tidligere og inkluderer bl.a. fulvestrant eller AI. Med mindre det foreligger kontraindikasjoner mot CDK4/6-hemmer som gjorde at dette ikke ble benyttet i førstelinje, vil tillegg av CDK4/6-hemmer være rimelig i andrelinje.

1.4.4 Komparator

Basert på anbefalinger i Nasjonalt handlingsprogram og tilbakemelding fra en norsk kliniker, som beskrevet over, mener Legemiddelverket at kombinasjonsbehandling med fulvestrant + CDK4/6-hemmer er det mest relevante sammenligningsalternativet for pasienter som vil være aktuelle for behandling med alpelisib i henhold til godkjent indikasjon. Dette gjelder både for pasienter som progredierer i (neo)adjuvant setting og for pasienter som progredierer på førstelinjebehandling i palliativ setting, men som *ikke* har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer i førstelinje. Behandlingsopplegget er individuelt for

hver pasient, og bestemmes av en rekke faktorer. Også andre legemiddel(kombinasjoner) kunne ha vært relevante sammenligningsalternativ. Gitt at alpelisib gis sammen med fulvestrant, synes det imidlertid rimelig at behandlingen som i størst grad fortrenses av alpelisib vil være andre fulvestrant-kombinasjoner.

Effekten av CDK4/6-hemmerne palbosiklib, ribosiklib og abemasiklib oppfattes å være sammenlignbar og en klasseeffekt.

Valg av CDK4/6-hemmer kan vurderes ut fra bivirkningsprofil på individuelt grunnlag, samt rangering i gjeldende anbud. I gjeldende anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler utarbeidet av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) (gyldig fra 1. oktober 2021 til 30. september 2022), er CDK4/6-hemmerne rangert i følgende rekkefølge (8):

1. Abemasiklib
2. Ribosiklib
3. Palbosiklib

Gitt at de ulike CDK4/6-hemmerene regnes å være faglig likeverdige, vurderer Legemiddelverket at det ikke er av stor betydning hvilken av disse som legges til grunn for etablering av relativ effekt. For sammenligning av kostnader, vil det derimot være av betydning hvilken CDK4/6-hemmer som legges til grunn som komparator. Legemiddelverket har fått opplyst fra LIS at markedsandelene for palbosiklib, abemasiklib og ribosiklib var hhv. 65 %, 21 % og 14 % i desember 2021. Abemasiklib har kun vært rangert som førstevalg siden oktober 2021, og det forventes at denne vil ta over en større del av markedet på sikt. Legemiddelverket mener derfor at det er relevant å både inkludere abemasiklib (anbudsvinner) og palbosiklib (størst markedsandel p.t) for sammenligning av kostnader. Ribosiklib, som både er rangert midt i anbudet og har en lav markedsandel, synes som en mindre relevant komparator for sammenstilling av kostnader.

Legemiddelverket mener at relevant komparator for metodevurderingen er fulvestrant i kombinasjon med en CDK4/6-hemmer. Hvilken CDK4/6-hemmer som legges til grunn for etablering av relativ effekt er av mindre betydning da det antas en klasseeffekt, men for sammenligning av kostnader vil Legemiddelverket inkludere både abemasiklib og palbosiklib.

1.4.5 Behandling med fulvestrant og CDK4/6-hemmer (palbosiklib, ribosiklib eller abemasiklib)

- *Indikasjon*

CDK4/6-hemmerne palbosiklib, ribosiklib og abemasiklib er indisert til behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer eller fulvestrant, som innledende endokrinbasert behandling (ribosiklib, abemasiklib), eller hos kvinner som har fått tidligere endokrin behandling (ribosiklib, palbosiklib, abemasiklib) (9-11).

- *Virkningsmekanisme*

Fulvestrant er en kompetitiv østrogenreseptorantagonist med en affinitet sammenlignbar med østradiol. Fulvestrant blokkerer de trofiske effektene av østrogen, uten noen partiell agonist- (østrogenlignende) aktivitet. Det fører til en nedregulering av østrogenreseptorproteinnivåer.

CDK4/6-hemmere gir stans i cellyklusens G1-fase og reduserer celleproliferasjon i brystkreftcellerlinjer. I kombinasjon med fulvestrant øker tumorveksthemmingen.

- *Dosering*

Fulvestrant: Anbefalt dose av fulvestrant er 500 mg med én måneds intervall, med ytterligere 500 mg gitt to uker etter første dose.

Abemasiklib: Anbefalt dose er 150 mg to ganger daglig i kombinasjon med endokrin behandling.

Palbosiklib: Anbefalt dose er 125 mg én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling.

Ribosiklib: Anbefalt dose er 600 mg (tre 200 mg filmdrasjerte tabletter) én gang daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7 dager uten behandling.

- *Bivirkninger*

Samlede data for fulvestrant som monoterapi viste at de hyppigst rapporterte bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet, asteni, kvalme og økning av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALKP).

Det er noen forskjeller i bivirkningsprofilen for de ulike CDK4/6-hemmerne gitt i kombinasjon med endokrin behandling. De mest vanlige bivirkningene grad ≥ 3 for hver av CDK4/6-hemmerne som forekom med en hyppighet ≥ 2 % i de relevante kliniske studiene var:

Abemasiklib: nøytropeni, diare, leukopeni, anemi, infeksjon, økt alaninaminotransferase (ALAT), trombocytopeni, lymfopeni, økt aspartataminotransferase (ASAT), fatigue, kvalme, venøs tromboembolisme

Palbosiklib: nøytropeni, leukopeni, infeksjoner, anemi, økt ASAT, fatigue og økt ALAT

Ribosiklib: infeksjoner, nøytropeni, leukopeni, anemi, unormale leverfunksjonstester, lymfopeni, hypofosfatemi og oppkast

For ytterligere opplysninger henvises det til preparatomtale for Faslodex (fulvestrant) (12), Kisqali (ribosiklib) (9), Ibrance (palbosiklib) (10) og Verzenio (abemasiklib) (11).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt som ligger til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse (MT) for alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er basert på studien SOLAR-1, som er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk fase III-studie av alpelisib-fulvestrant vs. fulvestrant monoterapi (7).

Novartis har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. I Novartis sin opprinnelige innsendelse ble alpelisib-fulvestrant sammenlignet med behandling med fulvestrant monoterapi (basert på effektdata fra SOLAR-1) i en helseøkonomisk analyse. På forespørsel fra Legemiddelverket har Novartis også levert indirekte effektsammenligninger av kombinasjonsbehandling med alpelisib sammenlignet med kombinasjonsbehandling med fulvestrant og CDK4/6-hemmer. Det er levert to indirekte sammenligninger, en mot ribosiklib-fulvestrant og en mot palbosiklib-fulvestrant.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDETE STUDIER

Tabell 3: Oversikt over relevante studier identifisert og innsendt av Novartis

	SOLAR-1 (7)	MONALEESA-3 (13)	PALOMA-3 (14)
Design	Fase III Randomisert Aktiv kontrollarm Placebokontrollert Dobbelblindet Multisenter	Fase III Randomisert Aktiv kontrollarm Placebokontrollert Dobbelblindet Multisenter	Fase III Randomisert Aktiv kontrollarm Placebokontrollert Dobbelblindet Multisenter
Populasjon	Menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft, aktuelle for videre endokrin behandling etter tilbakefall eller progresjon, og som tidligere hadde blitt behandlet med aromatasehemmer i neoadjuvant/ adjuvant setting eller for avansert sykdom. Total pasientpopulasjon (n=572) ble delt i to	Postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft (metastatisk eller lokoregionalt residiv ikke mottakelig for kurativ behandling), aktuell for endokrin behandling i første- eller andrelinje avansert setting. N=726. Randomisert 2:1 til intervensjon/komparator, stratifisert etter tilstedeværelse av lunge- eller levermetastaser, samt tidligere endokrin behandling.	Kvinner ≥ 18 år med HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som hadde progrediert på tidligere endokrin behandling. N=521. Randomisert 2:1 til intervensjon/komparator, stratifisert etter sensitivitet for tidligere hormonbehandling, menopausal status, samt tilstedeværelse av viscerale metastaser.

	<p>kohorter før randomisering basert på PIK3CA mutasjonsstatus i vev:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PIK3CA-mutasjon (n=341) - Ikke PIK3CA-mutasjon (n=231) <p>Det ble også gjort retrospektive analyser av mutasjonsstatus i sirkulerende tumor-DNA (ctDNA) i serumprøver.</p> <p>Randomisert 1:1 innenfor hver kohort til intervensjon/komparator, stratifisert etter tilstedeværelse av lunge- eller levermetastaser samt tidligere behandling med CDK4/6-hemmer.</p> <p>Tidligere kjemoterapi for avansert sykdom, tidligere behandling med fulvestrant eller PIK3-, AKT- eller mTOR-hemmer, diabetes type 1 eller ukontrollert diabetes type 2 var blant eksklusjonskriteriene.</p>	<p>En subpopulasjon av pasienter med PIK3CA-mutasjon, bestemt ved analyse av ctDNA i serumprøve, ble identifisert post-hoc.</p> <p>Tidligere kjemoterapi for avansert sykdom eller tidligere behandling med fulvestrant eller CDK4/6-hemmer var blant eksklusjonskriteriene.</p>	<p>Endokrin resistens, ekspresjon av hormonreseptorer og PIK3CA mutasjonsstatus i ctDNA ble undersøkt ved baseline.</p>
Intervensjon	<p>Alpelisib + fulvestrant</p> <p>Alpelisib 300 mg p.o. daglig. Fulvestrant 500 mg intramuskulær injeksjon dag 1 og 15 i første syklus à 28 dager, deretter på dag 1 i påfølgende sykluser</p>	<p>Ribosiklib + fulvestrant</p> <p>Ribosiklib 600 mg p.o. daglig i 21 dager, deretter 7 dager uten i hver syklus à 28 dager. Fulvestrant 500 mg intramuskulær injeksjon dag 1 og 15 i første syklus à 28 dager, deretter på dag 1 i påfølgende sykluser</p>	<p>Palbosiklib + fulvestrant</p> <p>Palbosiklib 125 mg daglig i 21 dager, deretter 7 dager uten i hver syklus à 28 dager. Fulvestrant 500 mg intramuskulær injeksjon dag 1 og 15 i første syklus à 28 dager, deretter på dag 1 i påfølgende sykluser.</p>
Komparator	<p>Placebo + fulvestrant</p> <p>500 mg intramuskulær injeksjon dag 1 og 15 i første syklus à 28 dager,</p>	<p>Placebo + fulvestrant</p> <p>500 mg intramuskulær injeksjon dag 1 og 15 i første syklus à 28 dager, deretter på dag 1 i påfølgende sykluser</p>	<p>Placebo + fulvestrant</p> <p>500 mg intramuskulær injeksjon dag 1 og 15 i første syklus à 28 dager,</p>

	deretter på dag 1 i påfølgende sykluser		deretter på dag 1 i påfølgende sykluser
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) i PIK3CA-mutert kohort, vurdert av utprøver iht. RECIST-kriteria	PFS, vurdert av utprøver	PFS, vurdert av utprøver
Viktige sekundære endepunkter	- Totaloverlevelse (OS) i PIK3CA-mutert kohort - PFS og OS i kohort uten PIK3CA-mutasjon - Sikkerhet	- OS - Total responsrate (ORR) - Sikkerhet	- OS

ByLieve-studien (NCT03056755): I tillegg til ovennevnte studier, pågår en åpen, tre-kohort, ikke-randomisert, ikke-komparativ fase II-studie (n=382) som evaluerer effekt og sikkerhet av alpelisib + endokrin behandling (fulvestrant eller letrozol (AI)), hos pasienter med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert avansert brystkreft, etter sykdomsprogresjon på flere ulike behandlingsregimer som bl.a. inkluderer CDK4/6-hemmer. Foreløpige resultater fra denne studien ble vurdert ved innvilgelse av MT. Pasientene i studien har progrediert under eller etter seneste behandling og er fordelt i tre kohorter basert på tidligere behandling med (1) CDK4/6-hemmer+aromatasehemmer, (2) CDK4/6-hemmer+fulvestrant, eller (3) systemisk kjemoterapi eller endokrin behandling som monoterapi eller i kombinasjon med målrettet behandling som ikke omfattes av kohort 1-2. Studien pågår fortsatt, og er estimert å være ferdig i juli 2023.

2.2 DIREKTE SAMMENLIGNENDE STUDIE AV ALPELISIB + FULVESTRANT MOT FULVESTRANT MONOTERAPI

Den randomiserte, placebokontrollerte, dobbelblindede, multisenter, fase III-studien SOLAR-1 var den pivotale studien som lå til grunn ved innvilgelse av MT. Studien er presentert i Tabell 3. Pasientene ble fordelt i to parallelle kohorter basert på PIK3CA-mutasjonsstatus i tumorvev. I begge kohortene ble pasientene randomisert 1:1 til å få behandling med enten alpelisib 300 mg peroralt og fulvestrant 500 mg intramuskulær injeksjon eller placebo peroralt og fulvestrant 500 mg intramuskulær injeksjon. Randomiseringen ble stratifisert etter tilstedeværelse av lunge- eller levermetastaser samt tidligere behandling med CDK4/6-hemmer.

Behandling vedvarte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, død, eller dersom pasienten trakk tilbake samtykket. Bildediagnostikk (CT, MRI eller begge) ble gjennomført i screeningsperioden, og deretter hver åttende uke de første 18 måneder, etterfulgt av hvert tolvte uke ut behandlingstiden. Vitale tegn ble undersøkt, og hematologiske og biokjemiske analyser ble gjort ved screening, hver andre uke første 8 uker, og deretter hver fjerde uke. Fastende glukosenivå ble evaluert på dag 8 av behandlingen. Sikkerhet ble kontinuerlig evaluert gjennom studien, og inntil 30 dager etter siste dose studielegemiddel. Ved datakutt for andre interimanalyse (september 2019), var median oppfølgingstid 26,4 måneder.

PIK3CA mutasjonsstatus ved baseline ble bestemt i tumorbiopsier, enten fra initell diagnose eller nyeste biopsi, ved analysemetoder basert på real-time PCR av «hotspots» for mutasjon i ekson 7, 9 og 20 (totalt 11 ulike mutasjoner inkludert) av PIK3CA-genet, og dette lå til grunn for inndeling av pasienter i de to parallelle kohortene. Opprinnelig ble *Novartis PIK3CA PCR mutation CTA* brukt, men når inklusjon i kohorten med pasienter uten PIK3CA-mutasjon var nesten fullstendig, gikk man over til å bruke *QIAGEN therascreen PIK3CA RGQ PCR Kit*, som er en test spesielt utviklet for alpelisib (companion diagnostics, Tissue CDx). Av totalt 572 randomiserte pasienter, ble inklusjon basert på PIK3CA-stauts bestemt ved bruk av *Novartis PIK3CA PCR mutation CTA* for 395 pasienter, mens 177 ble inkludert basert på testing med Tissue CDx. I tillegg til mutasjonstesting i vev, ble det samlet inn plasmaprøver fra randomiserte pasienter før studiestart for å kunne gjennomføre retrospektive mutasjonstest-analyser i sirkulerende tumor-DNA (ctDNA) med *QIAGEN therascreen PIK3CA Plasma RGQ Kit (Plasma CDx)*.

341/572 pasienter hadde PIK3CA-mutasjon bestemt med Tissue CDx, mens 186/549 (prøver fra 23 individer manglet for denne analysen) hadde PIK3CA-mutasjon som kunne detekteres i ctDNA med Plasma CDx.

Legemiddelverkets vurdering

Studiens kvalitet og validitet er vurdert av den europeiske legemiddelmyndigheten EMA ved innvilgelse av MT (4). Kun pasientkohorten med PIK3CA-mutasjon vurderes å være relevant for metodevurderingen, og disse pasientene utgjør om lag 60 % av den totale studiepopulasjonen (n=341). Analyser av effekt er gjort på alle pasienter randomisert til behandling innenfor hver kohort (ITT).

Legemiddelverket vurderer at det primære endepunktet i studien, PFS vurdert av utprøver per RECIST v1.1 i PIK3CA-mutert kohort, samt det sekundære endepunktet OS i PIK3CA-mutert kohort, er relevante for metodevurderingen. At progresjon er vurdert av utprøver, kan gi skjevhet i resultatene. Både behandler og pasient var i utgangspunktet blindet for hvilken behandling som ble gitt, men tatt i betraktning at alpelisib er forbundet med effekter på serumglukose og hud, kan det antas at blindingen ikke var effektivt opprettholdt i alle tilfeller. PFS ble også vurdert av en blindet, uavhengig komite for tilfeldig utvalgte pasienter som utgjorde 50 % av den totale pasientpopulasjonen i PIK3CA- mutert kohort, og vurderingene samsvarte i hovedsak med vurderingen gjort av utprøver.

Pasientene ble fordelt i to kohorter før randomisering, basert på PIK3CA-mutasjonsstatus. Randomiseringen av pasienter innenfor hver kohort ble så stratifisert etter tilstedeværelse av lunge- eller levermetastaser og tidligere behandling med CDK4/6-hemmer. Dette bidrar til å balansere pasientenes egenskaper mellom armene innenfor hver kohort. Det ble ikke stratifisert på andre prognostiske faktorer som alder, ECOG-status eller antall metastatiske steder, men Legemiddelverket vurderer at behandlingsarmene i PIK3CA-mutert kohort likevel fremstår tilstrekkelig balanserte.

Legemiddelverket understreker at denne metodevurderingen avgrenses av gjeldene indikasjon for alpelisib, og at foreliggende studier ikke i tilstrekkelig grad kan informere om effekten av alpelisib i kombinasjon med fulvestrant hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer. Det ble opprinnelig søkt om MT for alpelisib i kombinasjon med fulvestrant for bruk etter sykdomsprogresjon på et *endokrinbasert behandlingsregime*, men indikasjonsordlyden ble av EMA endret til å gjelde pasienter med sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som *monoterapi*. Både i Norge og internasjonalt er det nå vanlig å behandle pasienter i førstelinje metastatisk setting med tillegg av CDK4/6-hemmer (se Kapittel 1.4), men dette var ikke standard da den kliniske studien ble planlagt. Blant pasientene inkludert i PIK3CA-mutert kohort, hadde kun totalt 20 pasienter (5,9 %) mottatt tidligere behandling med en CDK4/6-hemmer, og det er derfor usikkert om effektene observert i SOLAR-1 også gjelder disse pasientene. EMA vurderte foreløpige resultater fra ByLieve-studien i sin MT-utredning, men mente at det var vanskelig å konkludere noe rundt effekten av alpelisib for pasienter tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer grunnet mangel på kontrollgruppe.

Legemiddelverket mener at sammenligningsalternativet i SOLAR-1 ikke er det mest relevante sammenligningsalternativet for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har vurdert at relevant komparator for denne metodevurderingen er fulvestrant + CDK4/6-hemmer (se Kapittel 1.4.4). Da det ikke foreligger direkte sammenlignende studier av alpelisib og CDK4/6-hemmer som tillegg til fulvestrant, anses det nødvendig å gjennomføre en indirekte sammenligning av effekt for å kunne etablere relativ effekt av alpelisib mot riktig komparator.

Legemiddelverket mener at SOLAR-1 er av tilfredsstillende kvalitet for metodevurderingen, og vil videre vurdere om tilgjengelige data er tilstrekkelige for å gjennomføre en relativ effektsammenligning av alpelisib + fulvestrant mot fulvestrant + CDK4/6-hemmer.

2.3 INDIREKTE EFFEKTSAMMENLIGNINGER (ITC) AV ALPELISIB-FULVESTRANT OG CDK4/6-HEMMERE-FULVESTRANT

Novartis har levert to indirekte effektsammenligninger (ITC) der alpelisib-fulvestrant sammenlignes med CDK4/6-hemmer og fulvestrant. Den ene sammenligningen er mot CDK4/6-hemmeren ribosiklib (se 2.3.1), og den andre er mot CDK4/6-hemmeren palbosiklib (se 2.3.2).

2.3.1 ITC alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant

ITCen mellom alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant er basert på studiene SOLAR-1 (pasientkohorten med PIK3CA-mutasjon) og MONALEESA-3 (se Appendiks 1). Studiene er oppsummert i Tabell 3. Novartis har gjennomført både en ankret sammenligning basert på Bucher-metoden og en uankret effektsammenligning ved bruk av *propensity score* (PS)-vekting, hvor absolutte effekter i alpelisib-fulvestrant-armen sammenlignes direkte med de absolutte effektene i den vektete ribosiklib-fulvestrant-

armen (uten fulvestrant-armen som anker). Novartis er innehaver av markedsføringstillatelse for både alpelisib og ribosiklib, og har dermed tilgang til pasientnivådata fra begge studiene. Dette tillot Novartis å gjennomføre PS-vekting av MONALEESA-3-pasienter, slik at studiepopulasjonen er justert for å bedre stemme overens med studiepopulasjonen i SOLAR-1.

Begge studiene inkluderte pasienter med sykdomsprogresjon ≤ 12 måneder etter fullført (neo)adjuvant endokrin behandling og som ikke hadde mottatt tidligere behandling for metastatisk brystkreft (*early relapsers*, gruppe 1), samt pasienter som hadde progresjon >12 måneder etter (neo)adjuvant endokrin behandling, under eller etter førstelinje endokrin behandling for metastatisk brystkreft, eller pasienter med nylig diagnostisert metastatisk brystkreft som hadde progresjon under eller etter førstelinje endokrin behandling (gruppe 2). Dersom alpelisib innføres i Norge, vil behandlingen i hovedsak være aktuell for pasienter i gruppe 1 grunnet begrensningene i godkjent indikasjon sett opp mot dagens behandlingspraksis, se Kapittel 1.4.3. Et fåtall av pasienter fra gruppe 2, som ikke tidligere har mottatt kombinasjonsbehandling med CDK4/6-hemmer og som vurderes å være i god nok form for behandling med alpelisib, vil også kunne være aktuell for behandling. Novartis har på forespørsel fra Legemiddelverket levert indirekte analyser av effekt separat for pasienter i gruppe 1 (i tillegg til samlet for gruppe 1 og 2), men påpeker at resultatene fra ITC i gruppe 1 bør tolkes med varsomhet grunnet liten utvalgsstørrelse. Legemiddelverket er enig i at resultatene fra den indirekte effektsammenligningen samlet for gruppe 1+2 er mer robust, men vil presentere og vurdere resultatene fra begge analysene gitt forventet bruk av alpelisib i klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

SOLAR-1 og MONALEESA-3 hadde et lignende design og lignende inklusjons- og eksklusjonskriterier (Tabell 3 og Tabell 19 (Appendiks 1)). Hovedforskjellen mellom studiene var at i SOLAR-1 ble pasienter i kohorten med PIK3CA-mutasjon (n=341) inkludert på bakgrunn av mutasjonsstatus bestemt i tumorprøve (beskrevet i 2.1.1), mens pasienter i MONALEESA-3 ble inkludert uansett mutasjonsstatus (n=726). I tillegg til PCR-analysene av tumorbiopsier som lå til grunn for inklusjon i SOLAR-1, ble det også gjort retrospektive analyser av ctDNA i serumprøver. I MONALEESA-3 ble en liten subpopulasjon av pasienter med PIK3CA-mutasjon identifisert post-hoc ved analyse av ctDNA i serum.

For å justere for ulikheter i testmetoden mellom studiene, har Novartis kun inkludert pasienter fra SOLAR-1 som fikk PIK3CA-mutasjon identifisert via ctDNA i serumprøve i sin analyse. Dette reduserer antall inkluderte pasienter fra SOLAR-1 betraktelig, fra 341 til 163 pasienter. I MONALEESA-3 utgjorde undergruppen av pasienter som hadde PIK3CA-mutasjon 108 pasienter.

ITC samlet for gruppe 1+2

Fordi analysen kun inkluderer pasienter med PIK3CA-mutasjon identifisert fra ctDNA i serumprøver i motsetning til i tumorprøver, er antallet inkluderte pasienter fra SOLAR-1 kraftig redusert. Pasientantallet ble redusert fra 341 til 163, hvorav 70 (35 i intervensjonsarm + 35 i kontrollarm) tilhører gruppe 1 og 93 (45 i intervensjonsarm og 48 i kontrollarm) tilhører gruppe 2 (Tabell 21, Appendiks 1). I MONALEESA-3 utgjorde undergruppen av pasienter som hadde PIK3CA-mutasjon 108 pasienter, hvorav 61 (39 og 22 i

hhv. intervensjons- og kontrollarm) i gruppe 1 og 47 (32 og 15 i hhv intervensjons- og kontrollarm) i gruppe 2.

Det var store ubalanser mellom armene i henholdsvis SOLAR-1 og MONALEESA-3 i den kombinerte gruppen 1+2 (Tabell 22, Appendiks 1). I utvalget av pasienter fra SOLAR-1 som inngår i ITC var pasienter i alpelisib-fulvestrant-armen yngre enn i kontrollarmen, hadde bedre ECOG-ytelsesstatus, bedre histologisk grad samt et lavere antall metastatiske steder, noe som samlet sett indikerer at pasienter i intervensjonsarmen var i bedre form enn i kontrollarmen. I MONALEESA-3 var imidlertid pasientene i ribosiklib-fulvestrant-armen eldre enn i kontrollarmen, andelen pasienter med visceral sykdom var høyere og pasientene hadde et høyere antall metastaser enn i kontrollarmen. En ankret sammenligning av alpelisib-fulvestrant mot ribosiklib-fulvestrant, dvs. en sammenligning basert på en relativ behandlingseffekt mot komparator i hver studie ved hjelp av Bucher-metoden, vil tydelig favorisere alpelisib-fulvestrant fremfor ribosiklib-fulvestrant og vil derfor være uegnet. Novartis gjennomførte en slik analyse, men på grunn av den klare skjevheten vil resultatene ikke bli diskutert her. Snarere diskuteres ubalanse i pasientkarakteristika som påvirker den uankrede ITC'en via PS-vekting. En slik tilnærming reduserer i teorien heterogenitet mellom studiene og bias i resultatene. På grunn av *residual confounding* vil en slik tilnærming imidlertid ikke erstatte direkte sammenlignende studier, som ville gitt mer robuste resultater.

Det var noe ubalanse mellom alpelisib-fulvestrant-armen i SOLAR-1 og ribosiklib-fulvestrant-armen i MONALEESA-3 i gruppe 1 (Tabell 22, Appendiks 1). Pasienter i ribosiklib-fulvestrant-armen var eldre, en høyere prosentandel var hvite, hadde et tidlig sykdomsstadium på diagnositidspunktet, hadde visceral sykdom og dårligere histologisk karakter. Samtidig var pasientene like når det gjaldt ECOG og antall involverte metastatiske steder.

Alle baseline kovariater fra alpelisib-fulvestrant-armen og ribosiklib-fulvestrant-armen ble brukt i den multivariable logistiske regresjonsmodellen for å utlede PS. Novartis har ikke gitt noen diskusjon rundt modellspesifikasjonen og viktigheten av de inkluderte kovariatene. Siden det imidlertid ikke er noen klare retningslinjer for om ubetydelige kovariater skal ekskluderes fra PS-modellen (21), har ikke Legemiddelverket fulgt dette videre opp. Bruk av vekter på pasienter i ribosiklib-fulvestrant-armen så ikke ut til å endre bidraget til individuelle pasienter, da vekten per pasient var mellom 0 og 2 (Figur 5, Appendiks 1). Følgelig var den vektete utvalgsstørrelsen på 78,7 relativt lik den uvektede utvalgsstørrelsen på 71 for ribosiklib-fulvestrant. Vektingen reduserte, men eliminerte ikke, alle forskjellene mellom armene. Siden disse forskjellene ikke ga noen tydelig retning av skjevhet, er Legemiddelverket enig i at den vektete ribosiklib-fulvestrant-armen kan sammenlignes direkte med alpelisib-fulvestrant-armen (dvs. en uankret sammenligning).

Oversikten over resultatene fra kombinert gruppe 1+2 fra den uankrede sammenligningen mellom alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant utført ved hjelp av PS-vekting er presentert i Tabell 4. Resultatene fra en Cox regresjonsanalyse viser at det ikke var noen signifikant forskjell mellom armene når det gjelder PFS og OS, både for vektete og uvektede populasjoner. Bruken av en hasard ratio for å

representere en behandlingseffekt er hensiktsmessig, siden antakelsen om proporsjonal hasard ser ut til å holde (Figur 7, Appendiks 1).

Tabell 4: Sammendrag av resultater fra den uankrede indirekte effektsammenligningen mellom alpelisib-fulvestrant (SOLAR-1) og ribosiklib-fulvestrant (MONALEESA-3) utført ved bruk av PS-vekting *. PIK3CA-mutasjonsstatus bestemt ved bruk av serumprøver.

Endpoint	Weighting	Arms		Group 1+2					Group 1				
				N		Cox Regression			N		Cox Regression		
		Active	Comp	Active	Comp	HR	Lower	Upper	Active	Comp	HR	Lower	Upper
PFS	No	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	71	0.960	0.669	1.377	35	39	0.709	0.422	1.191
PFS	Yes	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	78.7	0.925	0.631	1.354	35	27.2	0.634	0.376	1.067
OS	No	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	71	1.125	0.726	1.746	35	39	0.873	0.465	1.638
OS	Yes	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	78.7	0.994	0.597	1.655	35	27.2	0.705	0.385	1.291

HR- hazard ratio, CI- confidence intervals, PFS- progression-free survival, OS- overall survival. * PS- propensity of being included in the alpelisib-fulvestrant arm of SOLAR-1. Average treatment effect in the treated (ATT) inverse probability of weights for patients in the MONALEESA-3 was calculated using the following formula: $W_{i,j} = P_{i,j} / (1 - P_{i,j})$ where $P_{i,j}$ = propensity score for being in arm j of SOLAR-1

ITC gruppe 1

Utvalgsstørrelsen er ytterligere begrenset når man ser på pasienter i gruppe 1 isolert. Antall pasienter i gruppe 1 ble redusert fra 177 i den totale SOLAR-1-populasjonen til 70 (35 for intervensjon + 35 for komparator) i ITC siden analysen kun inkluderer pasienter med PIK3CA-mutasjon identifisert i ctDNA i serumprøver. I MONALEESA-3, der pasienter ikke ble screenet for PIK3CA-mutasjon, er antall pasienter med PIK3CA-mutasjon identifisert post-hoc via ctDNA i serum også lite (39 for intervensjon + 22 for komparator). På grunn av manglende stratifisering er ubalansen i pasientegenskapene mellom intervensjonen og komparatoren i hver studie betydelig for denne subgruppen av pasienter (Tabell 24, Appendiks 1). Spesielt pasienter i placebo-fulvestrant-armen i SOLAR-1 var i dårligere form enn i alpelisib-fulvestrant-armen. De var eldre, hadde dårligere ECOG, histologisk grad og en større andel hadde visceral sykdom. Behandlingseffekten mellom alpelisib-fulvestrant og placebo-fulvestrant i gruppe 1 vil gi skjevhet i resultatene til fordel for alpelisib-fulvestrant. Det er også store avvik mellom armene i MONALEESA-3, men retningen av skjevhet er mindre tydelig ettersom pasienter i placebo-fulvestrant-armen er litt eldre, men har bedre ECOG og histologisk grad enn pasienter i ribosiklib-fulvestrant-armen. Som diskutert ovenfor, anses en ankret analyse via Bucher-metoden ikke å være hensiktsmessig i dette tilfellet, da en slik analyse vil gi skjevhet i resultatene til fordel for alpelisib-fulvestrant fremfor ribosiklib-fulvestrant.

Det var også store ubalanser mellom alpelisib-fulvestrant-armene og ribosiklib-fulvestrant-armen når det gjelder rase, ECOG, histologisk grad, andelen med visceral sykdom og antall metastatiske steder. PS-vekting av pasienter i ribosiklib-fulvestrant-armen reduserte ytterligere representasjonen av individuelle pasienter i denne armene, og utvalgsstørrelsen falt fra 39 til 27,2. Dette er problematisk da den uvektede utvalgsstørrelsen allerede var liten. PS-vekting minimerte forskjellene i ECOG-status, men forskjellene i histologisk grad, andel med visceral sykdom og antall metastatiske steder forble. Selv om det ikke er noen

klar retning av skjevhet, er resultatene av en PS-justert sammenligning usikker grunnet liten utvalgsstørrelse og uløste forskjeller i pasientkarakteristikker.

Oversikten over ITC-resultater for gruppe 1 er presentert i Tabell 4. Resultatene fra en Cox-regresjonsanalyse viser at det ikke var signifikante forskjeller mellom armene når det gjelder PFS og OS, både for vektete og ikke-vektete populasjoner. Bruken av en hasard ratio for å representere en behandlingseffekt er hensiktsmessig, ettersom antakelsen om proporsjonal hasard ser ut til å holde (Figur 11, Appendiks 1).

2.3.2 ITC alpelisib-fulvestrant og palbosiklib-fulvestrant

Novartis har levert en ITC mellom alpelisib-fulvestrant og palbosiklib-fulvestrant basert på studiene SOLAR-1 og PALOMA-3 (Se Tabell 3 og Appendiks 1). Sammenligningen er utført via Bucher-metoden der behandlingseffekten (dvs. hasard ratio mot placebo-fulvestrant) fra hver studie ble brukt i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Bucher-metoden hviler på en antagelse om at pasientpopulasjoner er tilstrekkelig homogene på tvers av studiene. Legemiddelverket mener at denne antagelsen ikke er oppfylt, og at Bucher-metoden derfor ikke er egnet.

PALOMA-3 inkluderte pasienter uavhengig av menopausal status, mens kun postmenopausale kvinner ble inkludert i SOLAR-1. Videre, i motsetning til i SOLAR-1, ble pasienter som hadde fått en tidligere linje med cellegift ved avansert sykdom inkludert i PALOMA-3. De publiserte resultatene for en subpopulasjon med PIK3CA-mutasjonen i PALOMA-3 var ikke spesifikke for pasienter i gruppe 1 og kombinerte grupper 1+2 som definert ovenfor.

I følge PALOMA-3-publikasjonen (14) ble PIK3CA-mutasjon påvist i ctDNA i plasmaprøver, slik som i MONALEESA-3. Novartis valgte likevel å bruke samlede data fra SOLAR-1-kohorten der PIK3CA-mutasjon ble påvist i tumorprøver ved PCR-analyse. Novartis angir at en positiv ctDNA-test for PIK3CA indikerer en større sykdomsbyrde. Ifølge den siste SOLAR-1-publikasjonen, indikerer en positiv ctDNA-test en dårligere prognose, men en bedre OS hasard ratio for alpelisib-fulvestrant vs placebo-fulvestrant (15). Det er imidlertid vanskelig å konkludere med prognostisk verdi av testmetoden, siden det er store forskjeller i pasientegenskaper mellom armene i den ctDNA-positive kohorten. Legemiddelverket er derfor usikker på hvordan testmetoden påvirker ITC-resultatene.

Pasienter i SOLAR-1 ble delt i to kohorter basert på mutasjonsstatus, og deretter randomisert stratifisert etter tilstedeværelse av lunge- eller levermetastaser samt tidligere behandling med CDK4/6-hemmer. Som et resultat balanseres pasientens egenskaper mellom armene. I PALOMA-3, er det imidlertid stor ubalanse mellom armene i subpopulasjonen med PIK3CA-mutasjonen på grunn av manglende stratifisering etter mutasjonsstatus. Pasienter i palbosiklib-fulvestrant-armen var eldre, hadde dårligere ECOG-status, en høyere andel beinmetastaser, et høyere antall tidligere linjer med endokrin behandling og en høyere andel tidlige tilbakefall. Samlet sett kan det konkluderes med at pasienter i palbosiklib-

fulvestrant-armen var i dårligere form enn i placebo-fulvestrant-armen, og at behandlingseffekten av palbosiklib-fulvestrant er undervurdert.

Det er også forskjeller i pasientegenskaper i PIK3CA-subpopulasjonene mellom SOLAR-1 og PALOMA-3. Spesielt er PALOMA-3 subpopulasjonen eldre, har dårligere ECOG-ytelsesstatus og har et høyere antall tidligere linjer med endokrin behandling. På den annen side var en høyere andel pasienter i PALOMA-3 subpopulasjonen følsomme for tidligere hormonbehandling. Alle disse faktorene er mulige prognostiske og behandlingsmodifiserende faktorer som kan påvirke ITC-resultatene.

2.4 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON VEDRØRENDE DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller mellom alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant når det gjelder PFS og OS, hverken for den totale pasientpopulasjonen som omfattes av indikasjonene (pasientgruppe 1+2 samlet) eller for subpopulasjonen av pasienter som antas å være mest aktuell for behandling i klinisk praksis (gruppe 1 alene). Resultatene i gruppe 1 er imidlertid mer usikre, noe som gjenspeiles i brede konfidensintervaller. Legemiddelverket vurderer at de indirekte effektsammenligningene er av god nok kvalitet til å sannsynliggjøre at kombinasjonsbehandling med alpelisib og fulvestrant har sammenlignbar effekt som kombinasjonsbehandling med ribosiklib og fulvestrant, for behandling av HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi. Legemiddelverket vil videre vurdere den innsendte dokumentasjonen for klinisk relevans og overførbarhet til norsk klinisk praksis i Kapittel 3.

Når det gjelder sammenligningen av alpelisib-fulvestrant og palbosiklib-fulvestrant, konkluderer Legemiddelverket med at det ikke er hensiktsmessig å gjennomføre en indirekte effektsammenligning via Bucher-metoden grunnet heterogenitet i pasientpopulasjonene. Gitt at det vurderes å være en klasseeffekt av CDK4/6-hemmere, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at behandling med alpelisib og fulvestrant også har sammenlignbar effekt som behandling med fulvestrant i kombinasjon med andre CDK4/6-hemmere enn ribosiklib.

2.5 PÅGÅENDE STUDIER

Novartis har levert tabellen nedenfor som oppsummerer andre pågående studier med alpelisib innen brystkreft. ByLieve-studien (se Kapittel 2.1) er også pågående, og forventes avsluttet i 2023. I tillegg opplyser Novartis at det er planlagt studier innen områder som hode- og hals- plateepitelkarsinom (HNSCC), eggstokkreft og PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS).

Tabell 5: Pågående studier med alpelisib innen brystkreft (Novartis)

Studie-navn og NCT (clinical-trials.gov)	Studiens hensikt (pas.pop. etc.)	Intervensjon	Komparator	Utfallsmål	Igangsatt	Forventet avsluttet
EPIK-B2 NCT04208178 A Two Part, Phase III, Multicenter, Randomized (1:1), Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Alpelisib (BYL719) in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab as Maintenance Therapy in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer With a <i>PIK3CA</i> Mutation	Formålet med studien er å evaluere effekt og sikkerhet, samt anbefalt dose av behandling med alpelisib i kombinasjon med trastuzumab og pertuzumab hos pasienter med HER2+ avansert brystkreft med <i>PIK3CA</i> mutasjon, etter induksjonsbehandling med taxan i kombinasjon med trastuzumab and pertuzumab	Alpelisib trastuzumab pertuzumab,	Placebo trastuzumab pertuzumab,	Insidens av DLT (Dose Limiting Toxicities), PFS, OS, ORR, CBR, Sikkerhet, PK, etc.	Juli 2020	Okt 2025
EPIK-B3 NCT04251533 A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Alpelisib (BYL719) in Combination With Nab-paclitaxel in Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer With Either Phosphoinositide-3-kinase Catalytic Subunit Alpha (<i>PIK3CA</i>) Mutation or Phosphatase and Tensin Homolog Protein (PTEN) Loss Without <i>PIK3CA</i> Mutation	Formålet med studien er å evaluere effekt og sikkerhet av behandling med alpelisib i kombinasjon med nab-paclitaxel hos pasienter med avansert trippel negativ brystkreft som enten er <i>PIK3CA</i> -mutert eller har tap av PTEN uten <i>PIK3CA</i> -mutasjon.	alpelisib Nab-paclitaxel	Placebo Nab-paclitaxel	PFS, ORR, OS, CBR, QoL, Sikkerhet, PK etc.	Juni 2020	Juni 2023

Legemiddelverket har også funnet at det er planlagt en fase III, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie av alpelisib i kombinasjon med fulvestrant hos pasienter med HR-positiv, HER2-negativ, *PIK3CA*-mutert avansert brystkreft med sykdomsprogresjon på eller etter behandling med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med AI (NCT05038735). Studien er forventet avsluttet i 2026, og vil gi mer informasjon rundt effekten av alpelisib hos pasienter tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Pasienter aktuelle for behandling med alpelisib i norsk klinisk praksis vil i hovedsak være postmenopausale kvinner med PIK3CA-mutert, HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. En klinker Legemiddelverket har konferert, mener at behandlingen først og fremst vil være aktuell for pasienter med metastatisk sykdom, og angir at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis er mellom 60 og 80 år.

Alpelisib er indisert i kombinasjon med fulvestrant etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som *monoterapi*. Dette kan være aktuelt ved progresjon under eller etter (neo)adjuvant endokrin behandling eller for pasienter med sykdomsprogresjon under eller etter endokrin førstelinjebehandling (dersom gitt som monoterapi) i metastatisk setting. Dette betyr at alpelisib både vil kunne være indisert fra første- og andrelinje ved behandling av metastatisk brystkreft, avhengig av sykdomsforløpet til den individuelle pasienten og hvilken behandling pasienten tidligere har mottatt. Begrensninger i indikasjonen for alpelisib, sett opp mot gjeldende behandlingspraksis, gjør imidlertid at det i hovedsak vil være pasienter med sykdomsprogresjon under eller etter (neo)adjuvant endokrin behandling, dvs. førstelinje metastatisk setting, som kvalifiserer for behandling med alpelisib i henhold til godkjent indikasjon i norsk klinisk praksis. Mest sannsynlig tidligere endokrin behandling hos disse pasientene er aromatasehemmer, gitt i (neo)adjuvant setting. Se også Kapittel 1.4 for beskrivelser av behandlingsalgoritmen i norsk klinisk praksis.

Kun pasienter med PIK3CA-mutasjon er aktuell for behandling med alpelisib. Mutasjonstesting kan enten gjøres enkeltvis ved PCR-analyse av en bestemt biomarkør, eller som del av et større genpanel. Det er ukjent hvor stor andel av norske HR-positive, HER2-negative brystkreftpasienter som har mutasjon i PIK3CA. I EPAR til Piqray angis at PIK3CA-mutasjoner er rapportert i 36 % av alle brystkrefttilfeller og inntil 45 % av svulster som er samtidig HR-positive og HER2-negative (4).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Effektdokumentasjon for alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er fra den kliniske studien SOLAR-1, mens relativ effekt mot relevant komparator er etablert gjennom en indirekte effektsammenligning (ITC) der også data fra studien MONALEESA-3 inngår. Studiene og ITC er beskrevet i mer detalj og vurdert i Kapittel 2.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

SOLAR-1 evaluerte effekten av alpelisib-fulvestrant og placebo-fulvestrant hos postmenopausale kvinner (samt menn, n=1) med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft (metastatisk eller lokoregionalt residiv ikke mottakelig for kurativ behandling), som tidligere hadde blitt behandlet med en aromatasehemmer i neoadjuvant/ adjuvant setting eller for avansert sykdom, og som var aktuelle for videre endokrin behandling etter tilbakefall eller progresjon. Pasientene (n=572) ble delt i to kohorter før randomisering basert på PIK3CA mutasjonsstatus i tumorvev, bestemt ved PCR-analyse. Kun PIK3CA-mutert kohort (n=341) er relevant for denne metodevurderingen. Pasientene ble randomisert 1:1 innenfor hver kohort til intervensjon/ komparator, stratifisert etter tilstedeværelse av lunge- eller levermetastaser samt tidligere behandling med CDK4/6-hemmer. Tidligere kjemoterapi for avansert sykdom, tidligere behandling med fulvestrant eller PIK3-, AKT- eller mTOR-hemmer, diabetes type 1 eller ukontrollert diabetes type 2 var blant eksklusjonskriteriene.

I PIK3CA-mutert kohort var median alder om lag 63 år, og pasientene hadde ECOG-status 0 (66 %) eller 1 (33 %) ved baseline. Nesten alle pasientene hadde brystkreft i stadium IV, og kun én pasient (0,6 %) i intervensjonsarmen og 7 pasienter (4,1 %) i komparatorarmen var i stadium III ved studiestart. Omtrent halvparten (52 %) av pasientene befant seg i førstelinje metastatisk setting, mens den andre halvparten (47 %) var kommet til andrelinje. Siste hormonbehandling før studiestart hadde blitt gitt i adjuvant setting for halvparten av pasientene. Om lag 98 % hadde blitt behandlet med en aromatasehemmer i forrige linje, mens nesten 16 % hadde fått et anti-østrogen (hovedsakelig tamoksifen) i linjen før studiestart. Andelen pasienter som hadde blitt behandlet med en CDK4/6-hemmer tidligere var 5,9 %.

I underkant av halvparten av pasientene fra PIK3CA-mutert kohort (påvist ved PCR-analyse av tumorvev), ble identifisert som PIK3CA-muterte ved analyse av ctDNA i plasma. Det er disse pasientene som inngår i ITC.

MONALEESA-3 evaluerte effekten av ribosiklib-fulvestrant og placebo-fulvestrant hos postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft (metastatisk eller lokoregionalt residiv ikke mottakelig for kurativ behandling), aktuell for endokrin behandling i første- eller andrelinje avansert setting (n=726). Randomiseringen av pasienter til intervensjon- og komparatorarm ble stratifisert etter tilstedeværelse av lunge- eller levermetastaser, samt tidligere endokrin behandling (ingen tidligere endokrin behandling for avansert sykdom vs. opptil en tidligere endokrin behandling for avansert sykdom). Tidligere kjemoterapi for avansert sykdom eller tidligere behandling med fulvestrant eller CDK4/6-hemmer var blant eksklusjonskriteriene.

Median alder (totalpopulasjon) var 63 år, og pasientene hadde ECOG-status 0 (64 %) eller 1 (35 %) ved baseline. Også i denne studien hadde tilnærmet alle pasientene brystkreft i stadium IV (98,8 %). Omtrent halvparten av pasientene hadde ikke mottatt noen tidligere endokrin behandling for avansert sykdom, mens den andre halvparten hadde mottatt inntil en linje endokrin behandling for avansert sykdom.

En subpopulasjon av pasienter med PIK3CA-mutasjon, bestemt ved analyse av ctDNA i serumprøve, ble identifisert post-hoc (n=108) og inngår i ITC.

ITC: Grunnet ulike metoder for mutasjonstesting, og justering for dette, inngår kun 163 pasienter fra SOLAR-1 i ITC og 108 pasienter fra MONALEESA-3. Pasientkarakteristika for pasientene som inngår i ITC er presentert i Tabell 6 (samme tabell inngår også i Appendiks 1).

Tabell 6: Patient characteristics for Groups 1+2 in SOLAR-1 and MONALEESA-3

First and Second Line	SOLAR-1				MONALEESA-3				MONALEESA-3 weighted			
	ALP+FUL		PBO+FUL		RIB+FUL		PBO+FUL		RIB+FUL		PBO+FUL	
	N=80		N=83		N=71		N=37		N=78.7		N=78.7	
Age												
Mean (SD)	61.3	10.1	64.1	10.8	63.2	8.6	61.5	13.6	62.2	8.3	60.7	18.3
Age category (years) - n (%)												
18 to < 65	51	63.8	42	50.6	39	54.9	19	51.4	52	65.5	49	62.5
≥ 65	29	36.3	41	49.4	32	45.1	18	48.6	27	34.5	30	37.5
Sex - n (%)												
Female	79	98.8	83	100.0	71	100.0	37	100.0	79	100.0	79	100.0
Male	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Race - n (%)												
White	52	65.0	57	68.7	62	87.3	32	86.5	51	64.5	54	69.0
Asian	18	22.5	17	20.5	3	4.2	2	5.4	18	23.1	19	24.3
Black or African American	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.3	0	0.0
Other	10	12.5	9	10.8	5	7.0	3	8.1	9	11.1	5	6.6
Stage - n (%)												
Early (0,I,II,Missing)	38	47.5	40	48.2	44	62.0	22	59.5	41	52.0	48	61.3
III	21	26.3	25	30.1	15	21.1	10	27.0	18	23.1	17	21.4
IV (metastatic)	21	26.3	18	21.7	12	16.9	5	13.5	20	24.8	14	17.3
ECOG performance status -n (%)												
0	54	67.5	45	54.2	48	67.6	24	64.9	51	64.8	49	61.9
1	26	32.5	38	45.8	23	32.4	13	35.1	28	35.2	30	38.1
Missing	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Histologic grade -n (%)												
Well differentiated	13	16.3	8	9.6	6	8.5	4	10.8	13	16.1	6	7.7
Moderately differentiated	36	45.0	39	47.0	39	54.9	17	45.9	34	43.5	44	56.1
Poorly differentiated	21	26.3	22	26.5	17	23.9	8	21.6	18	22.6	12	15.0
Undifferentiated	1	1.3	2	2.4	0	0.0	2	5.4	0	0.0	2	2.0
Unknown	9	11.3	12	14.5	9	12.7	6	16.2	14	17.8	15	19.2
Visceral disease -n (%)												
Yes	48	60.0	52	62.7	47	66.2	21	56.8	41	52.7	46	58.4
No	32	40.0	31	37.3	24	33.8	16	43.2	37	47.3	33	41.6
Number of metastatic sites involved-n (%)												
1	24	30.0	17	20.5	21	29.6	13	35.1	29	36.5	23	29.4
2	26	32.5	34	41.0	20	28.2	12	32.4	23	29.2	23	29.2
≥ 3	30	37.5	32	38.6	30	42.3	12	32.4	27	34.3	33	41.4
Time since initial diagnosis (Months)												
Mean (SD)	73.7	62.8	67.3	66.5	80.8	65.4	97.3	85.2	72.5	69.6	74.7	97.8
Time since initial diagnosis quartiles -n (%) *												
Q1	20	25.0	23	27.7	17	23.9	7	18.9	21	26.7	16	20.6

Q2	21	26.3	22	26.5	17	23.9	8	21.6	22	28.5	19	24.7
Q3	21	26.3	21	25.3	18	25.4	9	24.3	17	21.8	27	33.9
Q4	18	22.5	17	20.5	19	26.8	13	35.1	18	23.0	16	20.7
Receipt of prior chemotherapy in the advanced setting - n (%)	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Number of prior lines of ET in the advanced setting - n (%)												
0	35	43.8	35	42.2	39	54.9	22	59.5	39	49.8	32	40.3
1	45	56.3	48	57.8	32	45.1	15	40.5	39	50.2	47	59.7

ALP, alpelisib; FUL, fulvestrant; PBO, placebo; RIB, ribosiklib; SD, standardavvik; ET, endokrin behandling

Legemiddelverkets vurdering

SOLAR-1 og MONALEESA-3 inkluderte både pasienter i første- og andrelinje metastatisk setting. For pasientene som fikk studiebehandling som andrelinjebehandling, var det en diskrepans mellom behandlingen de hadde fått i linjen før kontra hva som er forventet i norsk klinisk praksis, da tidligere behandling med CDK4/6-hemmer var et eksklusjonskriterium i MONALEESA-3, og kun en liten andel studiedeltakere i SOLAR-1 hadde mottatt slik behandling. Dette gjenspeiles i indikasjonsordlyden for alpelisib, hvor det spesifiseres at alpelisib skal gis etter endokrin behandling som *monoterapi*. I norsk klinisk praksis, blir de fleste pasienter i første linje metastatisk setting behandlet med en CDK4/6-hemmer i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant, og disse vil dermed ikke kvalifisere til påfølgende behandling med alpelisib (se 1.1 og 1.4.3). Pasienter som ikke hadde mottatt noen tidligere endokrin behandling for metastatisk brystkreft, og som dermed best representerer pasientene mest aktuelle for behandling med alpelisib i norsk klinisk praksis, utgjorde omtrent halvparten av pasientgrunnlaget i begge de aktuelle kliniske studiene, samt i subpopulasjonen av pasienter som inngår i ITC. Gitt at også pasienter i andrelinje metastatisk setting vil kunne være aktuell for behandling med alpelisib dersom de ikke tidligere har mottatt CDK4/6-hemmer, godtas dette. Legemiddelverket har imidlertid også vurdert en indirekte effektsammenligning isolert for pasienter som hadde tilbakefall ≤ 12 måneder etter fullføring av (neo)adjuvant endokrin behandling og som ikke hadde mottatt tidligere behandling for metastatisk brystkreft (*early relapsers*, gruppe 1, se 2.3.1).

For å kunne bli inkludert i SOLAR-1 eller MONALEESA-3, måtte pasientene ha avansert brystkreft, definert som metastatisk brystkreft eller lokoregionalt residiv ikke mottakelig for kurativ behandling. Nesten samtlige av pasientene inkludert i studiene hadde imidlertid metastatisk brystkreft (brystkreft stadium IV) ved studiestart. Populasjonen i studiene er altså noe smalere enn angitt i godkjent indikasjon for alpelisib, som inkluderer både pasienter med lokalavansert og metastatisk sykdom. Klinikerne i Legemiddelverket har konsultert, mener at det først og fremst er pasienter med metastatisk sykdom som vil være aktuell for metoden i norsk klinisk praksis. Etter Legemiddelverkets vurdering, synes lav inklusjon av pasienter med lokalavansert sykdom derfor ikke å ha mye å si for overførbareheten av studieresultater til norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer at median alder for pasienter inkludert i de relevante kliniske studiene sannsynligvis er omtrent på samme nivå som for pasientene som vil være aktuell for behandling med alpelisib i klinisk praksis. Median alder var 63 år i begge studiene (PIK3CA-mutert kohort i SOLAR-1 og totalpopulasjon i MONALEESA-3), mens den var noe lavere blant pasientene inkludert i ITC (61 år i alpelisib-fulvestrant-armen og 62 år i PS-vektet ribosiklib-fulvestrant-arm). Det er noe usikkert hva median alder vil være for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis, men klinikeren som Legemiddelverket har snakket med, angir at pasienter som mottar behandling for HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft i første eller andre behandlingslinje er mellom 60 og 80 år. En begrensende faktor ved behandling med alpelisib er bivirkninger i form av hypoglykemi, og det antas at det i hovedsak er de yngre pasientene som tåler denne bivirkningen best og dermed vil være mest aktuell for behandlingen.

Kun pasienter med PIK3CA-mutasjon vil være aktuell for behandling med alpelisib i norsk klinisk praksis. Hvilken type test som blir benyttet vil kunne ha betydning for hvor mange pasienter som identifiseres, samt prognose blant identifiserte pasienter. PIK3CA-mutasjon detektert i plasma ctDNA kan indikere en større sykdomsbyrde sammenlignet med pasienter som kun får påvist mutasjon ved PCR-analyse av tumorvev (15). For å justere for ulikheter i testmetoder mellom SOLAR-1 og MONALEESA-3, er kun pasienter som fikk PIK3CA-mutasjon identifisert via ctDNA i serumprøve inkludert i ITC. Dette medfører at ikke alle pasientene i PIK3CA-kohorten fra SOLAR-1 informerer estimater for relativ effekt. Justeringen reduserte antall inkluderte pasienter fra SOLAR-1 fra 341 i opprinnelig PIK3CA-kohort (identifisert ved PCR-analyse av tumorvev) til 163 pasienter (ctDNA). I MONALEESA-3 utgjorde undergruppen av pasienter som hadde PIK3CA-mutasjon 108 pasienter (identifisert i ctDNA post-hoc). Det er usikkert hvilken betydning det reduserte pasientantallet grunnet justering for ulike testmetoder eventuelt har for estimater av relativ effekt og overførbarhet til norsk klinisk praksis. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre en vurdering av relevant diagnostisk test i denne saken.

Legemiddelverkets totalvurdering er at pasientene inkludert i de relevante kliniske studiene og i den indirekte effektsammenligningen er tilstrekkelig representative for norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at alpelisib og fulvestrant vil doseres i henhold til anbefalingene i preparatomtalen (6), se Kapittel 1.4.1.

Midlertidige behandlingsavbrudd, dosereduksjon og/ eller seponering av alpelisib kan være nødvendig ved alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger. Anbefalte retningslinjer for dosejustering er beskrevet i preparatomtalen for alpelisib, og oppsummeres i Tabell 7. Det anbefales maksimalt 2 dosereduksjoner, deretter bør pasienten avslutte behandlingen med alpelisib permanent.

Tabell 7: Retningslinjer for anbefalt dosereduksjon av alpelisib grunnet bivirkninger iht. SPC

Dosenivå av Piqray	Dose og tidsplan	Antall og tablettstyrke
Startdose	300 mg/dag kontinuerlig	2 x 150 mg tabletter
Første dosereduksjon	250 mg/dag kontinuerlig	1 x 200 mg tablett og 1 x 50 mg tablett
Andre dosereduksjon	200 mg/dag kontinuerlig	1 x 200 mg tablett
¹ Bare 1 dosereduksjon er tillatt for pankreatitt.		

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dosering av alpelisib i kombinasjon med fulvestrant i SOLAR-1 tilsvarer anbefalt dosering i gjeldende preparatomtaler og er som forventet i norsk klinisk praksis. Dosereduksjon av alpelisib var tillatt i studien for å håndtere bivirkninger, og ble gjennomført i tråd med beskrivelsen i preparatomtalen gjengitt over.

Median relativ doseintensitet ble rapportert til 82,7 % i alpelisib-fulvestrant-armen i kohorten med PIK3CA-mutasjon (datakutt 12. juni 2018).

Legemiddelverkets vurdering

Doseringen av alpelisib i kombinasjon med fulvestrant i den relevante kliniske studien var som forventet i norsk klinisk praksis. Antakelser rundt dosereduksjoner og rimeligheten av å redusere legemiddelkostnader basert på relativ doseintensitet observert i den kliniske studien, er vurdert i Kapittel 4.2.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon for intervensjonen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Som beskrevet i kapittel 1.4 fremstår fulvestrant + CDK4/6-hemmer som det mest relevante sammenligningsalternativet i norsk klinisk praksis for pasienter som vil være aktuelle for behandling med alpelisib i henhold til godkjent indikasjon. Dette gjelder både for pasienter som progredierer i (neo)adjuvant setting og for pasienter som progredierer på førstelinjebehandling i palliativ setting, men som *ikke* har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer i førstelinje.

Effekten av CDK4/6-hemmerene palbosiklib, ribosiklib og abemasiklib oppfattes å være sammenlignbar og en klasseeffekt. Valg av CDK4/6-hemmer kan vurderes ut fra bivirkningsprofil på individuelt grunnlag, samt rangering i gjeldende anbud.

Legemidlene doseres som angitt i respektive preparatomtaler, se Kapittel 1.4.5. Midlertidige behandlingsavbrudd, dosereduksjon og/ eller seponering kan være aktuelt ved toksisitet. Dosereduksjon skjer i faste inkremer, som angitt i de respektive preparatomtalene (9-11).

Innsendt klinisk dokumentasjon

I de ettersendte indirekte effektsammenligningene er kombinasjonsbehandling med alpelisib sammenlignet med kombinasjonsbehandling med fulvestrant og CDK4/6-hemmer. Det er levert to indirekte sammenligninger, en mot ribosiklib-fulvestrant og en mot palbosiklib-fulvestrant.

De ulike behandlingsarmene i studiene SOLAR-1 (alpelisib), MONALEESA-3 (ribosiklib) og PALOMA-3 (palbosiklib) er oppsummert i Tabell 3 (Kapittel 2). Komparator i den indirekte effektsammenligningen som ligger til grunn for etablering av relativ effekt er intervensjonsarmen fra MONALEESA-3, dvs. ribosiklib + fulvestrant dosert på følgende vis:

- Ribosiklib 600 mg p.o. daglig i 21 dager, deretter 7 dager uten i hver syklus à 28 dager
- Fulvestrant 500 mg intramuskulær injeksjon dag 1 og 15 i første syklus à 28 dager, deretter på dag 1 i påfølgende sykluser

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverkets vurdering av relevant komparator for metodevurderingen kan leses i Kapittel 1.4.4. Oppsummert mener Legemiddelverket at komparator er fulvestrant i kombinasjon med en CDK4/6-hemmer. Hvilken CDK4/6-hemmer som legges til grunn for etablering av relativ effekt er av mindre betydning da det antas en klasseeffekt, og Legemiddelverket godtar ribosiklib-fulvestrant som komparator for effektsammenligningen, se kapittel 2.3.3. Administrering av ribosiklib og fulvestrant i MONALEESA-3 vurderes å være i samsvar med preparatomtale og norsk klinisk praksis.

Novartis sine antakelser rundt dosereduksjoner og Legemiddelverkets vurdering av om det er rimelig å redusere legemiddelkostnader basert på relativ doseintensitet observert i de kliniske studiene, er vurdert i Kapittel 4.2.

Legemiddelverket godtar komparator i innsendt klinisk dokumentasjon.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i SOLAR-1 var progresjonsfri overlevelse (PFS) i kohorten med PIK3CA-mutasjon, vurdert av utprøver i henhold til RECIST v1.1. Totaloverlevelse (OS) i PIK3CA-mutert kohort var et viktig sekundært endepunkt.

I den innsendte indirekte effektsammenligningen som ligger til grunn for etablering av relativ effekt mellom alpelisib i kombinasjon med fulvestrant og CDK4/6-hemmer (ribosiklib) i kombinasjon med fulvestrant, med bakgrunn i observerte effekter i SOLAR-1 og MONALEESA-3, var utfallsmålene PFS og OS. Se Tabell 3 (kapittel 2.1) for en oppsummering av hver av de kliniske studiene.

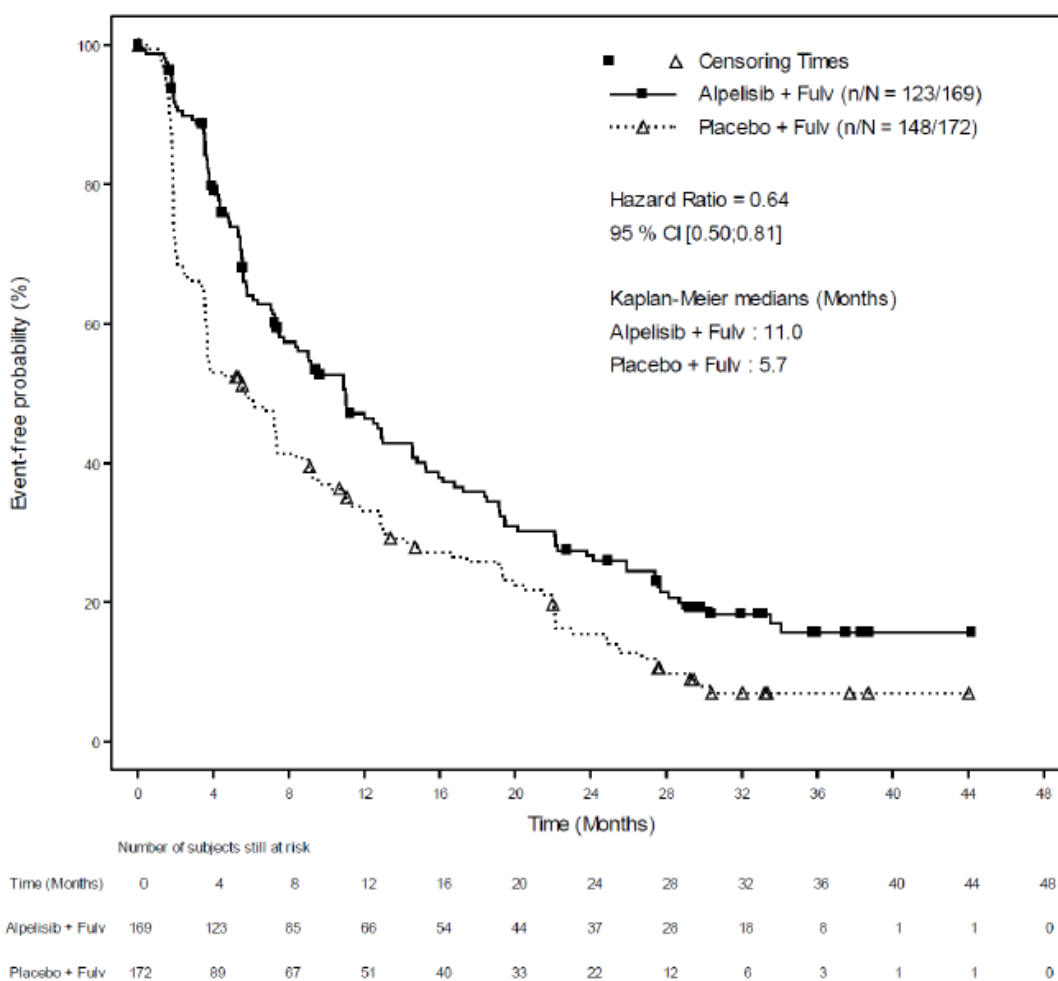
SOLAR 1

Av de totalt 572 pasienter som ble randomisert i SOLAR-1, var det 341 av som hadde påvist PIK3CA-mutasjon. Resultater oppgis for denne pasientkohorten.

Progresjonsfri overlevelse

I primæranalysen (datakutt 12.06.2018) var median oppfølgingstid 20 måneder (7). Median PFS var 11,0 måneder (95% KI: 7,5-14,5) i alpelisib-fulvestrant-armen, sammenlignet med 5,7 måneder (95% KI: 3,7-7,4) i placebo-fulvestrant-armen (HR 0,65; 95% KI: 0,50-0,85; $p < 0,001$). Ved 12 måneder var andelen av pasienter med progresjonsfri overlevelse 46,3 % i alpelisib-fulvestrant-armen og 32,9 % i placebo-fulvestrant-armen.

I en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølgingstid på 35,6 måneder (datakutt 30.09.2019) ble det vist tilsvarende resultater som i primæranalysen (HR=0,64; 95% KI: 0,50-0,81) (4). Median PFS var 11,0 måneder i alpelisib-fulvestrant-armen og 5,7 måneder i placebo-fulvestrant-armen, se Figur 2.



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for PFS, kohort med PIK3CA-mutasjon i SOLAR-1 (datakutt 30.09.2019) (4).

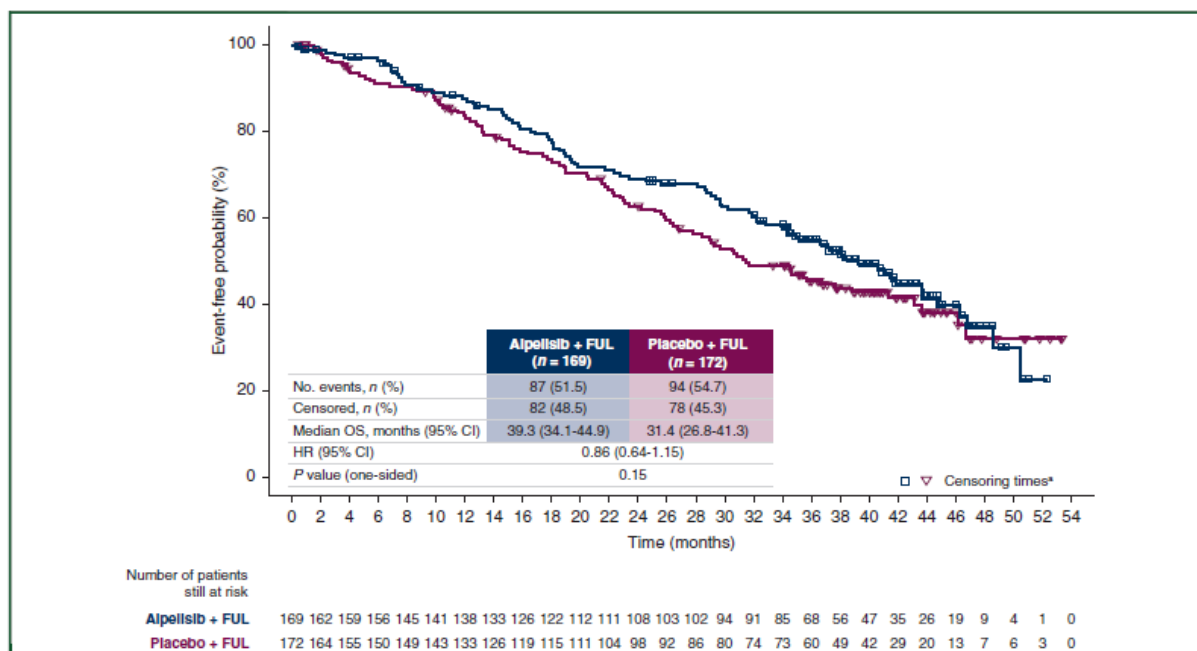
Novartis har på forespørsel fra Legemiddelverket også levert effektdata separat for pasienter med tilbakefall ≤ 12 måneder etter fullføring av (neo)adjuvant endokrin behandling og som ikke hadde mottatt tidligere behandling for metastatisk brystkreft (*early relapsers*, gruppe 1), samt pasienter som hadde progresjon >12 måneder etter (neo)adjuvant endokrin behandling, under eller etter førstelinje endokrin behandling for metastatisk brystkreft, eller pasienter med nylig diagnostisert metastatisk brystkreft som hadde progresjon under eller etter førstelinje endokrin behandling (gruppe 2). Ved datakutt 30.09.2019 var median PFS følgende i de to gruppene:

- Gruppe 1: 11,0 måneder for pasienter i alpelisib-fulvestrant-armen (n=88), sammenlignet med 6,8 måneder for pasienter i placebo-fulvestrant-armen (n=89) (HR = 0,662; 95% KI, 0,470 til 0,931); log-rank test p-verdi = 0,017.
- Gruppe 2: 10,9 måneder for pasienter i alpelisib-fulvestrant-armen (n=79), sammenlignet med 3,7 måneder for pasienter i placebo-fulvestrant-armen (n=82) (HR = 0,652; 95% KI, 0,459 til 0,925); log-rank test p-verdi = 0,016.

Totaloverlevelse

Resultatene for totaloverlevelse for pasienter med PIK3CA-mutasjon var umodne ved første interimanalyse (datakutt 2018), og studien forble blindet for videre oppfølging. Ved den andre interimanalysen av OS (datakutt 30.09.2019), hadde det blitt rapportert om 69 dødsfall (40,8 %) i alpelisib-fulvestrant-armen, sammenlignet med 84 dødsfall (48,8 %) i placebo-fulvestrant-armen (4). Median OS i pasientkohorten med PIK3CA-mutasjon var 40,6 måneder (95% KI: 32,2, NE) i alpelisib-fulvestrant-armen og 31,2 måneder (95% KI: 26,8, NE) i placebo-fulvestrant-armen. Dette utgjorde en forskjell i median OS på 9,4 måneder til fordel for alpelisib-fulvestrant armen, som ikke var statistisk signifikant (HR 0,77; 95% KI: 0,56-1,06, p=0,06).

Novartis har ettersendt en publikasjon fra 2021 med oppdaterte overlevelsesdata (datakutt 23.04.2020), etter 87 (51,5 %) hendelser i alpelisib-fulvestrant-armen og 94 (54,7 %) hendelser i placebo-fulvestrant-armen, se Figur 3 (15). Median OS var da hhv. 39,3 måneder (95% KI: 34,1-44,9) og 31,4 måneder (95% KI: 26,8-41,3), HR = 0,86 (95% KI: 0,64-1,15; p=0,15). Forskjellen var heller ikke her statistisk signifikant.



Figur 3: Totaloverlevelse i pasientkohort med PIK3CA-mutasjon i SOLAR-1 (Cut-off: 23. April 2020) (15).

I den ettersendte analysen av effekt separat i pasientgruppe 1 og 2, basert på datakutt 30.09.2019, var median OS følgende i de to gruppene:

- Gruppe 1: 40,6 måneder for pasienter i alpelisib-fulvestrant-armen (n=88), sammenlignet med 34,5 måneder for pasienter i placebo-fulvestrant-armen (n=89) (HR = 0,717; 95% KI, 0,452 til 1,137); log-rank test p-verdi = 0,155.
- Gruppe 2: 37,2 måneder for pasienter i alpelisib-fulvestrant-armen (n=79), sammenlignet med 30,6 måneder for pasienter i placebo-fulvestrant-armen (n=82) (HR = 0,816; 95% KI, 0,518 til 1,286); log-rank test p-verdi = 0,379.

Indirekte effektsammenligning

I den indirekte effektsammenligningen av alpelisib-fulvestrant mot ribosiklib-fulvestrant som ligger til grunn for metodevurderingen, ble endepunktene PFS og OS vurdert, basert på datakutt 30. september 2019 (SOLAR-1) og 3. juni 2019 (MONALEESA-3). Novartis har gjennomført både en ankret sammenligning basert på Bucher-metoden og en uankret effektsammenligning ved bruk av *propensity score* (PS)-vekting, hvor absolutte effekter i alpelisib-fulvestrant-armen sammenlignes direkte med de absolutte effektene i den vektete ribosiklib-fulvestrant-armen (uten fulvestrant-armen som anker). Legemiddelverket har vurdert at den uankrete ITC'en via PS-vekting er mest egnet i dette tilfellet, da en sammenligning basert på en relativ behandlingseffekt mot komparator i hver studie ved hjelp av Bucher-metoden tydelig vil favorisere alpelisib-fulvestrant fremfor ribosiklib-fulvestrant grunnet store ubalanser mellom

intervensjons- og komparatorarmene i henholdsvis SOLAR-1 og MONALEESA-3 for pasientgruppen som er inkludert i ITC, se Kapittel 2.3.1. Videre presenteres kun resultater fra ITC basert på PS-vekting.

Analysen ble gjort på pasienter med PIK3CA-mutasjon identifisert i ctDNA, noe som reduserte antall pasienter inkludert i ITC betydelig sammenlignet med det totale antall pasienter i hver av de kliniske studiene (dette er nærmere beskrevet i kapittel 2.3.1 og 3.1). 163 pasienter fra SOLAR-1 og 108 pasienter fra MONALEESA-3 ble inkludert i ITC. Disse pasientene var fordelt mellom behandlingsarmer og pasientgrupper som vist i Tabell 8.

Tabell 8: Antall pasienter inkludert i ITC

Behandlingsarm	Pasientgruppe 1 (n)	Pasientgruppe 2 (n)
Alpelisib-fulvestrant (SOLAR-1)	35	45
Placebo-fulvestrant (SOLAR-1)	35	48
Ribosiklib-fulvestrant (MONALEESA-3)	39	32
Placebo-fulvestrant (MONALEESA-3)	22	15

Kaplan-Meier estimater for PFS og OS (både vektete og uvektete) for pasienter fra SOLAR-1 og MONALEESA-2 inkludert i ITC kan ses i Figur 6 (Appendiks 1).

Progresjonsfri overlevelse

Etter PS-vekting for pasientgruppe 1+2 samlet, var HR for PFS for alpelisib-fulvestrant sammenlignet med ribosiklib-fulvestrant 0,925 (95% KI: 0,631-1,354; p=0,687). For gruppe 1 isolert var tilsvarende tall 0,634 (95% KI: 0,376-1,067; p=0,086).

Totaloverlevelse

Etter PS-vekting for pasientgruppe 1+2 samlet, var HR for OS for alpelisib-fulvestrant sammenlignet med ribosiklib-fulvestrant 0,994 (95% KI: 0,597-1,655; p=0,981). Tilsvarende tall for gruppe 1 isolert var 0,705 (95% KI: 0,385-1,291; p=0,257).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverkets vurdering av kvalitet og intern validitet for den innsendte kliniske dokumentasjonen, herunder SOLAR-1 og ITC relevant for metodevurderingen, er beskrevet i Kapittel 2.

For den totale pasientpopulasjonen med PIK3CA-mutert brystkreft, er det i SOLAR-1 vist en statistisk signifikant og klinisk relevant gevinst i PFS på i overkant av 5 måneder, ved behandling med alpelisib-fulvestrant sammenlignet med behandling med placebo-fulvestrant. PFS-data var modne ved siste datakutt (september 2019), da progresjon eller død hadde inntruffet hos hhv. 73 % og 86 % av pasientene i intervensjons- og komparatorarm. OS-data er ikke like modne, men ved siste datakutt for OS (april 2020) hadde død inntruffet for like i overkant av halvparten av de inkluderte pasientene. Pasienter behandlet

med alpelisib-fulvestrant fikk forlenget median overlevelse med 7,9 måneder sammenlignet med placebo-fulvestrant, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Siden fulvestrant ikke anses å være den mest relevante komparatoren for alpelisib-fulvestrant i norsk klinisk praksis, har Legemiddelverket vurdert en indirekte effektsammenligning av alpelisib-fulvestrant mot CDK4/6-hemmer (ribosiklib) i kombinasjon med fulvestrant, levert av Novartis på forespørsel fra Legemiddelverket. ITC er informert av data fra SOLAR-1 og MONALEESA-3. Grunnet forskjeller i metoder for mutasjonstesting i de to studiene, og justering for dette, er det kun en liten del av pasientene fra de respektive studiene som er inkludert i ITC, nemlig pasienter som hadde fått påvist PIK3CA-mutasjon i ctDNA. Dette halverte PIK3CA-mutert kohort fra SOLAR-1 (se Kapittel 3.1).

PIK3CA-mutasjon detektert i plasma ctDNA kan indikere en større sykdomsbyrde sammenlignet med pasienter som kun får påvist mutasjon ved PCR-analyse av tumorvev, og data fra den oppdaterte overlevelsesanalysen (datakutt april 2020) indikerer større overlevelsesgevinst av alpelisib-fulvestrant sammenlignet med placebo-fulvestrant, for pasienter med PIK3CA-mutasjon påvist i ctDNA enn det som er vist for den totale PIK3CA-muterte pasientpopulasjonen (median OS 34,4 måneder for alpelisib-fulvestrant vs. 25,2 måneder for placebo-fulvestrant [HR=0,74; 95% KI: 0,51-1,08] for pasienter med PIK3CA-mutasjon detektert i ctDNA og 39,3 måneder vs. 31,4 måneder [HR = 0,86; 95% KI: 0,64-1,15] for total PIK3CA-mutert pasientpopulasjon) (15). Det er uvisst om, og hvordan, dette påvirker resultatene av den indirekte effektsammenligningen mot ribosiklib-fulvestrant, samt hvilken betydning dette har for overførbareheten av resultatene til norsk klinisk praksis.

Den indirekte effektsammenligningen er forbundet med mer usikkerhet rundt estimer for relativ effekt enn en direkte sammenlignende studie ville ha vært. Totalt sett mener Legemiddelverket at ITC'en er av god nok kvalitet for å sannsynliggjøre tilsvarende klinisk effekt av alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant for pasienter med PIK3CA-mutert avansert brystkreft (se Kapittel 2.3.1). Punktestimater for HR for PFS og OS når alpelisib-fulvestrant sammenlignes med ribosiklib-fulvestrant er nær 1, og med konfidensintervall som inkluderer 1, for pasientgruppe 1 og 2 samlet.

Ettersom studiepopulasjonen i SOLAR-1 kan deles i to hovedgrupper av pasienter basert på sykdomshistorikk og tidligere behandling, ba Legemiddelverket om effektdata for disse to pasientgruppene separat. Disse to gruppene inkluderer pasienter som progredierer på eller innen et år etter avsluttet endokrin (neo)adjuvant behandling (gruppe 1) og pasienter som progredierer mer enn et år etter avsluttet (neo) adjuvant endokrin behandling eller etter endokrin behandling for metastatisk brystkreft i førstelinje (gruppe 2). Gruppe 1 anses mest relevant for behandling i norsk klinisk praksis grunnet begrensninger i indikasjon for alpelisib når det gjelder tidligere behandling.

For den totale PIK3CA-muterte pasientpopulasjonen i SOLAR-1, viste subgruppeanalyser tilsvarende effekter på PFS i pasientgruppe 1 og 2, mens effekten på OS så ut til å være noe bedre i gruppe 1 sammenlignet med gruppe 2 for alpelisib-fulvestrant sammenlignet med placebo-fulvestrant. Resultater

fra den indirekte sammenligningen indikerer noe bedre relativ effekt av alpelisib-fulvestrant i pasientgruppe 1 enn i pasientgruppe 1 og 2 samlet, sammenlignet med ribosiklib-fulvestrant. Legemiddelverket gjør oppmerksom på at randomisering av pasienter ikke ble stratifisert etter hvilken av disse gruppene pasientene tilhørte. Videre ble kun et utvalg pasienter fra de kliniske studiene inkludert i ITC for å justere for ulike metoder for mutasjonstesting, og disse er sannsynligvis ikke fullt ut representative for den totale studiepopulasjonen (muligens større sykdomsbyrde). Spesielt i subgruppeanalyser av pasientgruppe 1 og 2 i ITC er utvalgsstørrelsen svært lav. Resultatene rundt relativ effekt i pasientgruppe 1 bør derfor tolkes med varsomhet, og Legemiddelverket mener at det er mest hensiktsmessig å vurdere effekt for gruppe 1 og 2 samlet, selv om majoriteten av norske pasienter som anses relevant for metoden antas å tilhøre pasientgruppe 1.

Legemiddelverket godtar innsendt klinisk dokumentasjon, og mener den er av tilstrekkelig kvalitet samt er tilstrekkelig relevant for norske forhold for å kunne sannsynliggjøre tilsvarende effekt av alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant. Gitt at det vurderes å være en klasseeffekt av CDK4/6-hemmere, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at behandling med alpelisib-fulvestrant også har sammenlignbar effekt som behandling med fulvestrant i kombinasjon med andre CDK4/6-hemmere enn ribosiklib.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetsinformasjonen fra SOLAR-1 er basert på data fra 284 pasienter i alpelisib-fulvestrant-armen, og 287 pasienter i placebo-fulvestrant-armen, dvs. den totale pasientpopulasjonen uavhengig av PIK3CA-mutasjonsstatus.

De vanligste bivirkninger av grad 3 eller 4 (rapporteringsfrekvens ≥ 2 %) hos pasienter behandlet med alpelisib var økt plasmaglukose (39,1 %), utslett (19,4 %), økt gammaglutamyltransferase (12,0 %), redusert antall lymfocytter (9,2 %), diaré (7,0 %), økt lipase (7,0 %), hypokalemi (6,3 %), fatigue (5,6 %), vektnedgang (5,3 %), anemi (4,9 %), hypertensjon (4,6 %), økt alaninaminotransferase (4,2 %), kvalme (2,8 %), økt kreatinin (2,8 %), stomatitt (2,5 %), hypokalsemi (2,1 %) og slimhinneinflammasjon (2,1 %).

Bivirkningsrelaterte dosereduksjoner forekom hos 78,5 % av pasientene som ble behandlet med alpelisib-fulvestrant. Av disse var hyperglykemi (38,4 %), diaré (13,7 %), hudrelatert toksisitet (utslett [12,7 %] og makulopapulært utslett [10,2 %]), de mest frekvente bivirkningene.

Bivirkninger som resulterte i seponering av alpelisib ble rapportert hos 25 % av pasientene. De mest frekvente bivirkningene (rapporteringsfrekvens >2 %) som førte til seponering var hyperglykemi (6,3 %), utslett (4,2 %), diaré (2,8 %) og fatigue (2,5 %).

Novartis har ikke inkludert bivirkninger som et utfallsmål i den innsendte indirekte effektsammenligningen av alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant.

Legemiddelverkets vurdering

Alpelisib har en noe atypisk bivirkningsprofil sammenlignet med CDK4/6-hemmere og annen endokrin behandling brukt ved behandling av brystkreft, og Legemiddelverket mener det er en svakhet at bivirkninger ikke ble inkludert i den indirekte effektsammenligningen av alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant.

Det er noen forskjeller mellom de ulike CDK4/6-hemmerne når det kommer til bivirkningsprofil, se Kapittel 1.4.5. Mens ribosiklib og palbosiklib gir en høyere forekomst av nøytropeni/beinmargsdepresjon, gir abemasiklib en høyere forekomst av diaré. Behandlingsretningslinjene angir at mens pasientene generelt merker svært lite til beinmargsdepresjonen, kan det være mer utfordrende å gjennomføre behandling med abemasiklib grunnet diaréproblematikken (1). Det danske Medicinradet har gjennomført en indirekte effektsammenligning av de tre CDK4/6-hemmerne som konkluderer med at det ikke kan påvises forskjeller i andel pasienter som opplever bivirkninger grad 3-4 eller forskjeller i antall dosereduksjoner som følge av uønskede bivirkninger. Det understrekes imidlertid at typen bivirkninger som leder til dosereduksjoner er ulike mellom de ulike preparatene, og at det må tas hensyn til komorbiditet hos den enkelte pasient ved valg av type CDK4/6-hemmer (16). Legemiddelverket legger derfor til grunn at den totale bivirkningsbelastningen er tilsvarende for de tre CDK4/6-hemmerne.

Bivirkningsrelaterte dosereduksjoner og seponeringer forekom hyppigere blant pasienter som fikk alpelisib-fulvestrant i SOLAR-1, enn det som er oppgitt for pasienter behandlet med palbosiklib eller ribosiklib i de respektive preparatomtalene. I preparatomtalene for Ibrance (palbosiklib) og Kisqali (ribosiklib) er det oppgitt at dosereduksjoner eller dosejusteringer på grunn av bivirkninger forekom hos 38,4 % av pasientene som fikk palbosiklib i randomiserte kliniske studier og 37,3 % av pasienter som fikk ribosiklib, mens permanent seponering på grunn av bivirkninger forekom hos 5,2 % av pasienter som fikk palbosiklib og 7 % av pasienter som fikk ribosiklib (9, 10). Til sammenligning forekom bivirkningsrelaterte dosereduksjoner hos 78,5 % av pasientene behandlet med alpelisib i SOLAR-1, mens bivirkninger som førte til permanent seponering av alpelisib ble rapportert hos 25 % av pasientene. Novartis viser til at det ble sett en trend til reduksjon i både insidens av bivirkninger og påfølgende seponeringsrate av alpelisib blant andre halvdel av de randomiserte pasientene i SOLAR-1, sammenlignet med første halvdel, og tilskriver dette økt erfaring med og fokus på håndtering av bivirkningene. De viser også til at profylaktisk behandling med medikamenter for å redusere utslett (for eksempel antihistaminer) kan redusere forekomst og alvorlighetsgrad av utslett forårsaket av alpelisib (17).

Klinikeren Legemiddelverket har snakket med angir at bivirkningsprofilen til alpelisib, som inkluderer hyperglykemi og utslett, og er atypisk i forhold til andre kreftlegemidler og hva onkologer har erfaring med å håndtere fra før, sannsynligvis vil begrense opptaket av metoden dersom den innføres.

Behandlingen vil ikke passe for alle, og det vil være naturlig med en ekstra seleksjon av aktuelle pasienter. Det kan imidlertid forventes at bivirkningene vil håndteres bedre i klinisk praksis enn i SOLAR-1. Dersom alpelisib innføres, vil man i norsk klinisk praksis være forberedt på denne bivirkningsprofilen på forhånd. Behandlende lege vil, i samråd med pasienten, kunne selektere ut pasienter som bivirkningene vil være til særlig ulempe for ved valg av behandlingsforløp. Det er derfor grunn til å tro at andelen pasienter som dosereduserer eller permanent seponerer behandling med alpelisib grunnet bivirkninger vil være lavere i klinisk praksis enn hva som ble observert i SOLAR-1. Rapportert insidens av de vanlige bivirkningene fra andre del av SOLAR-1 studien og BYLIEVE samt kliniker Legemiddelverket har konferert understøtter dette.

Legemiddelverket mener det er en svakhet at bivirkninger ikke ble inkludert i den indirekte effektsammenligningen av alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant, og bemerker at det er usikkerhet knyttet til sikkerhetsprofilen av alpelisib sammenlignet med CDK4/6-hemmere. I klinisk praksis vil man imidlertid vurdere risikoen for ulike typer bivirkninger ved valg av behandlingsløp, og tilpasse behandling for den enkelte pasient utfra dette. Legemiddelverket vurderer derfor at den totale bivirkningsbelastningen ved behandling med alpelisib-fulvestrant sannsynligvis vil være tilstrekkelig lik bivirkningsbelastningen ved behandling med CDK4/6-hemmer og fulvestrant i norsk klinisk praksis, men at de ulike bivirkningsprofilene bør vektlegges i en totalvurdering ved valg av behandlingsforløp.

4 ØKONOMISK ANALYSE

4.1 ANALYSE, METODE OG FORUTSETNINGER

Novartis leverte opprinnelig en kostnad-per-QALY-analyse som sammenlignet behandling med alpelisib-fulvestrant med behandling fulvestrant monoterapi. På forespørsel fra Legemiddelverket, har Novartis ettersendt en kostnadsminimeringsanalyse med CDK4/6-hemmer + fulvestrant som komparator. I en slik analyse forutsettes tilsvarende effekt og sikkerhet, og samtidig ikke høyere kostnader enn sammenligningsalternativet.

Både alpelisib og CDK4/6-hemmer gis som tillegg til fulvestrant. Novartis har inkludert to CDK4/6-hemmere i sin kostnadssammenligning, palbosiklib og ribosiklib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener en kostnadsminimeringsanalyse er rimelig i denne saken ettersom det ikke er vist mereffekt av alpelisib-fulvestrant sammenlignet med CDK4/6-hemmer og fulvestrant.

4.2 KOSTNADER

Innsendt dokumentasjon

Novartis har inkludert følgende kostnader i sin analyse:

- Legemiddelkostnader (alpelisib, palbosiklib og ribosiklib), justert for doseintensitet
- Oppfølgingskostnader
- Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering

Legemiddelkostnader

Novartis har i den innsendte analysen tatt utgangspunkt i konfidensielle LIS-priser for inkluderte legemidler, samt tilbudt rabatterte pris for alpelisib. Da de ikke har tilgang til de korrekte prisene for alle legemidler som inngår i analysen, har Novartis benyttet seg av «placeholder» priser/ estimer som kan oppdateres av Legemiddelverket. Dosering er basert på godkjente preparatomtaler, og Novartis har justert legemiddelkostnaden for doseintensitet, med faktorer som vist i

Tabell 9. Dette med utgangspunkt i doseintensitet observert i de kliniske studiene SOLAR-1 (alpelisib), MONALEESA-3 (ribosiklib) og PALOMA-3 (palbosiklib). For ribosiklib, ble gjennomsnittlig relativ doseintensitet (RDI) observert i studien benyttet direkte, mens Novartis har benyttet RDI rapportert i studiene fratrukket bidraget fra dosereduksjoner for alpelisib og palbosiklib. Dette begrunnes i forskjeller mellom prising av legemidlene, som er lineær for ribosiklib og flat for alpelisib og palbosiklib. Novartis har lagt til grunn en månedlig administrasjonskostnad for fulvestrant på 322 NOK, men har ikke inkludert legemiddelkostnaden av fulvestrant. Alpelisib og CDK4/6-hemmerne tas oralt og er ikke forbundet med administrasjonskostnader. Legemiddelsvinn hensyntas ikke i Novartis sin analyse.

Tabell 9: Relativ doseintensitet benyttet i Novartis sin innsendte analyse

Legemiddel	RDI i økonomisk analyse	Kommentar
Alpelisib	0,89	Inkluderer kun behandlingspauser
Palbosiklib	0,93	Inkluderer kun behandlingspauser
Ribosiklib	0,85	Inkluderer behandlingspauser og dosereduksjoner

Novartis har lagt til grunn at behandlingens lengde er lik for behandling med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant og CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant, og har satt denne til 9 måneder, begrunnet med at dette var median behandlingens lengde i SOLAR-1.

Novartis har inkludert CDK4/6-hemmerne palbosiklib og ribosiklib i sin kostnadssammenligning, og mener anbudsvinner abemasiklib bør utelates fra sammenligningen. Novartis begrunner dette både med at det ikke har blitt gjort en indirekte effektsammenligning av alpelisib vs. abemasiklib, samt at de ikke har funnet gjennomsnittlig RDI for abemasiklib, at det er ulikheter i sikkerhetsprofilen av abemasiklib sammenlignet med de to andre CDK4/6-hemmerne og at abemasiklib har en lav markedsandel.

Oppfølgingskostnader

Månedlig oppfølgingskostnader for pasienter med avansert brystkreft er antatt å være lik uavhengig av hvilken behandling pasienten mottar, og er satt til 3474 NOK, med referanse til metodevurderingen av ribosiklib for tilsvarende indikasjon i 2019 (5). Ribosiklib er i tillegg tillagt en engangskostnad for EKG ved oppstart av behandling på 1050 NOK.

Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering

Kostnader forbundet med bivirkninger for pasienter behandlet med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er hentet direkte fra kostnad-per-QALY-analysen av alpelisib-fulvestrant vs fulvestrant som opprinnelig ble levert til Legemiddelverket. Kostnadene er modellert som engangskostnader og er basert på DRG-koder fra Innsatsstyrt finansiering, se Tabell 10. Forekomsten av bivirkninger er som observert i SOLAR-1, se Tabell 11.

Tabell 10: Type bivirkninger med tilhørende DRG-koder for alpelisib-fulvestrant (Novartis)

Adverse event	Total Cost /NOK	DRG Code	Weight	Wording
Diarrhea	3389.79	930A	0.037	2 x Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst
Fatigue	1694.9	930A	0.037	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst
Hyperglycemia	4016.35	910A	0.037	2 x Poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus, bloodglucose monitoring, metformin treatment
Infection	68070.69	423	1.486	Sykdommer i HDG 18 ITAD
Rash*	1859.67	930A	0.037	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst, topical corticosteroids and antihistamines
Stomatitis	68070.69	423	1.486	Sykdommer i HDG 18 ITAD

*including one pack of Locoid 30g and Loratadin 100 tablets

Tabell 11: Inkluderte bivirkninger og forekomst av disse ved bruk av alpelisib-fulvestrant (Novartis)

Grade 3+ Adverse events	Alpelisib n=284
Diarrhea	6.7%
Fatigue	3.5%
Hyperglycemia	36.6%
Infection	2.1%
Rash	9.9%
Stomatitis	2.5%

Kostnader forbundet med behandling med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant stammer fra en kostnad-per-QALY-analyse som ble levert til Legemiddelverket i forbindelse med den tidligere metodevurdering av ribosiklib. Kostnadene er basert på DRG-koder (Tabell 12), og forekomsten av bivirkninger er som observert i MONALEESA-3 (Tabell 13). Novartis antar at kostnader forbundet med bivirkningshåndtering er lik for CDK4/6-hemmerene ribosiklib og palbosiklib.

Tabell 12: Inkluderte bivirkninger og forekomst av disse ved bruk av ribosiklib-fulvestrant (Novartis)

Adverse Event	i	
	Ribociclib + Fulvestrant	Fulvestrant
Anemia	3.10%	2.10%
ALT*	8.50%	0.40%
AST**	6.00%	0.80%
Hypertension	4.30%	4.60%
Neutropenia	5.80%	0.00%
Neutropenia, asymptomatic	36.60%	0.00%

* ALT: alanine aminotransferase increase, ** Aspartate aminotransferase increase

Tabell 13: Type bivirkninger med tilhørende DRG-koder for ribosiklib-fulvestrant (Novartis)

Adverse Event Costs		DRG point value 43 428		
One-Off Costs		Code	Description	DRG weight
Anemia	4299.37	816R	Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer	0.099
ALT*	1606.84	930A	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst	0.037
AST**	1606.84	930A	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst	0.037
Hypertension	1606.84	930A	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst	0.037
Neutropenia	64534.01	423	Sykdommer i HDG 18 ITAD	1.486
Neutropenia, asymptomatic	1606.84	930A	Poliklinisk konsultasjon vedr ondartet svulst i bryst	0.037

Basert på tabellene over har Novartis lagt til grunn at gjennomsnittlig kostnad til bivirkningshåndtering er 5 072 NOK ved behandling med alpelisib, og 4 766 NOK ved behandling med CDK4/6-hemmer, per pasient som en engangskostnad.

Kostnader til diagnostisk test

Novartis har utelatt kostnader forbundet med testing i innsendt dokumentasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnader

Legemiddelverket mener at hvilken CDK4/6-hemmer som ligger til grunn i den indirekte effektsammenligningen ikke behøver å være førende for hvilke CDK4/6-hemmere som legges til grunn for sammenligning av kostnader, gitt at det antas å være en klasseeffekt av CDK4/6-hemmerne. Abemasiklib var tidligere ikke rangert i onkologianbudet, men er nå vurdert å være faglig likeverdig som de andre CDK4/6-hemmerne, og er siden oktober 2021 rangert øverst, basert på pris. Som Novartis påpeker, er abemasiklib forbundet med en annen bivirkningsprofil enn ribosiklib og palbosiklib. Selv om bivirkningene er av ulik karakter, er det ikke funnet forskjeller i andel pasienter som opplever bivirkninger grad 3-4 eller antall dosereduksjoner som følge av bivirkninger mellom de tre CDK4/6-hemmerne, se Kapittel 3.4.2. Markedsandelen for abemasiklib var 21 % per desember 2021, og forventes å stige fremover. Palbosiklib er nå rangert sist blant CDK4/6-hemmerne, men er likevel CDK4/6-hemmeren som for tiden har størst markedsandel (65 % per desember 2021). Med bakgrunn i dette, mener Legemiddelverket at det er relevant å se til både abemasiklib og palbosiklib for sammenligning av kostnader, og oppdaterer innsendt analyse deretter. Ribosiklib, som er rangert som nummer to i anbudet og hadde en markedsandel på 14 % i desember 2021, synes mindre relevant å inkludere for sammenligning av kostnader. Legemiddelverket utelater derfor denne fra sin analyse.

Legemiddelverket utelater kostnader forbundet med behandling med fulvestrant fra sin analyse, da kostnaden antas å være lik mellom behandlingene som sammenlignes.

Novartis sin innsendte analyse tar utgangspunkt i estimerte rabatterte priser (LIS-priser). Legemiddelverket ønsker imidlertid at det også benyttes offentlig tilgjengelige priser (maksimal AUP) for alle inkluderte legemidler i analysen av hensyn til transparens. Legemiddelverket oppdaterer legemiddelkostnadene til dagens gjeldende enhetspriser, både maksimal AUP uten mva. og LIS AUP uten mva., se Tabell 14.

Tabell 14: Legemiddelkostnader for alpelisib og relevante CDK4/6-hemmere. Prisene er oppgitt i NOK, ekskludert mva., og er oppgitt per pasient, per fulle syklus à 28 dager. Tabellen er oppdatert med nytt pristilbud for alpelisib i mars 2022.

Virkestoff	Dosering	Pakningsstørrelse (antall enheter x mg/ enhet)	Pakningspris (maks AUP)	Kostnad per fulle syklus à 28 dager (maks AUP)	Pakningspris (LIS AUP)	Kostnad per fulle syklus à 28 dager (LIS AUP)
Alpelisib	Startdose: 300 mg daglig dag	56 x 150	42 389	42 389	■	■
	1. dosereduksjon: 250 mg daglig	28 x 50 + 28 x 200	42 389	42 389	■	■
	2. dosereduksjon: 200 mg daglig	28 x 200	42 389	42 389	■	■
Abemasiklib (#1 i anbud)	Startdose: 150 mg 2 ganger daglig	56 x 150	33 999	33 999	■	■
	1. dosereduksjon: 100 mg 2 ganger daglig	56 x 100	33 999	33 999	■	■
	2. dosereduksjon: 50 mg 2 ganger daglig	28 x 50	17 014	34 028	■	■
Palbosiklib (#3 i anbud)	Startdose: 125 mg daglig i 21 dager, deretter 7	21 x 125	21 980	21 980	■	■

	dager uten behandling					
	1. dosereduksjon: 100 mg daglig i 21 dager, deretter 7 dager uten behandling	21 x 100	21 980	21 980	■	■
	2. dosereduksjon: 75 mg daglig i 21 dager, deretter 7 dager uten behandling	21 x 75	21 980	21 980	■	■

Novartis har justert legemiddelkostnadene basert på observert doseintensitet i kliniske studier. Relativ doseintensitet angitt i studiene gjenspeiler i utgangspunktet både dosereduksjoner som beskrevet i de respektive preparatomtalene og behandlingspauser, men Novartis har beregnet og benyttet RDI som kun kan tilskrives behandlingspauser. Novartis har ikke tatt hensyn til svinn. Kostnaden for alpelisib og palbosiklib er flat, mens den er tilnærmet flat for abemasiklib. Dette betyr at kostnad per behandlingssyklus er den samme uavhengig av doseringsnivå for disse legemidlene. Tablettfrie dager grunnet behandlingspauser fører til reduserte legemiddelkostnader, mens en dosereduksjon kan medføre økte legemiddelutgifter grunnet svinn, dersom pasienten sitter igjen med tabletter av en styrke som ikke lenger skal brukes. I mangel på data for svinn har Legemiddelverket forenklet beregningene med en antagelse om at utgifter til svinn og besparelser ved ekstra tablettfrie dager utligner hverandre i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket gjør derfor ingen fratrekk i legemiddelkostnader basert på forskjeller i relativ doseintensitet.

Novartis har benyttet en behandlingstid på 9 måneder for beregning av kostnader, begrunnet med at dette var gjennomsnittlig behandlingstid observert i SOLAR-1. I den opprinnelige innsendte dokumentasjonspakken oppga imidlertid Novartis at gjennomsnittlig behandlingstid var estimert til 14,8 måneder i alpelisib-fulvestrant-armen og 9,2 måneder i fulvestrant-armen. Legemiddelverket vurderer at det er usikkert hva gjennomsnittlig behandlingstid vil være i norsk klinisk praksis, men at det vil være rimelig å anta lik behandlingstid for alpelisib-fulvestrant og CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant, ettersom behandlingskombinasjonene vanligvis gis til sykdomsprogresjon eller til det oppstår uakseptable bivirkninger, og at effekten vurderes å være sammenlignbar. Som grunnlag for tilbudet på CDK4/6-hemmerne har LIS lagt til grunn en behandlingstid på 10 måneder for CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant, basert på en vurdering fra det danske Medicinrådet som angir at behandlingstid for CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant er mellom 9 og 12

måneder (16). Legemiddelverket tar derfor utgangspunkt i en behandlingsslengde på 10 måneder både for alpelisib-fulvestrant og CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant.

Oppfølgingskostnader

Legemiddelverket godtar kostnaden Novartis har lagt til grunn for oppfølging og monitorering av brystkreftpasienter. Kostnadsparameteren er fra 2019, men Legemiddelverket har ikke justert kostnadsnivået da kostnaden uansett er lik for behandlingene som sammenlignes og derfor ikke er av betydning for analysen. Legemiddelverket antar at abemasiklib er forbundet med oppfølgingskostnader på samme nivå som de to andre CDK4/6-hemmerne. Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadsparameteren knyttet til EKG ved oppstart på ribosiklib, da ribosiklib ikke er inkludert i Legemiddelverkets analyse.

Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering

Legemiddelverket har ikke vurdert Novartis sin inklusjon av bivirkninger inngående, men mener Novartis fremgangsmåte for å anslå kostnader synes rimelig. Legemiddelverket har oppdatert enhetsprisen og kostnadsvektene iht. DRG-listen for 2022 for å harmonisere kostnadene (18). Kostnadsestimatet relatert til bivirkninger blir da tilnærmet likt, og omtrent 5400 NOK, for alpelisib og CDK4/6-hemmer. Legemiddelverket antar at kostnadene forbundet med håndtering av bivirkninger av abemasiklib er på samme nivå som for alpelisib og de øvrige CDK4/6-hemmerne. Gitt relativt høye legemiddelpriser, og at kostnader forbundet med bivirkninger kun er en engangskostnad, har bivirkningskostnadene liten innvirkning på analyseresultatet.

Kostnader til diagnostisk test

For å bli behandlet med alpelisib må pasienten få påvist mutasjon i PIK3CA-genet. Dette kan undersøkes ved hjelp av PCR-kit spesifikke for PIK3CA-mutasjoner (alpelisib *companion diagnostics*) eller ved inklusjon i større genpaneler. Nasjonalt handlingsprogram for behandling av brystkreft angir at DNA-sekvensering i rutinediagnostikk i norsk klinisk praksis i dag gjøres både for enkeltgener og for genpaneler. Dersom tester spesifikke kun for PIK3CA-mutasjoner vil bli benyttet i utstrakt grad ved en eventuell innføring av alpelisib, vil dette medføre kostnader til diagnostisk test som bør inkluderes i metodevurderingen. Dersom identifisering av PIK3CA-muterte pasienter i hovedsak vil skje via analyser av genpaneler som ville blitt utført uavhengig av om alpelisib innføres eller ikke, vil kostnadene i større grad kunne være å anse som en del av de faste kostnadene til sykehusene i forbindelse med kreftutredning. Det er noe usikkert hvilken testmetode som vil bli benyttet i størst grad i norsk klinisk praksis for pasienter som vurderes for behandling med alpelisib, men Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at testingen hovedsakelig vil skje via analyse av større genpaneler i fremtiden. Det pågår en utredning hos Folkehelseinstituttet som inkluderer problemstillingen rundt relevante diagnostiske tester. Legemiddelverket inkluderer ikke testkostnader forbundet med bruk av alpelisib på nåværende tidspunkt, men understreker at dette ikke er førende for eventuelle vurderinger rundt denne problemstillingen på et senere tidspunkt.

Konklusjon Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at Novartis har inkludert alle relevante kostnader, men gjør noen endringer når det kommer til komparator og antakelser rundt doseintensitet og behandlingsvarighet. Legemiddelverket benytter CDK4/6-hemmerne abemasiklib og palbosiklib som komparatorer i sin kostnadssammenstilling, og oppdaterer legemiddelkostnadene til dagens gjeldende enhetspriser, både maksimal AUP uten mva. og LIS AUP uten mva. Legemiddelverket utelater kostnader forbundet med behandling med fulvestrant, da denne antas å være lik for behandlingene som sammenlignes. Legemiddelverket antar at utgifter forbundet med svinn og besparelser knyttet til tablettfrie dager utligner hverandre i klinisk praksis, og har ikke godtatt Novartis sin antakelse om reduserte legemiddelpriser grunnet relativ doseintensitet lavere enn 1. Legemiddelverket godtar Novartis sin antakelse om lik behandlingstid på behandlingene som sammenlignes, men øker behandlingstiden fra 9 til 10 måneder, da det er dette som ligger til grunn for kostnadssammenligninger i CDK4/6-anbudet.

Legemiddelverket godtar kostnadene forbundet med oppfølging og bivirkningshåndtering som Novartis har lagt til grunn, men oppdaterer kostnader forbundet med bivirkninger til gjeldende satser.

Kostnadsestimatet blir da tilnærmet likt for alpelisib og CDK4/6-hemmere. Legemiddelverket antar at abemasiklib er forbundet med samme kostnader som de andre CDK4/6-hemmerne.

Legemiddelverket godtar utelatelse av testkostnader i denne metodevurderingen.

4.3 RESULTATER

4.3.1 Firmaets base caseanalyse

Novartis har levert en hovedanalyse som inkluderer en konfidensiell tilbudspris for alpelisib, og tar utgangspunkt i estimerte LIS-priser for CDK4/6-hemmerne ribosiklib og palbosiklib. For å kunne gjengi resultatene fra analysen basert på forutsetningene Novartis har lagt til grunn, har Legemiddelverket oppdatert Novartis sin analyse med offentlig tilgjengelige priser (maks AUP ekskl. mva.) for alle legemidler som inngår. Forutsetningene for øvrig er som innsendt av Novartis. Novartis sin analyse, basert på offentlige priser, er gjengitt i Tabell 15.

Tabell 15: Gjennomsnittlig kostnad per pasient ved behandling med alpelisib, ribosiklib eller palbosiklib basert på Novartis sine antakelser om kostnader, doseintensitet og behandlingsvarighet, men oppdaterte priser basert på maksimal AUP ekskl. mva.

	Alpelisib	Ribosiklib	Palbosiklib
Legemiddelkostnader	370 628	353 169	200 762
Øvrige kostnader	36 338	37 082	36 032
Totale kostnader	406 966	390 251	236 794
Differanse		16 715	170 172

4.3.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen analyse.

Forutsetningene er som i Novartis sin analyse bortsett fra følgende:

- CDK4/6-hemmerne abemasiklib og palbosiklib inngår i kostnadssammenligningen i stedet for ribosiklib og palbosiklib
- Kostnader forbundet med behandling med fulvestrant er utelatt fra analysen
- Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering er endret fra 5072 til 5400 NOK for alpelisib, og fra 4766 til 5400 NOK for CDK4/6-hemmerne
- Det er ikke gjort fratrekk i legemiddelkostnader grunnet redusert doseintensitet, da Legemiddelverket mener dette vil utlignes av legemiddelsvinn grunnet flate pakningspriser
- Behandlingsvarighet er økt fra 9 måneder til 10 måneder

Tabell 16: Legemiddelverkets anslag for gjennomsnittlig kostnad per pasient ved behandling med alpelisib, abemasiklib eller palbosiklib i 10 måneder, basert på maksimal AUP uten mva.

	Alpelisib	Abemasiklib	Palbosiklib
Legemiddelkostnader	460 791	369 587	238 934
Øvrige kostnader	40 140	40 140	40 140
Totale kostnader	500 931	409 727	279 074
Differanse		91 204	221 857

Tabell 17: Legemiddelverkets anslag for gjennomsnittlig kostnad per pasient ved behandling med alpelisib, abemasiklib eller palbosiklib i 10 måneder, basert på LIS AUP uten mva.

	Alpelisib	Abemasiklib	Palbosiklib
Legemiddelkostnader			
Øvrige kostnader	40 140	40 140	40 140
Totale kostnader			
Differanse			

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Novartis har anslått forventet antall pasienter aktuelle for å motta Piqray (alpelisib) i kombinasjon med Faslodex (fulvestrant) ved å ta utgangspunkt i følgende:

- Estimert insidens av brystkreft basert på krefregisteret 2014-2017
- 70 % av nye brystkrefttilfeller er HR+/HER2-
- 20 % av disse vil progredierte og diagnostiseres med lokalavansert/metastatisk brystkreft på et tidspunkt i sykdomsforløpet
- 30 % er estimert å progredierte etter endokrin monoterapi, basert på data fra Reseptregisteret for perioden 1.1.2018 til 30.9.2019, samt Legemiddelverkets metodevurdering av Ibrance (palbosiklib) (ID2018_090)
- 35 % har PIK3CA-mutasjon
- Kun nye pasienter er inkludert per budsjettår, da Novartis antar at behandlingsvarigheten vil være mindre enn 12 måneder
- Gradvis opptak av aktuelle pasienter fra 20 % i det første året etter innføring, til 60 % i det femte året etter innføring

Basert på ovennevnte, har Novartis estimert at antall pasienter som kvalifiserer for behandling med Piqray er 58-65 årlig de første fem årene etter eventuell innføring. Med en opptaksgrad på 20 % i det første budsjettåret og 60 % i det femte budsjettåret, tilsvarer dette 12 pasienter det første året etter innføring, som gradvis stiger til 39 pasienter i det femte året etter innføring.

Legemiddelverket har konferert med en norsk klinisk ekspert om sannsynlig pasientantall og opptaksgrad. Klinikerens anslår at mellom 25 og 50 pasienter årlig vil bli behandlet med Piqray dersom metoden innføres i Norge. Piqray er indisert i kombinasjon med fulvestrant etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som *monoterapi*. Klinikerens har imidlertid lagt til grunn at også pasienter behandlet med aromatasehemmer (AI) i kombinasjon med CDK4/6-hemmer i førstelinje for metastatisk brystkreft vil være aktuell for behandling med Piqray i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket bemerker at slik bruk vil være utenfor godkjent indikasjon for Piqray, og at denne metodevurderingen ikke belyser kostnadseffektiviteten av å bruke Piqray i kombinasjon med Faslodex hos pasienter som har progrediert på behandling med AI og CDK4/6-hemmer. Videre mener klinikerens at, i sitt pasientanslag på 25-50 pasienter årlig, vil flesteparten av pasientene være pasienter i andrelinje metastatisk setting, og at majoriteten av disse vil ha fått tidligere behandling med CDK4/6-hemmer.

Legemiddelverket mener at det er usikkert hvor mange pasienter som vil få behandling med Piqray i norsk klinisk praksis dersom metoden innføres. Novartis sitt anslag for pasienter (39 i år fem) kan synes noe høyt gitt tilbakemeldingen fra klinikerens om 25-50 pasienter årlig, hvorav majoriteten av disse ikke vil kvalifisere for behandling med Piqray i henhold til godkjent indikasjon. Klinikerens Legemiddelverket har

snakket med angir at bivirkningsprofilen til Piqray, som er atypisk i forhold til andre kreftlegemidler og hva onkologer har erfaring med å håndtere fra før, sannsynligvis vil begrense opptaket av metoden dersom den innføres. Behandlingen vil ikke passe for alle, og det vil være naturlig med en ekstra seleksjon av aktuelle pasienter.

Behandling med Piqray i kombinasjon med Faslodex vil fortrenge behandling med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med Faslodex. Legemiddelkostnadene forbundet med Faslodex antas å være lik uavhengig av om Piqray innføres eller ikke. For CDK4/6-hemmere er det etablert et anbud med tilhørende konfidensielle LIS-priser (8). Budsjettvirkningene vil derfor avhenge av de til enhver tid gjeldene prisene på CDK4/6-hemmere. Med dagens rabatterte priser for Ibrance og Verzenios, og tilbudt rabattert pris for Piqray, er legemiddelkostnad per pasient ved behandling med Piqray [REDACTED]

[REDACTED] Legemiddelverket legger til grunn at Piqray kun vil innføres dersom prisen vurderes å være tilstrekkelig på nivå med aktuelle CDK4/6-hemmere i anbudet. Budsjettvirkningene for bruk i henhold til gjeldende indikasjonsordlyd vil i så fall bli små, og Legemiddelverket har derfor ikke utført budsjettberegninger i denne saken.

Utover den budsjettmessige virkningen av legemiddelkostnadene, vil en eventuell innføring av Piqray også kunne medføre økte budsjettkonsekvenser grunnet mutasjonstesting. Legemiddelverket har antatt at mutasjonstesting i norsk klinisk praksis i hovedsak vil foregå via analyse av genpaneler, og at slik testing gjennomføres for de fleste aktuelle pasienter uavhengig av om Piqray innføres eller ikke. Legemiddelverket har derfor ikke inkludert kostnader til testing i sin vurdering av budsjettvirkninger. Dersom mutasjonstesting i større grad blir gjennomført enkeltvis ved PCR-tester for kun én biomarkør, eller dersom innføring av Piqray fører til mutasjonstesting i genpaneler hos pasienter som ellers ikke ville blitt testet, vil budsjettkonsekvensen av å innføre Piqray være noe høyere enn Legemiddelverket har lagt til grunn. Kostnader forbundet med test vil imidlertid være en engangskostnad, og antas å være lave sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Legemiddelverket vurderer at det er noe fare for utglidning (bruk utenfor godkjent indikasjon) dersom Piqray innføres, gitt tilbakemelding fra klinikerne. Legemiddelverket har snakket med om at Piqray sannsynligvis vil vurderes også for pasienter tidligere behandlet med AI og CDK4/6-hemmer. I tillegg til at kostnadseffektiviteten av slik bruk er ukjent, vil bruk av Piqray i kombinasjon med Faslodex blant pasienter som har progrediert på behandling med AI og CDK4/6-hemmer, føre til økte legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Flesteparten av disse pasientene vil i dag behandles med Faslodex monoterapi i norsk klinisk praksis. Bruk av Piqray i kombinasjon med Faslodex vil derfor øke legemiddelkostnadene tilsvarende kostnadene for Piqray.

Legemiddelkostnader for Piqray estimeres å være 575 989 NOK (maksimal AUP inkludert mva.) per pasient, basert på en forventet gjennomsnittlig behandlingstid på 10 måneder. Tilsvarende tall basert på tilbudt rabattert pris (LIS-pris inkl. mva.) for Piqray er [REDACTED] NOK. Det er usikkert hvor stor faren for

utglidning faktisk er i norsk klinisk praksis. Tabell 18 viser den budsjettmessige konsekvensen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett dersom 10, 25 eller 40 pasienter årlig behandles med Piqray etter progresjon på AI og CDK4/6-hemmer.

Tabell 18: Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten ved utglidning

Antall pasienter behandlet med Piqray utenfor gjeldende indikasjon, per år	Budsjettkonsekvenser spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett per år (maksimal AUP inkl. mva)	Budsjettkonsekvenser spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett per år (LIS AUP inkl. mva)
10	Ca. 5,8 millioner NOK	
25	Ca. 14,4 millioner NOK	
40	Ca. 23,2 millioner NOK	

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser for bruk av Piqray i henhold til godkjent indikasjon, da budsjettvirkningene vil avhenge av prisene i det til enhver tid gjeldende anbudet på CDK4/6-hemmere. Gitt at Piqray kun vil innføres dersom prisen vurderes å være tilstrekkelig på nivå med aktuelle CDK4/6-hemmere i anbudet, vurderer Legemiddelverket at budsjettvirkningene vil være små.

Legemiddelverket har ikke inkludert testkostnader i sin vurdering av budsjettkonsekvenser, men påpeker at en eventuell innføring av Piqray kan medføre en engangskostnad forbundet med diagnostisk test dersom innføring fører til bruk av andre eller flere tester enn det som er vanlig i norsk klinisk praksis i dag. Kostnader forbundet med test vil imidlertid være en engangskostnad, og antas å være lave sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Tilbakemelding fra klinikerne Legemiddelverket har snakket med indikerer at det kan være fare for noe indikasjonsutglidning dersom Piqray innføres, og Legemiddelverket har belyst den budsjettmessige konsekvensen av dette.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er et nytt behandlingsprinsipp som gir nye muligheter for persontilpasset behandling av pasienter med avansert brystkreft hvor svulsten har en PIK3CA-mutasjon. Legemidlet har godkjent indikasjon for bruk i kombinasjon med fulvestrant for behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt som ligger til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse for alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er basert på studien SOLAR-1, som er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk fase III-studie av alpelisib-fulvestrant vs. fulvestrant monoterapi. For den totale pasientpopulasjonen med PIK3CA-mutert brystkreft, er det i SOLAR-1 vist en statistisk signifikant og klinisk relevant gevinst i PFS, med i overkant av 5 måneder, ved behandling med alpelisib-fulvestrant sammenlignet med behandling med placebo-fulvestrant. Pasienter behandlet med alpelisib-fulvestrant fikk numerisk forlenget median overlevelse med 7,9 måneder sammenlignet med placebo-fulvestrant, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Legemiddelverket mener at relevant sammenligningsalternativ for alpelisib-fulvestrant i norsk klinisk praksis er CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant. Legemiddelverket har derfor vurdert en indirekte effektsammenligning (ITC) av alpelisib-fulvestrant mot CDK4/6-hemmer (ribosiklib) i kombinasjon med fulvestrant. ITC er informert av data fra de kliniske studiene SOLAR-1 og MONALEESA-3. Studiene hadde et lignende design og lignende inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Hovedforskjellen mellom studiene var at i SOLAR-1 ble pasienter i kohorten med PIK3CA-mutasjon inkludert på bakgrunn av mutasjonsstatus bestemt i tumorprøve, mens pasienter i MONALEESA-3 ble inkludert uansett mutasjonsstatus. PIK3CA-mutasjon ble påvist hos en subpopulasjon av pasientene inkludert i MONALEESA-3 post-hoc. På grunn av justering for ulikheter i testmetoder mellom studiene, er det kun et mindre antall av pasientene fra de to studiene som er inkludert i ITC og dermed informerer estimater for relativ effekt. Randomisering av pasienter er ikke stratifisert etter metode for deteksjon av PIK3CA-mutasjon. Manglende stratifisering i kombinasjon med et lavt antall inkluderte pasienter gjør resultatene utsatt for skjevhet som følge av tilfeldig variasjon.

Det ble ikke vist noen signifikante forskjeller mellom alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant når det gjelder PFS og OS, hverken for den totale pasientpopulasjonen som omfattes av indikasjonen eller for subpopulasjonen av pasienter som antas å være mest aktuell for behandling i klinisk praksis. Resultatene i sistnevnte gruppe er imidlertid svært usikre grunnet ytterligere redusert pasientinkludering, noe som gjenspeiles i brede konfidensintervaller. Effektestimatet peker i favør av alpelisib, og det er mulig at en godt balansert randomisert, kontrollert studie hos pasienter med PIK3CA-mutasjon kunne ha påvist en effektforskjell mellom behandlingene. Basert på dagens tilgjengelige data, er Legemiddelverkets

totalvurdering at den indirekte effektsammenligningen er av tilstrekkelig kvalitet for å sannsynliggjøre sammenlignbar effekt av alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant.

Gitt at det vurderes å være en klasseeffekt av CDK4/6-hemmere, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at behandling med alpelisib-fulvestrant også har sammenlignbar effekt som behandling med fulvestrant i kombinasjon med andre CDK4/6-hemmere enn ribosiklib.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Novartis har på forespørsel fra Legemiddelverket levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har vurdert Novartis sin analyse, og har gjort noen endringer i forutsetninger. Endringene som er av størst betydning for resultatet av analysen, er hvilke CDK4/6-hemmere som inkluderes som komparator for kostnadssammenstillingen, antakelser rundt doseintensitet og legemiddelsvinn, samt behandlingsvarighet.

Med forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn, basert på offentlig tilgjengelige legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.), koster behandling med alpelisib-fulvestrant ca. 222 000 NOK mer enn behandling med palbosiklib-fulvestrant, og ca. 91 000 NOK mer enn behandling med abemasiklib-fulvestrant, per pasient behandlet i 10 måneder. Basert på konfidensielle rabatterte legemiddelpriser (LIS AUP uten mva.), koster behandling med alpelisib-fulvestrant [REDACTED]

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Ettersom denne metodevurderingen baserer seg på en kostnadsminimeringsanalyse, har ikke Legemiddelverket beregnet alvorlighetsgraden for lokalavansert eller metastatisk HR-positiv, HER-negativ, PIK3CA-mutert brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling som monoterapi, men mener at tilstanden er alvorlig.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Etter Legemiddelverkets oppfatning er usikkerhetsmomentet som vil være av størst betydning for beslutningen om alpelisib skal innføres eller ikke, knyttet til hvilken CDK4/6-hemmer som i størst grad vil foretrekkes dersom metoden innføres. Andre usikkerhetsmomenter omhandler hvorvidt en eventuell innføring av alpelisib vil føre til økte testkostnader, pasientantall/ fare for indikasjonsutglidning og bivirkningsprofil.

Novartis har sannsynliggjort at effekten av alpelisib-fulvestrant er sammenlignbar med effekten av komparator, som er CDK4/6-hemmer i kombinasjon med fulvestrant. For at alpelisib skal kunne anses som kostnadseffektiv behandling av aktuelle pasienter, er det derfor en forutsetning at kostnadene forbundet med behandling med alpelisib-fulvestrant er på nivå med kostnadene for CDK4/6-hemmer og fulvestrant. Kostnadene til behandling med fulvestrant antas å være den samme i kombinasjon med alpelisib som i kombinasjon med CDK4/6-hemmer. Prisen for alpelisib, sett opp mot CDK4/6-hemmerne, vil derfor være avgjørende. For CDK4/6-hemmere er det etablert et anbud med tilhørende konfidensielle LIS-priser (8). Både kostnadseffektiviteten og budsjettvirkningene av å innføre alpelisib vil avhenge av prisene i det til enhver tid gjeldende anbudet. P.t er abemasiklib rangert først i anbudet (lavest pris), mens palbosiklib er rangert sist i anbudet (høyest pris). I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal komparator i analysen være det eller de alternativene som i størst grad fortrenses hvis det nye legemidlet tas i bruk (19). Ofte vil dette være behandlingen som er mest brukt (flestepasienter) eller dagens etablerte praksis iht. retningslinjer. Rangeringen i anbudet kan tale for at abemasiklib bør være komparator for kostnadssammenstillingen. Samtidig var palbosiklib den mest brukte CDK4/6-hemmeren per desember 2021 (65 % av markedet, mot 21 % for abemasiklib). Abemasiklib har imidlertid kun vært rangert som førstevalg siden oktober 2021, og det forventes at denne vil ta over en større del av markedet på sikt, men abemasiklib er også forbundet med en annen bivirkningsprofil enn de to andre CDK4/6-hemmerne i anbudet som kan begrense opptaket. Mens ribosiklib og palbosiklib gir en høyere forekomst av nøyttropeni/beinmargsdepresjon, gir abemasiklib en høyere forekomst av diaré. Behandlingsretningslinjene angir at mens pasientene generelt merker svært lite til beinmargsdepresjonen, kan det være mer utfordrende å gjennomføre behandling med abemasiklib grunnet diaréproblematikken (1). I utgangspunktet mener Legemiddelverket at det bør legges til grunn en forventning om at anbefalingene i anbudet etterleves, men mener også at den høye markedsandelen for palbosiklib, kombinert med ulikheter i bivirkningsprofil mellom CDK4/6-hemmerne, kan tale for at det er palbosiklib som i størst grad vil fortrenses dersom alpelisib innføres. [REDACTED]

Utover kostnadene inkludert i Legemiddelverkets analyse, vil en eventuell innføring av alpelisib også kunne medføre økte kostnader forbundet med mutasjonstesting. Genetiske storskalaanalyser basert på neste-generasjons sekvensering (NGS)-teknologi er foreløpig ikke i rutinemessig bruk for alle brystkreftpasienter i norske sykehus, men denne analyseplattformen er en av pilarene i den nasjonale strategien for persontilpasset medisin som er utviklet av Helsedirektoratet, og det er ventet at dette vil være standard ved oppstart av behandling for metastatiske kreftpasienter i fremtiden (20). Mutasjonsstatus for pasienter med brystkreft undersøkes i norsk klinisk praksis i dag enten ved hjelp av spesialiserte kit for enkeltmutasjoner, eller via inklusjon i genpaneler. Genpanelene kan inneholde alt fra 4–5 og opp til flere hundre kreftgener (1). Da mutasjoner i PIK3CA er relativt vanlig i forskjellige kreftformer, er dette genet inkludert i mange av de tilgjengelige testpanelene, også de mindre panelene.

Legemiddelverket har antatt at mutasjonstesting i norsk klinisk praksis i hovedsak vil foregå via analyse av genpaneler, og at slik testing gjennomføres for de fleste aktuelle pasienter uavhengig av om alpelisib innføres eller ikke. Legemiddelverket har derfor ikke inkludert kostnader til testing i sin analyse. Dersom mutasjonstesting i større grad blir gjennomført enkeltvis ved hjelp av PCR-kit spesifikke for PIK3CA, eller dersom innføring av alpelisib fører til mutasjonstesting i genpaneler hos pasienter som ellers ikke ville blitt testet, vil kostnadene forbundet med innføring av alpelisib være høyere enn Legemiddelverket har lagt til grunn. Kostnader forbundet med test vil imidlertid være en engangskostnad, og antas å være relativt lave sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Legemiddelverket har vurdert at en eventuell innføring av alpelisib kommer med en risiko for utglidning med tanke på bruk utenfor godkjent indikasjon og eventuelt godkjent bruk i nye metoder. Begrensninger i indikasjonen for alpelisib, sett opp mot gjeldende behandlingspraksis (svært få pasienter får endokrin behandling som monoterapi i førstelinje metastatisk setting), gjør at det i hovedsak forventes at det er pasienter som har progrediert etter endokrin (neo)adjuvant behandling som vil kvalifisere for behandling med alpelisib i norsk klinisk praksis. En klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert, mener imidlertid at det ikke er usannsynlig at behandling med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant vil vurderes også for pasienter som progredierer på behandling med aromatasehemmer + CDK4/6-hemmer under førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft. Det angis også at denne pasientgruppen sannsynligvis vil utgjøre flere pasienter enn aktuelle pasienter i førstelinje metastatisk setting. Legemiddelverket understreker at slik bruk faller utenfor godkjent indikasjon for alpelisib. I tillegg til at kostnadseffektiviteten av å bruke alpelisib-fulvestrant etter behandling med CDK4/6-hemmer er ukjent, vil en eventuell slik bruk dersom alpelisib innføres, medføre økte budsjettkonsekvenser. Det er usikkert hvor stor faren for utglidning faktisk er i norsk klinisk praksis, og tilbakemeldingen Legemiddelverket har fått fra kliniker er at opptaket på generell basis vil begrenses av alpelisibs bivirkningsprofil, og at behandlingen sannsynligvis kun vil vurderes for noen få, utvalgte pasienter. Legemiddelverket har estimert at den budsjettmessige konsekvensen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett dersom 25 pasienter årlig behandles med alpelisib etter progresjon på aromatasehemmer og CDK4/6-hemmer (utenfor godkjent indikasjon) vil være om lag 14,4 millioner NOK basert på maksimal AUP med mva., og [REDACTED] NOK basert på LIS AUP uten mva. Legemiddelverket har funnet at det er planlagt en fase III klinisk studie av alpelisib-fulvestrant hos pasienter med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert avansert brystkreft med sykdomsprogresjon på eller etter behandling med CDK4/6-hemmer i kombinasjon med aromatasehemmer. Studien er forventet avsluttet i 2026, og vil gi mer informasjon rundt effekten av alpelisib hos pasienter tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer. PIK3CA-mutasjon forekommer også ved andre kreftformer, og det er planlagt studier innen områder som hode- og hals- plateepitelkarsinom (HNSCC), eggstokkreft og PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS). Legemiddelverket kan ikke utelukke at det også kan være fare for utglidning for bruk av alpelisib ved andre krefttyper enn brystkreft.

En kostnadsminimeringsanalyse forutsetter tilsvarende effekt og sikkerhet mellom behandlingen som sammenlignes. Alpelisib har en noe atypisk bivirkningsprofil sammenlignet med CDK4/6-hemmere og annen endokrin behandling brukt ved behandling av brystkreft, som bl.a. inkluderer hyperglykemier og

utslett. Legemiddelverket mener det er en svakhet at bivirkninger ikke ble inkludert i den indirekte effektsammenligningen av alpelisib-fulvestrant og ribosiklib-fulvestrant, og bemerker at det er usikkerhet knyttet til sikkerhetsprofilen av alpelisib sammenlignet med CDK4/6-hemmere. I klinisk praksis vil man imidlertid vurdere risikoen for ulike typer bivirkninger ved valg av behandlingsløp, og tilpasse behandling for den enkelte pasient utfra dette. Legemiddelverket har vurdert at den totale bivirkningsbelastningen ved behandling med alpelisib-fulvestrant sannsynligvis vil være tilstrekkelig lik bivirkningsbelastningen ved behandling med CDK4/6-hemmer og fulvestrant i norsk klinisk praksis, men at de ulike bivirkningsprofilene bør vektlegges i en totalvurdering ved valg av behandlingsforløp.

Statens legemiddelverk, 08-04-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ingrid Albert
Ania Urbaniak
Einar Andreassen
Silvia Herdlevær
Christina Sivertsen
saksbehandlere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (IS-3012). Utgitt 10/2021. [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkreft%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachment/inline/54aa081b-9a76-409b-850f-abf657174663:0beff4651fbb5d23f5fc392a92f2f57cc07e2cab/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20pasienter%20med%20brystkreft.pdf].
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2021. [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>].
3. Kreftregisteret. Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Oslo 2020. ISBN: 978-82-473-0082-4. [Publisert 27. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Registre/Kvalitetsregistre/Brystkreftregisteret/>.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public assessment report. Pigray. [Publisert: 30. juli 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pigray-epar-public-assessment-report_en.pdf].
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2019_005 og ID2019_007: Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Ribosiklib%20\(Kisquali\)%20ID2019_005%20og%20ID2019_007%20hurtig%20metodevurdering_offentligutgave.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Ribosiklib%20(Kisquali)%20ID2019_005%20og%20ID2019_007%20hurtig%20metodevurdering_offentligutgave.pdf)].
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Pigray [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pigray-epar-product-information_no.pdf].
7. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. 2019;380(20):1929-40.
8. Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS). Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende midler [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Kisqali [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_no.pdf].
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Ibrance [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_no.pdf].

11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Verzenios [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_no.pdf].
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Faslodex [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_no.pdf].
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, 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. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72.
14. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, 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. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.
15. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of Oncology*. 2021;32(2):208-17.
16. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2-lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft 2020 [Available from: https://medicinraadet.dk/media/ovnl1n2l/baggrund-for-medicinr%C3%A5dets-beh-vej-vedr-brystkr%C3%A6ft-vers-1-1_adlegacy.pdf].
17. Rugo HS, Andre F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, et al. Poster. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for patients with hormone receptor–positive (HR+), HER2–advanced breast cancer(ABC): management and time course of key adverse events of special interest (AESIs) in SOLAR-1.
18. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering - regelverk 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>].
19. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>].
20. Helsedirektoratet. Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten (IS-2446). [Utgitt: juni 2016] [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/strategi-for-persontilpasset-medisin-i-helsetjenesten/Nasjonal%20strategi%20for%20persontilpasset%20medisin%20i%20helsetjenesten.pdf/_/attachment/inline/b1d01025-21b2-4efc-a38a-d310781b5e10:81b9e4f8918378a1380704f2d18219960c688859/Nasjonal%20strategi%20for%20persontilpasset%20medisin%20i%20helsetjenesten.pdf].

21. André Fea. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial, in European Society for Medical Oncology 2018: Munich, Germany.; 2018.
22. Statens Legemiddelverk. ID2019_005 og ID2019_007: Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft. 2019. Tilgjengelig fra:
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/K/Kisqali_brystkreft_2019.pdf.
23. Statens Legemiddelverk. ID2018_090: Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling. 2019. Tilgjengelig fra:
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/I/Ibrance_brystkreft_2019.pdf.
24. Olmos, Antonio and Govindasamy, Priyalatha (2015) "A Practical Guide for Using Propensity Score Weighting in R," Practical Assessment, Research, and Evaluation: Vol. 20 , Article 13.
DOI: <https://doi.org/10.7275/jitm-r398>.

APPENDIKS 1 INDIRECT TREATMENT COMPARISON: ALPELISIB COMPARED TO CDK4/6 INHIBITORS, BOTH IN COMBINATION WITH FULVESTRANT.

Documentation submitted by Novartis

A1.1 INCLUDED STUDIES

There are no head-to-head studies of alpelisib (Piqray) plus fulvestrant vs CDK4/6 inhibitors in combination with fulvestrant. Novartis has submitted an indirect treatment comparison (ITC) of alpelisib plus fulvestrant vs ribociclib (Kisqali) plus fulvestrant or vs palbociclib (Ibrance) plus fulvestrant. Data based on the following studies were used in the ITC:

- SOLAR-1 (21)- an international, randomized, double-blind, phase 3 trial comparing treatment with alpelisib–fulvestrant with placebo–fulvestrant in postmenopausal patients with hormone-receptor (HR)–positive, HER2-negative advanced breast cancer (ABC) . Patients were enrolled into two cohorts on the basis of tumor-tissue PIK3CA mutation status.
- MONALEESA-3 (13) - an international, randomized, double-blind, phase 3 trial comparing treatment with ribociclib–fulvestrant with placebo–fulvestrant in postmenopausal patients with hormone-receptor (HR)–positive, HER2-negative ABC. HTA ID2019_005 and ID2019_007 of ribociclib-fulvestrant for first- and second-line treatment of ABC was based on MONALEESA-3 (22).
- PALOMA-3 (14) – an international, randomized, double-blind, phase 3 trial comparing treatment with palbociclib–fulvestrant with placebo–fulvestrant in women with HR–positive, HER2-negative ABC who had disease progression after previous endocrine therapy. HTA ID2018_090 of palbociclib-fulvestrant in ABC was based on PALOMA-3.(23)

Novartis is a marketing authorization holder for Kisqali and Piqray and hence has access to patient level data from SOLAR-1 and MONALEESA-3. The company chose to conduct a population adjusted indirect comparison (PAIC) of alpelisib-fulvestrant vs ribociclib-fulvestrant using propensity score (PS)- weighting. For the comparison of alpelisib-fulvestrant vs palbociclib-fulvestrant, results from an ITC using a simple Bucher analysis are presented. Both methods rely on a comparability of study designs. In addition, patient populations had to be sufficiently comparable for the Bucher analysis to be valid. The PS- approach deals with imbalances in confounding factors between SOLAR-1 and MONALEESA-3 by weighting patients included in MONALEESA-3 by the reverse of probability of being included in SOLAR-1 (i.e. reverse of PS). By doing so, imbalances in patient characteristics between SOLAR-1 and MONALEESA-3 are minimized.

Comparability of study populations

The SOLAR-1, PALOMA-3 and MONALEESA-3 were the only RCTs identified that reported outcomes for a subgroup of patients with PIK3CA mutation.

Tabell 19: Summary of the three studies

Study (reference)	Inclusion Criteria				
	HR /HER2 Status	Menopause Status	PIK3CA Mutation Status	Prior Treatment in (Neo) Adjuvant Setting	Prior Treatment for Advanced Disease
MONALEESA-3 (Slamon 2018)	HR+/ HER2-	Postmenopausal	N/A (but access to subgroup)	Resistant* or sensitive**	Progressed on ET
PALOMA-3 (Cristofanilli 2016)	HR+/ HER2-	Any menopause status	N/A (but subgroup analysis reported)	Resistant*	Progressed on ET
SOLAR-1 (Andre 2018)	HR+/ HER2-	Postmenopausal	Must provide tissue sample	Resistant* or sensitive**	Progressed on ET

*Endocrine treatment (ET) resistant patients are defined as those who had recurrence ≤ 12 months after the completion of (neo)adjuvant ET, **ET sensitive patients (those who had recurrence > 12 months after the completion of (neo) adjuvant ET) where included in MONALEESA-3, but excluded from SOLAR-1 after protocol amendment.

SOLAR-1 and MONALEESA-3 included two common groups:

- **Group 1:** patients who had recurrence ≤ 12 months from completion of (neo)adjuvant ET and no treatment for metastatic disease. In the ribociclib's HTA, this group is referred to as "Early Relapses"(22). This group is considered to have worse prognosis than Group 2.
- **Group 2:** patients whose disease progressed >1 year after (neo)adjuvant ET and while on or after 1 line ET for ABC or patients with newly diagnosed ABC whose disease progressed while on or after 1 line of ET. In the ribociclib's HTA, this group is referred to as "Second-line" (22).

An additional group of newly diagnosed ABC or relapsed ABC with relapse >12 months from completion of (neo)adjuvant ET with no treatment for ABC was included in MONALEESA-3. In contrast, patients whose disease progressed >1 year after (neo) adjuvant ET (endocrine sensitive) and were not treated for advanced disease, were excluded from SOLAR-1 after early protocol amendment.

An ITC with combined Groups 1 and 2 as well as in Group 1 only for alpelisib-fulvestrant vs ribociclib-fulvestrant is presented below. Only patients with PIK3CA mutation are included in the comparison.

PALOMA-3 included a more heterogeneous patient population. The trial included patients receiving first-, second-, and third-line or subsequent treatment for ABC, as well pre / peri- and postmenopausal women. Approximately 45% of patients were receiving second-line treatment for ABC; corresponding values for first-line and greater than second-line were $\sim 25\%$ and $\sim 30\%$, respectively. Approximately 80% of patients were postmenopausal. Approximately 25% were PIK3CA mutant in the ITT population.

Hazard ratios (HRs) for PFS and OS from PALOMA-3 were based on a subgroup of patients with PIK3CA mutation, but this subgroup also include pre/peri-menopausal patients and those with more than one prior line of therapy for advanced disease. Results specific for combined Groups 1 and 2 as well as for Group 1 alone as defined above were not available.

Comparability of study design

All three trials were placebo-controlled, multi-center, international RCTs. The primary PFS outcomes were based on investigator assessment. Tumor assessments were performed per RECIST 1.1 at baseline, every 8 weeks after randomization for the first 18 months, and every 12 weeks until disease progression thereafter in MONALEESA-3 and SOLAR-1. In PALOMA-3, tumor assessments was performed per RECIST 1.1 at baseline, every 8 weeks for 12 months, and every 12 weeks thereafter.

Potential effect modifiers

Novartis has evaluated potential treatment modifiers, i.e. patient characteristics that affect the treatment effect on PFS of the intervention vs control. The table below shows that the measure of effect modification was not statistically significant for one or more trials for any other characteristic. However, the presence of bone-only metastases vs. not bone-only metastases was consistently associated with a more favorable treatment effect (i.e., effect modification < 1.0) across the trials that reported a HR for PFS for this subgroup. Similarly, presence of visceral metastases vs. no visceral metastases was consistently associated with a less favorable treatment effect (i.e., effect modification >1.0) across the trials that reported this subgroup. No other factors were associated with consistently positive or negative effects across multiple trials. Presence of PIK3CA mutated cancer vs. absence of PIK3CA mutated cancer had a negative impact on the treatment effect in the MONALEESA-3 and PALOMA-3 trials but a positive impact in the SOLAR-1. The favorable effect in SOLAR-1 likely relates to the specific mechanism of action of alpelisib vs. CDK4/6 inhibitors.

Tabell 20: Summary of treatment modifiers across the evaluated studies; hazard ratios (HRs) for PFS

Trial	HR with Characteristic (95% CI)	HR without Characteristic (95% CI)	Effect Modification (95% CI)	p-value
Patients with PIK3CA mutant cancer vs. those without PIK3CA mutant cancer				
PALOMA-3	0.48 (0.30, 0.78)	0.45 (0.31, 0.64)	1.07 (0.56, 2.04)	0.85
SOLAR-1	0.65 (0.50, 0.85)	0.85 (0.58, 1.25)	0.76 (0.43, 1.35)	0.36
MONALEESA-3	0.75 (0.52, 1.08)	0.67 (0.49, 0.91)	1.12 (0.63, 2.00)	0.70
Postmenopausal patients vs. pre-menopausal patients				
PALOMA-3	0.45 (0.34, 0.59)	0.50 (0.29, 0.87)	0.90 (0.47, 1.71)	0.75
Last therapy in (neo)adjuvant setting vs. last therapy in advanced/metastatic setting				
SOLAR-1	0.71 (0.49, 1.03)	0.61 (0.42, 0.89)	1.16 (0.63, 2.14)	0.63
PALOMA-3	0.55 (0.32, 0.92)	0.43 (0.32, 0.57)	1.28 (0.68, 2.42)	0.45
One previous line of therapy for metastatic disease vs. two previous lines of therapy for metastatic disease				
PALOMA-3	0.42 (0.29, 0.60)	0.46 (0.31, 0.69)	0.91 (0.49, 1.69)	0.77
One previous line of therapy for metastatic disease vs. three or more previous lines of therapy for metastatic disease				
PALOMA-3	0.42 (0.29, 0.60)	0.61 (0.30, 1.24)	0.69 (0.33, 1.43)	0.32
First-line with PIK3CA mutation vs. second-line with PIK3CA mutation				
MONALEESA-3 (data on file)	0.70 (0.41, 1.21)	0.53 (0.25, 1.09)	1.33 (0.60, 2.96)	0.48

SOLAR-1 (data on file)	0.58 (0.40, 0.85)	0.62 (0.44, 0.87)	0.95 (0.52, 1.73)	0.86
Bone-only metastases vs. not bone-only metastases				
SOLAR-1	0.62 (0.33, 1.18)	0.66 (0.49, 0.88)	0.94 (0.48, 1.86)	0.86
MONALEESA-3	0.38 (0.23, 0.61)	0.66 (0.52, 0.83)	0.58 (0.32, 1.05)	0.07
Visceral metastases vs. no visceral metastases				
PALOMA-3	0.47 (0.34, 0.63)	0.43 (0.28, 0.67)	1.09 (0.59, 2.01)	0.78
Lung or liver metastases vs. no lung or liver metastases				
SOLAR-1	0.62 (0.44, 0.89)	0.69 (0.47, 1.01)	0.90 (0.49, 1.65)	0.73
MONALEESA-3	0.65 (0.48, 0.86)	0.56 (0.42, 0.76)	1.16 (0.67, 2.00)	0.59
< 3 metastatic sites vs. ≥ 3 metastatic sites				
MONALEESA-3	0.59 (0.45, 0.77)	0.62 (0.44, 0.87)	0.94 (0.54, 1.64)	0.84
ECOG performance status 0 vs. ECOG performance status 1-2				
MONALEESA-3	0.56 (0.43, 0.73)	0.63 (0.45, 0.89)	0.89 (0.51, 1.54)	0.67

A1.2 INDIRECT TREATMENT COMPARISON VS RIBOCICLIB-FULVESTRANT

Methodology

Patients in the MONALEESA-3 were weighted in a pairwise fashion to match patients in SOLAR-1 using the inverse probability of treatment weighting (IPTW) method. For the comparison of SOLAR-1 vs. MONALEESA-3, the probability of being in the trial in which the patient was enrolled (i.e., propensity score) was estimated using multivariable logistic regression model conditional on baseline covariates. Covariates included age (18 to < 65; or ≥ 65), race, ECOG performance status, details of tumor histology/cytology (invasive ductal carcinoma; invasive lobular carcinoma; other; or not applicable), histologic grade, current extent of disease (metastatic sites), number of metastatic sites involved, time since initial diagnosis quartiles, time since most recent recurrence/metastasis quartiles, receipt of prior chemotherapy in the advanced setting; and number of prior lines of ET in the advanced setting.

Average treatment effect in the treated (ATT) inverse probability of weights for patients in the MONALEESA-3 was calculated using the following formula:

$$W_{ij} = P_{ij} / (1 - P_{ij}) \quad \text{where } P_{ij} = \text{propensity score for being in arm } j \text{ of SOLAR-1}$$

IPTW matching was conducted separately for the active and control arms of each trial.

Patient Attrition

Patients included in SOLAR-1 had PIK3CA mutation as tested in tissue sample. In MONALEESA-3, a subgroup of patients carrying PIK3CA mutation was selected based on circulating tumor (ct) DNA in serum sample only. According to Novartis, positive ctDNA tests for PIK3CA indicates a greater disease severity than when mutation is identified using tissue sample only. Consequently, Novartis selected those patients in SOLAR-1 who had a positive mutation status as identified via ctDNA. Using ctDNA for patient selection in the ITC reduced the number of Group 1 patients in SOLAR-1 from 177 to 70 (35 for intervention + 35 for control) and Group 2 patients from 161 to 93 (45 + 48). In MONALEESA-3, the

subgroup of patients carrying PIK3CA mutation was even smaller (61 (39 +22) for Group 1 and 47 (32 + 15) for Group 2).

Tabell 21: Patient attrition for comparison of alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib plus fulvestrant with PIK3CA mutation identified from ctDNA in serum samples

Inclusion/Exclusion Criteria	SOLAR-1				MONALEESA-3			
	ALP+FUL		PBO+FUL		RIB+FUL		PBO+FUL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Full analysis set	284	100	288	100	484	100	242	100
Exclude patients with two or more prior lines	280	98.6	286	99.3				
Exclude patients with Newly diagnosed ABC or Relapsed ABC with relapse >12 months from completion of (neo)adjuvant ET with no treatment for ABC (<i>an additional group in MONALEESA-3</i>)					237	49	109	45
PIK3CA mutation identified with ctDNA	91	32	94	32.6	71	14.7	37	15.3
Exclude ET sensitive patients - patients whose disease progressed >1 year after (neo) adjuvant ET and who were not treated for advanced disease (<i>a group excluded at later protocol amendment from SOLAR-1</i>)	80	28.2	83	28.8				
Group 1 («Early Relapsers»)	35	12.3	35	12.2	39	8.1	22	9.1
Group 2 («Second Line»)	45	15.8	48	16.7	32	6.6	15	6.2

ITC results for combined Groups 1+2

Demographic and Clinical Characteristics

Baseline demographic and clinical characteristics of Group 1+2 patients in SOLAR-1 and MONALEESA-3 meeting inclusion criteria are presented in the table below. For MONALEESA-3, results are shown alternately for the unweighted and weighted patients. The number for the weighted subset of MONALEESA-3 are greater than the unweighted numbers because the numbers of patients in SOLAR-1 are greater than those in MONALEESA-3.

There was a considerable imbalance in patient characteristics between arms in SOLAR-1. Patients in the alpelisib-fulvestrant arm were younger than in the control arm, had better ECOG performance status, better histological grade as well as a lower number of metastatic sites.

There was also a considerable imbalance in patient characteristics between arms in MONALEESA-3. Patients in the ribociclib-fulvestrant arm were older than in the control arm, a higher proportion had visceral disease and a higher number of metastatic sites involved.

When compared to the alpelisib-fulvestrant arm in SOLAR-1, patients in the unweighted ribociclib-fulvestrant arm in MONALEESA-3 were older, a higher percentage were white, had early stage at diagnosis, had visceral disease and worse histologic grade. At the same time, patients were similar in

terms of ECOG and a number of metastatic sites involved. After weighting patients in MONALEESA-3 in each arm to match respective arms in SOLAR-1, the differences were generally minimized.

Tabell 22: Patient characteristics for groups 1+2 in SOLAR-1 and MONALEESA-3

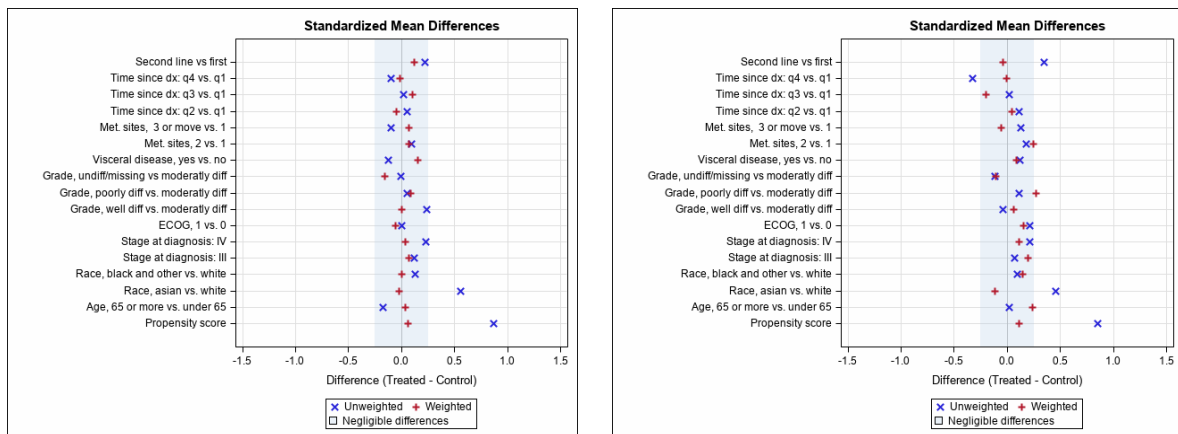
First and Second Line	SOLAR-1				MONALEESA-3				MONALEESA-3 weighted			
	ALP+FUL		PBO+FUL		RIB+FUL		PBO+FUL		RIB+FUL		PBO+FUL	
	N=80		N=83		N=71		N=37		N=78.7		N=78.7	
Age												
Mean (SD)	61.3	10.1	64.1	10.8	63.2	8.6	61.5	13.6	62.2	8.3	60.7	18.3
Age category (years) - n (%)												
18 to < 65	51	63.8	42	50.6	39	54.9	19	51.4	52	65.5	49	62.5
≥ 65	29	36.3	41	49.4	32	45.1	18	48.6	27	34.5	30	37.5
Sex - n (%)												
Female	79	98.8	83	100.0	71	100.0	37	100.0	79	100.0	79	100.0
Male	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Race - n (%)												
White	52	65.0	57	68.7	62	87.3	32	86.5	51	64.5	54	69.0
Asian	18	22.5	17	20.5	3	4.2	2	5.4	18	23.1	19	24.3
Black or African American	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.3	0	0.0
Other	10	12.5	9	10.8	5	7.0	3	8.1	9	11.1	5	6.6
Stage - n (%)												
Early (0,I,II,Missing)	38	47.5	40	48.2	44	62.0	22	59.5	41	52.0	48	61.3
III	21	26.3	25	30.1	15	21.1	10	27.0	18	23.1	17	21.4
IV (metastatic)	21	26.3	18	21.7	12	16.9	5	13.5	20	24.8	14	17.3
ECOG performance status -n (%)												
0	54	67.5	45	54.2	48	67.6	24	64.9	51	64.8	49	61.9
1	26	32.5	38	45.8	23	32.4	13	35.1	28	35.2	30	38.1
Missing	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Histologic grade -n (%)												
Well differentiated	13	16.3	8	9.6	6	8.5	4	10.8	13	16.1	6	7.7
Moderately differentiated	36	45.0	39	47.0	39	54.9	17	45.9	34	43.5	44	56.1
Poorly differentiated	21	26.3	22	26.5	17	23.9	8	21.6	18	22.6	12	15.0
Undifferentiated	1	1.3	2	2.4	0	0.0	2	5.4	0	0.0	2	2.0
Unknown	9	11.3	12	14.5	9	12.7	6	16.2	14	17.8	15	19.2
Visceral disease -n (%)												
Yes	48	60.0	52	62.7	47	66.2	21	56.8	41	52.7	46	58.4
No	32	40.0	31	37.3	24	33.8	16	43.2	37	47.3	33	41.6
Number of metastatic sites involved-n (%)												
1	24	30.0	17	20.5	21	29.6	13	35.1	29	36.5	23	29.4
2	26	32.5	34	41.0	20	28.2	12	32.4	23	29.2	23	29.2
≥ 3	30	37.5	32	38.6	30	42.3	12	32.4	27	34.3	33	41.4
Time since initial diagnosis (Months)												
Mean (SD)	73.7	62.8	67.3	66.5	80.8	65.4	97.3	85.2	72.5	69.6	74.7	97.8
Time since initial diagnosis quartiles -n (%) *												
Q1	20	25.0	23	27.7	17	23.9	7	18.9	21	26.7	16	20.6
Q2	21	26.3	22	26.5	17	23.9	8	21.6	22	28.5	19	24.7
Q3	21	26.3	21	25.3	18	25.4	9	24.3	17	21.8	27	33.9

Q4	18	22.5	17	20.5	19	26.8	13	35.1	18	23.0	16	20.7
Receipt of prior chemotherapy in the advanced setting - n (%)	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Number of prior lines of ET in the advanced setting - n (%)												
0	35	43.8	35	42.2	39	54.9	22	59.5	39	49.8	32	40.3
1	45	56.3	48	57.8	32	45.1	15	40.5	39	50.2	47	59.7

Plots of standardized mean difference (SMDs) for patient characteristics for Group 1+2 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3 are shown below. Matching of observed characteristics was considered acceptable if the SMDs are less than 0.25. Overall, weighting reduced the SMDs for SOLAR-1 versus MONALEESA-3 in the active and control arms.

A. *Alpelisib plus fulvestrant vs. ribociclib plus fulvestrant*

B. *Placebo plus fulvestrant vs. placebo plus fulvestrant*

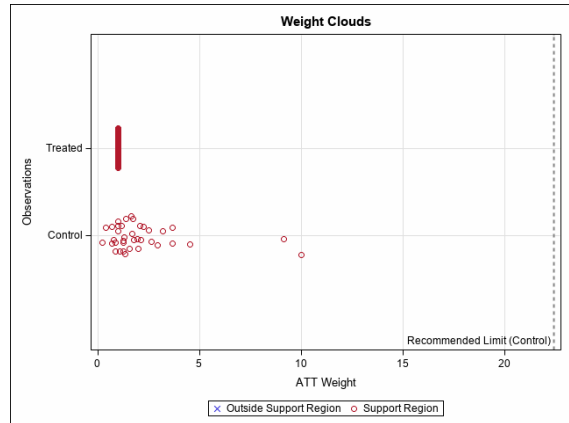


Figur 4: Plots of SMDs for patient characteristics for group 1+2 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3

Plots of inverse probability of treatment weights for Group 1+2 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3 (weight clouds) are shown below. None of the weights exceed the recommended limit. The recommended limit was defined as $10 * P / (1 - P)$, where P= proportion of patients in the control group (dashed vertical line in Fig 5).

A. *Alpelisib plus Fulvestrant vs. Ribociclib plus Fulvestrant*

B. *Placebo plus fulvestrant vs. placebo plus fulvestrant*



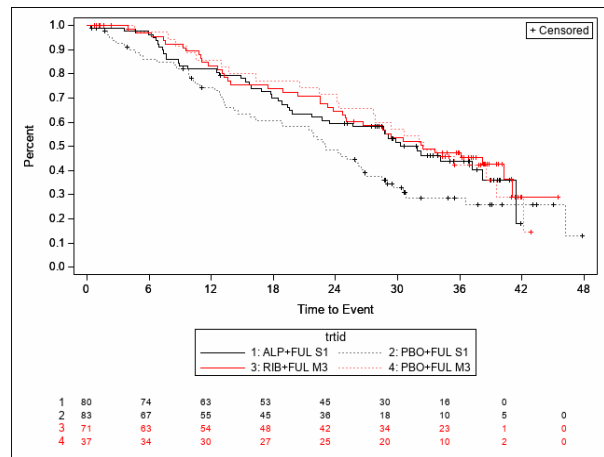
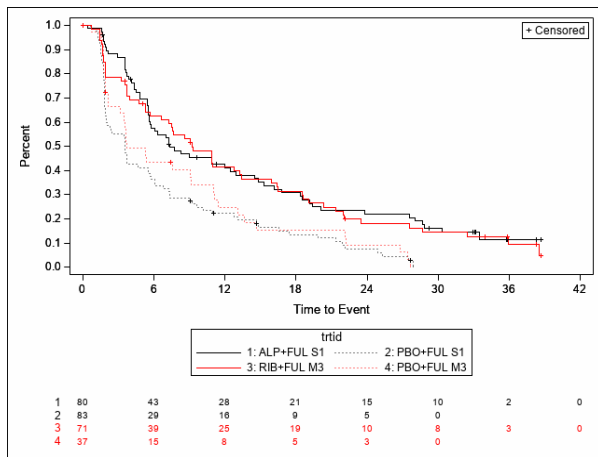
Figur 5: Plots of inverse probability of treatment weights for group 1+2 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3

Analyses of PFS and OS

Kaplan-Meier estimates of PFS and OS for Group 1+2 patients in SOLAR-1 and MONALEESA-3 with PIK3CA mutation based on serum samples are shown below. Weighting increased PFS for the placebo arm of MONALEESA-3 but had little effect on PFS for the active arm. Weighting had relatively little impact on the Kaplan-Meier OS for either arm of the MONALEESA-3 trial.

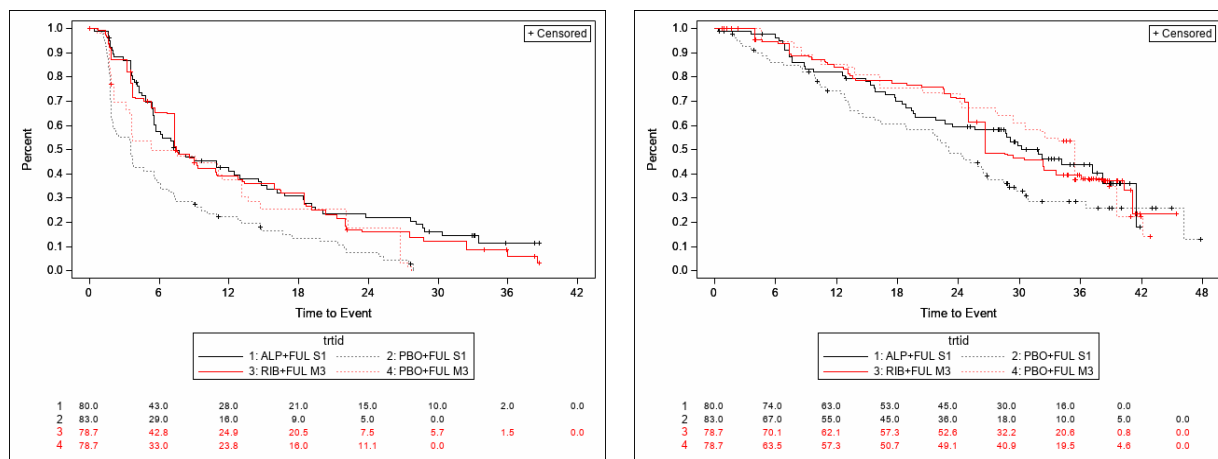
A. *PFS-Unweighted*

B. *OS-Unweighted*



C. *PFS-Weighted*

D. *OS-Weighted*



Figur 6: Kaplan-Meier estimates of PFS and OS for Group 1+2 patients in SOLAR-1 and MONALEESA-3 with PIK3CA mutation based on serum samples (A) PFS-Unweighted and (B) OS-Unweighted (C) PFS-Weighted (D) OS-Weighted

Cox Regression Analysis of PFS and OS

The HR (95%CI) for PFS for alpelisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant is 0.489 (0.346 to 0.691) (p-value <0.001). The unweighted HR (95%CI) for PFS for alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib plus fulvestrant is 0.960 (0.669 to 1.377) (p-value=0.823). After propensity score weighting, the HR (95%CI) for PFS for alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib plus fulvestrant is 0.925 (0.631 to 1.354) (p-value =0.687). The HR (95%CI) for OS for alpelisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant is 0.676 (0.451 to 1.013) (p-value =0.058). The unweighted HR (95%CI) for OS for alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib plus fulvestrant is 1.125 (0.726 to 1.746) (p-value =0.598). After weighting, the HR (95%CI) for OS for alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib plus fulvestrant is 0.994 (0.597 to 1.655) (p-value =0.981).

Tabell 23: Results of Cox proportional hazards regressions for PFS and OS for Group 1+2 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3

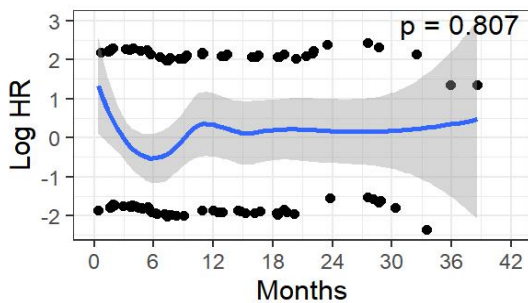
Endpoint	Weighting	Arms		N*		Cox Regression			
						HR	95% CI		P-value
		Active	Comp	Active	Comp		Lower	Upper	
PFS	No	ALP+FUL S1	PBO+FUL S1	80	83	0.489	0.346	0.691	0.000
PFS	No	RIB+FUL M3	PBO+FUL M3	71	37	0.610	0.394	0.945	0.027
PFS	No	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	71	0.960	0.669	1.377	0.823
PFS	No	PBO+FUL S1	PBO+FUL M3	83	37	1.159	0.772	1.740	0.478
PFS	Yes	RIB+FUL M3	PBO+FUL M3	78.7	78.7	0.771	0.422	1.407	0.396
PFS	Yes	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	78.7	0.925	0.631	1.354	0.687
PFS	Yes	PBO+FUL S1	PBO+FUL M3	83	78.7	1.426	0.814	2.497	0.214
OS	No	ALP+FUL S1	PBO+FUL S1	80	83	0.676	0.451	1.013	0.058
OS	No	RIB+FUL M3	PBO+FUL M3	71	37	0.941	0.559	1.582	0.818
OS	No	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	71	1.125	0.726	1.746	0.598

OS	No	PBO+FUL S1	PBO+FUL M3	83	37	1.524	0.929	2.500	0.095
OS	Yes	RIB+FUL M3	PBO+FUL M3	78.7	78.7	1.079	0.599	1.943	0.800
OS	Yes	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	78.7	0.994	0.597	1.655	0.981
OS	Yes	PBO+FUL S1	PBO+FUL M3	83	78.7	1.530	0.930	2.516	0.094

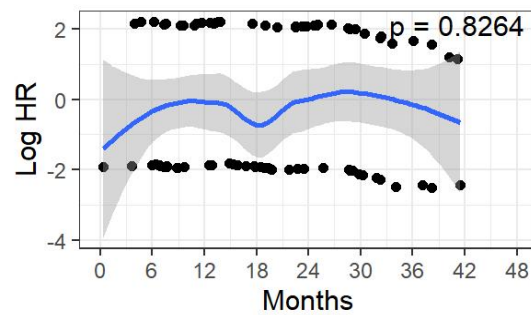
*Unweighted N's. Weighted N's are used in regression. Highlighted is the contrast of interest: alpelisib-fulvestrant vs ribociclib-fulvestrant

Plots of Schoenfeld residuals for HR for PFS and OS for alpelisib plus fulvestrant vs. ribociclib plus fulvestrant are shown below. The test of linearity of the Schoenfeld residuals was not statistically significant for PFS or OS for the unweighted or weighted analyses.

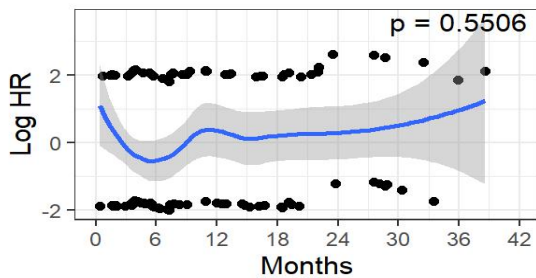
A. PFS-Unweighted



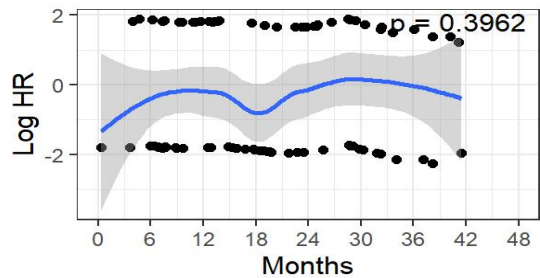
B. OS-Unweighted



C. PFS-Weighted



D. OS-Weighted



Figur 7: Plots of smoothed Schoenfeld residuals for HRs for alpelisib plus fulvestrant vs. ribociclib plus fulvestrant in Group1+2 patients SOLAR-1 and MONALEESA-3 (A) PFS-Unweighted (B) OS-Unweighted (C) PFS-Weighted and (D) OS Weighted

Results for Group 1

Demographic and Clinical Characteristics

Due to alternative testing for PIK3CA mutation identified from ctDNA in serum samples as opposed to tissue sample, patient numbers in Group 1 decreased from 177 to 70 (35 for intervention + 35 for comarator) in SOLAR-1. In MONALEESA-3, where patients were not screened for PIK3CA mutation, the

number of patients carrying PIK3CA mutation identified post-hoc via ctDNA is also small (39 +22). Because randomization was not stratified by ctDNA- PIK3CA mutation status and by Group 1 vs Group 2, the imbalance in patient characteristics between arms within the studies is substantial.

Tabell 24: Patient characteristics for Group 1 in SOLAR-1 and MONALEESA-3

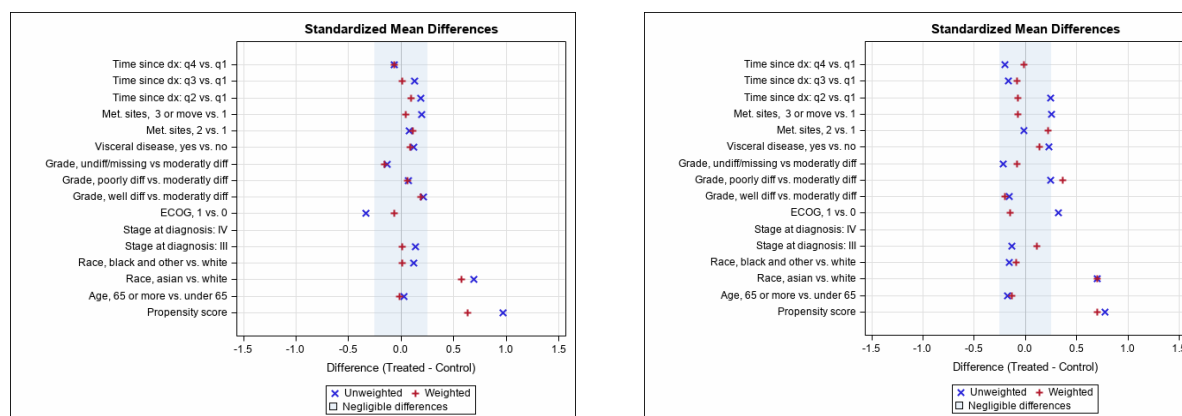
Patient Characteristics	SOLAR-1				MONALEESA-3				MONALEESA-3 weighted			
	ALP+FUL		PBO+FUL		RIB+FUL		PBO+FUL		RIB+FUL		PBO+FUL	
	N=35		N=35		N=39		N=22		N=27.2		N=27.4	
Age												
Mean (SD)	61.9	10.4	64.1	9.5	61.4	9.1	62.5	14.2	62.0	7.6	62.6	16.9
Age category (years) - n (%)												
18 to < 65	21	60.0	19	54.3	24	61.5	10	45.5	16	59.1	13	47.7
≥ 65	14	40.0	16	45.7	15	38.5	12	54.5	11	40.9	14	52.3
Sex - n (%)												
Female	34	97.1	35	100.0	39	100.0	22	100.0	27	100.0	27	100.0
Male	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Race - n (%)												
White	21	60.0	25	71.4	34	87.2	19	86.4	22	79.4	24	88.5
Asian	9	25.7	7	20.0	1	2.6	0	0.0	2	6.5	0	0.0
Black or African American	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	5	14.3	3	8.6	4	10.3	3	13.6	4	14.0	3	11.5
Stage - n (%)												
Early (0,I,II,Missing)	21	60.0	23	65.7	26	66.7	13	59.1	16	60.4	19	71.3
III	14	40.0	12	34.3	13	33.3	9	40.9	11	39.6	8	28.7
IV (metastatic)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ECOG performance status -n (%)												
0	27	77.1	20	57.1	24	61.5	16	72.7	20	74.1	14	50.1
1	8	22.9	15	42.9	15	38.5	6	27.3	7	25.9	14	49.9
Missing	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Histologic grade -n (%)												
Well differentiated	5	14.3	3	8.6	3	7.7	3	13.6	2	8.5	4	14.9
Moderately differentiated	17	48.6	17	48.6	21	53.8	10	45.5	14	52.3	15	54.5
Poorly differentiated	10	28.6	10	28.6	10	25.6	4	18.2	7	25.7	4	13.2
Undifferentiated	0	0.0	2	5.7	0	0.0	2	9.1	0	0.0	1	5.0
Unknown	3	8.6	3	8.6	5	12.8	3	13.6	4	13.6	3	12.4
Visceral disease -n (%)												
Yes	21	60.0	23	65.7	21	53.8	12	54.5	15	55.9	16	59.0
No	14	40.0	12	34.3	18	46.2	10	45.5	12	44.1	11	41.0
Number of metastatic sites involved-n (%)												
1	9	25.7	9	25.7	15	38.5	8	36.4	9	33.3	9	33.3
2	12	34.3	14	40.0	12	30.8	9	40.9	8	29.0	8	29.1
≥ 3	14	40.0	12	34.3	12	30.8	5	22.7	10	37.7	10	37.5
Time since initial diagnosis (Months)												
Mean (SD)	65.5	38.1	55.0	28.7	59.0	34.2	92.5	77.3	61.5	26.4	80.5	80.6
Time since initial diagnosis quartiles -n (%) *												
Q1	7	20.0	10	28.6	12	30.8	5	22.7	6	21.4	6	20.9

Q2	10	28.6	10	28.6	8	20.5	4	18.2	7	24.6	9	31.7
Q3	10	28.6	7	20.0	9	23.1	6	27.3	8	28.1	6	23.7
Q4	8	22.9	8	22.9	10	25.6	7	31.8	7	25.9	6	23.6

Plots of SMDs for patient characteristics for Group 1 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3 are shown below. For both groups, weighting generally slightly reduced the SMDs for SOLAR-1 vs. MONALEESA-3. The SMD for Asian vs. white race remained greater than 0.20 after weighting for both active and control groups. In the control group, well vs. moderately differentiated grade remained greater than 0.20 after weighting.

A. *Alpelisib plus fulvestrant vs. ribociclib plus fulvestrant*

B. *Placebo plus fulvestrant vs. placebo plus fulvestrant*

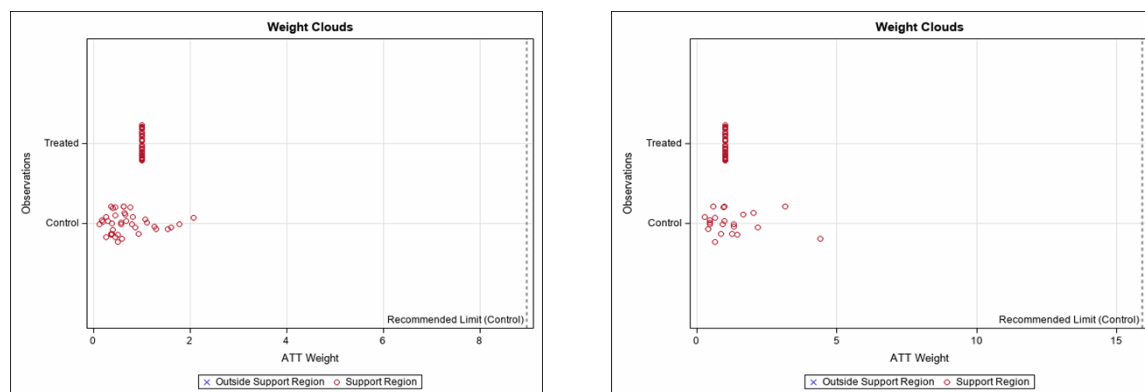


Figur 8: Plots of SMDs for patient characteristics for group 1 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3

Plots of inverse probability of treatment weights for Group 1 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3 (weight clouds) are shown below. As none of the weights exceed the recommended limit, no trimming of weights or exclusion of patients was considered.

A. *Alpelisib plus fulvestrant vs. ribociclib plus fulvestrant*

B. *Placebo plus fulvestrant vs. placebo plus fulvestrant*

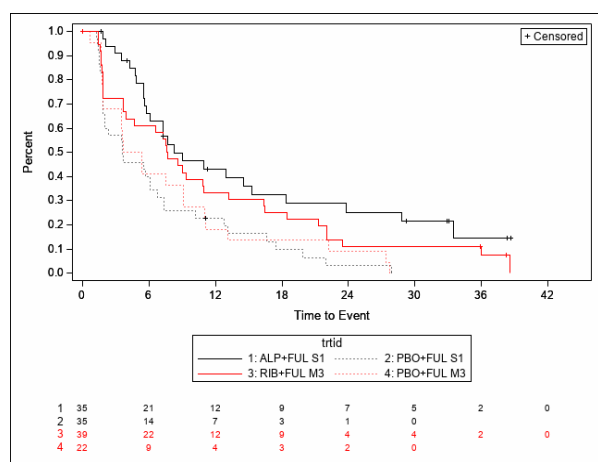


Figur 9: Plots of inverse probability of treatment weights for Group 1 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3

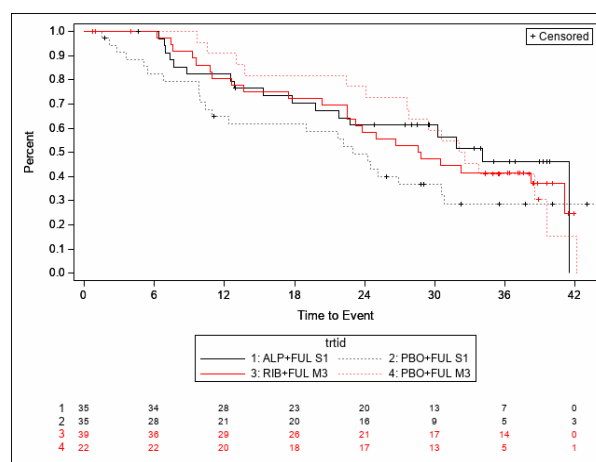
Analyses of PFS and OS

Kaplan-Meier estimates of PFS and OS for Group 1 patients in SOLAR-1 and MONALEESA-3 with PIK3CA mutation based on serum samples are shown below. Weighting slightly increased Kaplan-Meier PFS for the placebo arm of MONALEESA-3 and slightly decreased PFS for the active arm of MONALEESA-3. Weighting had little to no consistent effect on OS for the active or placebo arms of MONALEESA-3.

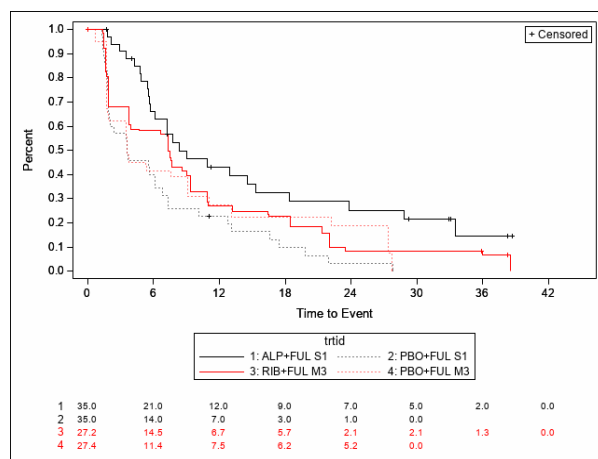
A. PFS-Unweighted



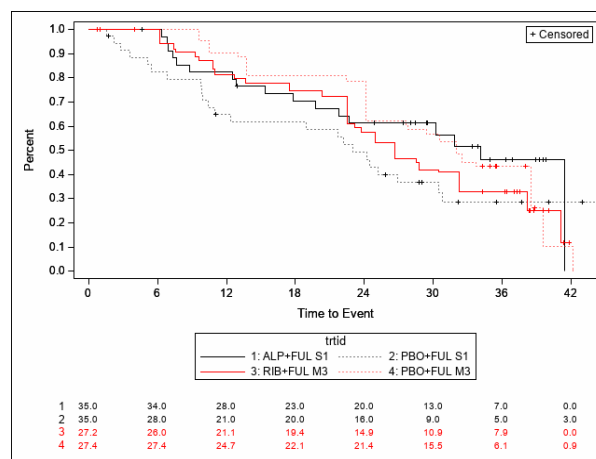
B. OS-Unweighted



C. PFS-Weighted



D. OS-Weighted



Figur 10: Kaplan-Meier estimates of PFS and OS for Group 1 patients in SOLAR-1 and MONALEESA-3 with PIK3CA mutation on serum samples (A) PFS Unweighted and (B) OS-Unweighted (C) PFS-Weighted (D) OS-Weighted

Cox Regression Analysis of PFS and OS

The HR (95%CI) for PFS for alpelisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant is 0.408 (0.238 to 0.699) (p-value=0.001). The unweighted HR (95%CI) for PFS for alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib

plus fulvestrant is 0.709 (0.422 to 1.191) (p-value=0.194). After propensity score weighting, the HR (95%CI) for PFS for alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib plus fulvestrant is 0.634 (0.376 to 1.067) (p-value =0.086). The HR (95%CI) for OS for alpelisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant is 0.618 (0.329 to 1.160) (p-value =0.134). The unweighted HR (95%CI) for OS for alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib plus fulvestrant is 0.873 (0.465 to 1.638) (p-value=0.672). After weighting, the HR (95%CI) for OS for alpelisib plus fulvestrant versus ribociclib plus fulvestrant is 0.705 (0.385 to 1.291) (p-value =0.257).

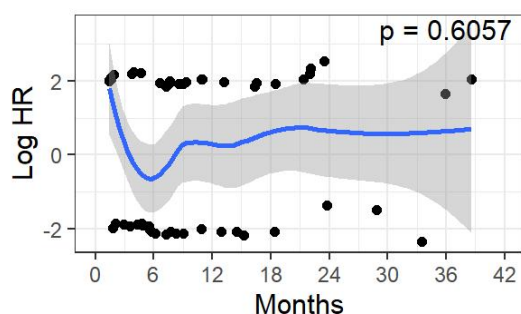
Tabell 25: Results of Cox proportional hazards regressions for PFS and OS for Group 1 patients in SOLAR-1 versus MONALEESA-3

Endpoint	Weighting	Arms		N*		Cox Regression			
		Active	Comp	Active	Comp	HR	95% CI		P-value
							Lower	Upper	
PFS	No	ALP+FUL S1	PBO+FUL S1	35	35	0.408	0.238	0.699	0.001
PFS	No	RIB+FUL M3	PBO+FUL M3	39	22	0.700	0.405	1.209	0.201
PFS	No	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	35	39	0.709	0.422	1.191	0.194
PFS	No	PBO+FUL S1	PBO+FUL M3	35	22	1.109	0.643	1.913	0.709
PFS	Yes	RIB+FUL M3	PBO+FUL M3	27.2	27.4	0.913	0.474	1.757	0.785
PFS	Yes	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	35	27.2	0.634	0.376	1.067	0.086
PFS	Yes	PBO+FUL S1	PBO+FUL M3	35	27.4	1.237	0.610	2.509	0.555
OS	No	ALP+FUL S1	PBO+FUL S1	35	35	0.618	0.329	1.160	0.134
OS	No	RIB+FUL M3	PBO+FUL M3	39	22	1.050	0.547	2.018	0.883
OS	No	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	35	39	0.873	0.465	1.638	0.672
OS	No	PBO+FUL S1	PBO+FUL M3	35	22	1.417	0.742	2.705	0.291
OS	Yes	RIB+FUL M3	PBO+FUL M3	27.2	27.4	1.263	0.656	2.432	0.486
OS	Yes	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	35	27.2	0.705	0.385	1.291	0.257
OS	Yes	PBO+FUL S1	PBO+FUL M3	35	27.4	1.361	0.710	2.606	0.353

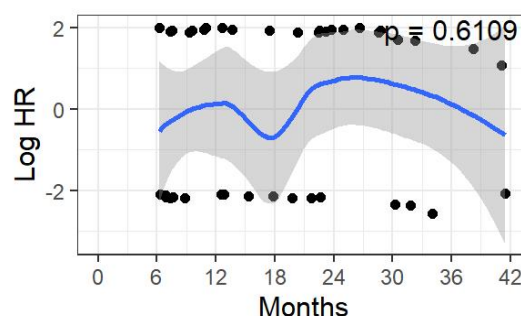
*Unweighted N's. Weighted N's are used in regression. Highlighted is the contrast of interest: alpelisib-fulvestrant vs ribociclib-fulvestrant

Plots of Schoenfeld residuals for HR for PFS and OS for alpelisib plus fulvestrant vs. ribociclib plus fulvestrant are shown below. The test of linearity of the Schoenfeld residuals was not statistically significant for PFS or OS for the unweighted or weighted analyses.

A. PFS-Unweighted

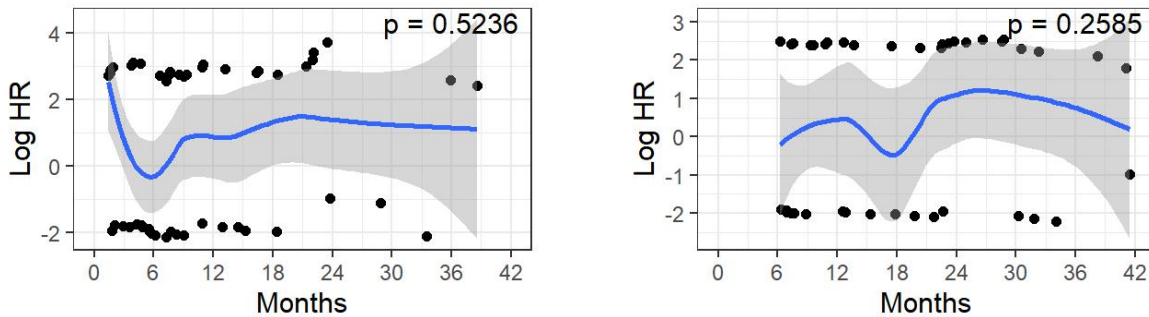


B. OS-Unweighted



C. PFS-Weighted

D. OS-Weighted



Figur 11: Plots of smoothed Schoenfeld residuals for HRs for alpelisib plus fulvestrant vs. ribociclib plus fulvestrant in Group 1 patients in SOLAR-1 and MONALEESA-3 (A) PFS-Unweighted (B) OS-Unweighted (C) PFS-Weighted and (D) OS Weighted

Summary and conclusions

The overview of results from the comparison between alpelisib-fulvestrant and ribociclib-fulvestrant is presented below. No significantly different efficacy with regard to PFS and OS was observed between the two combinations in combined Groups 1+2 or Group 1 alone. Due to the low sample size, the results for Group 1 need to be interpreted with caution.

Tabell 26: Summary results from the unanchored comparison between alpelisib-fulvestrant (SOLAR-1) and ribociclib-fulvestrant (MONALEESA-3) performed using PS-weighting. PIK3CA mutation status determined using serum samples.

Endpoint	Weighting	Arms		Group 1+2					Group 1				
				N		Cox Regression			N		Cox Regression		
				Active	Comp	HR	95% CI		Active	Comp	HR	95% CI	
					Lower	Upper				Lower	Upper		
PFS	No	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	71	0.960	0.669	1.377	35	39	0.709	0.422	1.191
PFS	Yes	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	78.7	0.925	0.631	1.354	35	27.2	0.634	0.376	1.067
OS	No	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	71	1.125	0.726	1.746	35	39	0.873	0.465	1.638
OS	Yes	ALP+FUL S1	RIB+FUL M3	80	78.7	0.994	0.597	1.655	35	27.2	0.705	0.385	1.291

HR- hazard ratio, CI- confidence intervals, PFS- progression-free survival, OS- overall survival

A1.3 INDIRECT TREATMENT COMPARISON VS PALBOCICLIB-FULVESTRANT

Methodology

ITC of PFS and OS were conducted using a frequentists approach (i.e., Bucher method). With this approach, the effect of intervention B relative to intervention A can be estimated indirectly as follows, using the direct estimators for the effects of intervention C relative to intervention A (Effect_{AC}) and intervention C relative to intervention B (Effect_{BC}):

$$\text{Effect}_{AB} = \text{Effect}_{AC} - \text{Effect}_{BC}$$

The variance of the indirect estimator Effect_{AB} is the sum of the variances of the direct estimators:

$$\text{Variance}_{AB} = \text{Variance}_{AC} + \text{Variance}_{BC}$$

The corresponding two-tailed 95% confidence interval can thus be calculated as follows:

$$\text{Effect}_{AB} \pm Z_{0,975} \times \text{Variance}_{AB}^{1/2}$$

Patient Attrition

According to the PALOMA-3 publication (14), PIK3CA mutation was detected via ctDNA in plasma samples, similar to MONALEESA-3. The PIK3CA mutation analysis set included 85 patients in the palbociclib-fulvestrant arm (down from 347 patients in the ITT population) and 44 patients in the fulvestrant-placebo arm (down from 174 patients in the ITT population).

For SOLAR-1, Novartis used the results from the broader population where the PIK3CA mutation was detected in tumor sample. The PIK3CA mutation analysis set included 169 patients in the alpelisib-fulvestrant arm and 172 patients in the placebo-fulvestrant arm.

Comparability of patient characteristics

The Bucher method relies on an assumption that patient populations are sufficiently homogenous across the studies. Baseline characteristics for the SOLAR-1 PIK3CA mutation cohort are presented in Tabell 27 followed by the PALOMA-3 PIK3CA mutation subgroup (Tabell 28).

Patients in SOLAR-1 were stratified by mutation status. As a result, patient characteristics are balanced across the arms. In contrast, due to the lack of stratification, there is a large imbalance between the arms in PALOMA-3. Patients in the palbociclib-fulvestrant arm were older, had worse ECOG status, higher proportion of bone metastases, higher number of previous lines of ET and higher proportion of early relapsers.

There are also differences in patient characteristics between the SOLAR-1 PIK3CA mutation cohort and the PALOMA-3 PIK3CA subpopulation. The population in the latter is older, has worse ECOG performance status and has a higher number of previous lines of endocrine treatment. On the other hand, a higher proportion of patients in the PALOMA-3 subpopulation was sensitive to previous hormonal therapy defined in the publication as a documented clinical benefit from at least one previous endocrine therapy in the metastatic setting or treatment with at least 24 months of adjuvant therapy before disease recurrence. In contrast, after enrollment began, the SOLAR-1 protocol was updated to exclude patients who had a relapse at least 12 months after the completion of neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy and had not been treated for metastatic disease (endocrine sensitive).

Tabell 27: PIK3CA mutation cohort in SOLAR-1 (7). PIK3CA mutation detected in tumor sample

Characteristic	Cohort with PIK3CA-Mutated Cancer	
	Alpelisib- Fulvestrant Group (N=169)	Placebo- Fulvestrant Group (N=172)
Age — yr		
Median	63	64
Range	25–87	38–92
Female sex — no. (%)	168 (99.4)	172 (100)
ECOG performance-status score — no. (%) [†]		
0	112 (66.3)	113 (65.7)
1	56 (33.1)	58 (33.7)
Missing data	1 (0.6)	1 (0.6)
Sites of metastases — no. (%) [‡]		
Breast	1 (0.6)	3 (1.7)
Bone only	42 (24.9)	35 (20.3)
Visceral site		
Any	93 (55.0)	100 (58.1)
Liver	49 (29.0)	54 (31.4)
Lung	57 (33.7)	68 (39.5)
Lung or liver	84 (49.7)	86 (50.0)
No. of metastatic sites — no. (%)		
0	0	1 (0.6)
1	63 (37.3)	52 (30.2)
2	58 (34.3)	60 (34.9)
≥3	48 (28.4)	59 (34.3)
Previous treatment — no. (%) [§]		
Any CDK4/6 inhibitor	9 (5.3)	11 (6.4)
Chemotherapy [¶]	101 (59.8)	107 (62.2)
Line of treatment in advanced disease — no. (%)		
First line	88 (52.1)	89 (51.7)
Second line	79 (46.7)	82 (47.7)
Endocrine status — no. (%) ^{**}		
Primary resistance	23 (13.6)	22 (12.8)
Secondary resistance	120 (71.0)	127 (73.8)
Sensitivity	20 (11.8)	19 (11.0)

Tabell 28: PIK3CA mutation subgroup in PALOMA-3 (14). PIK3CA mutation detected via ctDNA in plasma sample.

	Intention-to-treat population		PIK3CA mutation analysis set			
	Fulvestrant plus palbociclib (n=347)	Fulvestrant plus placebo (n=174)	Fulvestrant plus palbociclib		Fulvestrant plus placebo	
			PIK3CA positive (n=85)	PIK3CA negative (n=180)	PIK3CA positive (n=44)	PIK3CA negative (n=86)
Median age, years (range)	57 (30-88)	56 (29-80)	58 (33-88)	57 (31-87)	56 (39-77)	55 (29-80)
Self-reported race						
White	252 (73%)	133 (76%)	56 (66%)	128 (71%)	32 (73%)	61 (71%)
Asian	74 (21%)	31 (18%)	24 (28%)	38 (21%)	10 (23%)	18 (21%)
Black and others	21 (6%)	10 (6%)	5 (6%)	14 (8%)	2 (5%)	7 (8%)
ECOG performance status						
0	206 (59%)	116 (67%)	46 (54%)	104 (58%)	31 (70%)	51 (59%)
1	141 (41%)	58 (33%)	39 (46%)	76 (42%)	13 (30%)	35 (41%)
Menopausal status						
Premenopausal or perimenopausal	72 (21%)	36 (21%)	22 (26%)	31 (17%)	9 (20%)	17 (20%)
Postmenopausal	275 (79%)	138 (79%)	63 (74%)	149 (83%)	35 (80%)	69 (80%)
Non-measurable disease						
Bone	75 (22%)	36 (21%)	27 (32%)	29 (16%)	8 (18%)	11 (13%)
Others	4 (1%)	0	1 (1%)	2 (1%)	0	0
Measurable disease						
Any measurable disease	268 (77%)	138 (79%)	57 (67%)	149 (83%)	36 (82%)	75 (87%)
Visceral disease*	206 (59%)	105 (60%)	41 (48%)	116 (64%)	33 (75%)	49 (57%)
Lung involvement	100 (29%)	45 (26%)	19 (22%)	59 (33%)	12 (27%)	22 (26%)
Liver involvement	127 (37%)	81 (47%)	27 (32%)	71 (39%)	25 (57%)	37 (43%)
Peritoneal involvement	2 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0
Brain or pleural involvement, or both	4 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	3 (2%)	1 (2%)	1 (1%)
Number of previous lines of endocrine treatment						
1	160 (46%)	91 (52%)	33 (39%)	73 (41%)	24 (55%)	46 (53%)
2	140 (40%)	61 (35%)	19 (22%)	42 (23%)	4 (9%)	13 (15%)
≥3	47 (14%)	22 (13%)	13 (15%)	14 (8%)	6 (14%)	5 (6%)

	Intention-to-treat population		PIK3CA mutation analysis set			
	Fulvestrant plus palbociclib (n=347)	Fulvestrant plus placebo (n=174)	Fulvestrant plus palbociclib		Fulvestrant plus placebo	
			PIK3CA positive (n=85)	PIK3CA negative (n=180)	PIK3CA positive (n=44)	PIK3CA negative (n=86)
(Continued from previous page)						
Purpose of most recent treatment†						
Adjuvant therapy	74 (21%)	40 (23%)	18 (21%)	41 (23%)	9 (20%)	18 (21%)
Treatment of advanced or metastatic breast cancer	273 (79%)	133 (76%)	67 (79%)	139 (77%)	35 (80%)	68 (79%)
Disease-free interval‡						
Data available	233 (67%)	123 (71%)	56 (66%)	129 (72%)	32 (73%)	58 (67%)
>24 months	192 (82%)	101 (82%)	46 (82%)	106 (82%)	28 (88%)	46 (79%)
12-24 months	30 (13%)	19 (15%)	4 (7%)	19 (15%)	3 (9%)	12 (21%)
<12 months	11 (5%)	3 (2%)	6 (11%)	4 (3%)	1 (3%)	0
Previous endocrine therapy						
Aromatase inhibitors	137 (39%)	70 (40%)	30 (35%)	73 (41%)	15 (34%)	35 (41%)
Tamoxifen	51 (15%)	23 (13%)	9 (11%)	26 (14%)	5 (11%)	12 (14%)
Aromatase inhibitors and tamoxifen	159 (46%)	81 (47%)	46 (54%)	81 (45%)	24 (55%)	39 (45%)
Previous chemotherapy						
Neoadjuvant or adjuvant therapy only§	139 (40%)	74 (43%)	34 (40%)	82 (46%)	19 (43%)	32 (37%)
Treatment of metastatic disease (with or without adjuvant or neoadjuvant)	113 (33%)	64 (37%)	23 (27%)	54 (30%)	15 (34%)	30 (35%)
Previous sensitivity to endocrine therapy¶						
Yes	274 (79%)	136 (78%)	69 (81%)	146 (81%)	38 (86%)	67 (78%)
No	73 (21%)	38 (22%)	16 (19%)	34 (19%)	6 (14%)	19 (22%)
Oestrogen-receptor or progesterone-receptor status confirmed by central laboratory testing						
Oestrogen-receptor and progesterone-receptor positive						
≥Median of distribution	81 (23%)	40 (23%)	17 (20%)	44 (24%)	13 (30%)	19 (22%)
<Median of distribution	71 (20%)	29 (17%)	16 (19%)	38 (21%)	4 (9%)	18 (21%)
Oestrogen-receptor or progesterone-receptor positive						
≥Median of distribution	179 (52%)	100 (57%)	48 (56%)	88 (49%)	29 (66%)	48 (56%)
<Median of distribution	165 (48%)	90 (52%)	46 (54%)	80 (44%)	20 (45%)	48 (56%)
Central laboratory tested, median H-score (IQR); mean (SD)						
Oestrogen receptor	110 (40-160); 107 (74)	114 (23-150); 99 (72)	95 (30-145); 96 (68)	118 (43-170); 111 (77)	130 (60-160); 112 (74)	100 (10-145); 94 (74)
Progesterone receptor	10 (0-100); 53 (68)	20 (0-100); 51 (62)	21 (0-110); 58 (68)	10 (0-110); 56 (72)	50 (2-80); 53 (51)	10 (0-100); 52 (67)

Data are number (%), unless otherwise specified. Because of rounding, some percentages do not total 100% when summed. The PIK3CA mutation analysis set comprised 395 patients with baseline circulating free DNA who were evaluable for PIK3CA mutation analysis by the central laboratory. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. †Per protocol, visceral refers to lung, liver, brain, pleural, and peritoneal involvement, and was a study stratification factor. ‡Data were unavailable for one patient in the intention-to-treat fulvestrant plus placebo group. †Disease-free interval was defined as time from diagnosis of primary breast cancer to first relapse in patients who received adjuvant therapy. Data for disease-free interval were available only for patients who were initially diagnosed with early breast cancer and then experienced disease relapse; percentages are calculated on the basis of available data. §Patients did not receive chemotherapy in the context of metastatic disease. ¶Previous sensitivity to endocrine therapy was based on randomisation. ||For classification of receptor status (≥median of distribution, <median of distribution) the H-score was used. The median was calculated on the basis of the number of patients who were tested by the central laboratory (250 patients in the fulvestrant plus palbociclib group and 130 patients in the fulvestrant plus placebo group).

Cox Regression Analysis of PFS and OS

The results of an anchored ITC for PFS and OS are presented below. No statistically significant differences between alpelisib-fulvestrant and palbociclib-fulvestrant were observed.

Tabell 29: Summary PFS results from an anchored comparison between alpelisib-fulvestrant (SOLAR-1) and palbociclib-fulvestrant (PALOMA-3) performed using the Bucher method. PIK3CA mutation status was determined using tumor samples in SOLAR-1 and serum samples in PALOMA-3. Analysis performed irrespectively of the line of therapy

Comparator	HR (95%CI) of Comparator vs.		HR (95% CI) of Alpelisib plus Fulvestrant vs.
	Fulvestrant	Alpelisib plus Fulvestrant	
Palbociclib + Fulvestrant 500 mg	0.48 (0.30, 0.77)	0.80 (0.46, 1.37)	1.25 (0.73, 2.15)
Alpelisib + Fulvestrant 500 mg	0.60 (0.47, 0.78)	1.00 (n/a, n/a)	1.00 (n/a, n/a)

Tabell 30: Summary OS results from an anchored comparison between alpelisib-fulvestrant (SOLAR-1) and palbociclib-fulvestrant (PALOMA-3) performed using the Bucher method. PIK3CA mutation status was determined using tumor samples in SOLAR-1 and serum samples in PALOMA-3. Analysis performed irrespectively of the line of therapy.

Comparator	HR (95%CI) of Comparator vs.		HR (95% CI) of Alpelisib plus Fulvestrant vs.
	Fulvestrant	Alpelisib plus Fulvestrant	
Palbociclib + Fulvestrant 500 mg	0.74 (0.48, 1.14)	0.85 (0.50, 1.45)	1.17 (0.69, 1.99)
Alpelisib + Fulvestrant 500 mg	0.87 (0.64, 1.17)	1.00 (n/a , n/a)	1.00 (n/a , n/a)

A1.4 LEGEMIDDELVERKET'S ASSESSMENT

ITC vs ribociclib-fulvestrant

Novartis has submitted an indirect treatment comparison (ITC) between alpelisib-fulvestrant and ribociclib-fulvestrant based on studies SOLAR-1 and MONALEESA-3, respectively. Since Novartis is a marketing authorization holder for both Piqray and Kisqali, the company had access to patient-level data from both studies. This allowed Novartis to conduct propensity score (PS)- weighting of MONALEESA-3 patients so that the study population is aligned with the study population in SOLAR-1. Such an approach, in theory, reduces heterogeneity between the studies and the bias in the results. Due to residual confounding, such an approach will not, however, replace head-to-head studies, which give more robust results. Novartis presented the results from an unanchored comparison, i.e where absolute effects in the alpelisib-fulvestrant arm are compared directly with the absolute effects in the weighted ribociclib-fulvestrant arm (i.e without the fulvestrant arm as an anchor).

SOLAR-1 and MONALEESA-3 had a similar design and patient inclusion and exclusion criteria (Tabell 19). Both studies included patients who had recurrence ≤ 12 months from completion of (neo)adjuvant ET and no treatment for metastatic disease (**Group 1**) as well as patients whose disease progressed >1 year after (neo)adjuvant ET and while on or after 1 line ET for ABC or patients with newly diagnosed ABC whose disease progressed while on or after 1 line of ET (**Group 2**). The key difference between the studies was that patients with PIK3CA mutation as determined in tumor sample were included in SOLAR-1. In contrast, patients irrespectively of mutation status were included in MONALEESA-3, and a small subpopulation of patients with PIK3CA mutation as determined by circulating tumor (ct)DNA in serum sample was identified post-hoc. To align the mutation-testing method between the studies, Novartis selected those patients who had PIK3CA mutation identified via ctDNA in a serum sample from SOLAR-1. This decreased the number of Group 1 patients from 177 to 70 (35 for intervention + 35 for control) and Group 2 patients from 161 to 93 (45 + 48) (Tabell 21). In MONALEESA-3, the subgroup of patents carrying PIK3CA mutation was even smaller (61 (39 +22) for Group 1 and 47 (32 + 15) for Group 2). Novartis claims that due to the small sample size of Group 1, the results of the ITC need to be view with caution and that it is more appropriate to combine Groups 1 and 2. Legemiddelverket agrees that the results of combined Group 1+

2 are more robust, but the ITC in Group 1 is the main analysis of interest. In light of that, Legemiddelverket chose to present the results from both analyses.

Results of ITC in the combined Group 1+2

There were large imbalances between arms in SOLAR-1 and MONALEESA-3 in the combined Group 1+2 (Tabell 22). Patients in the alpelisib-fulvestrant arm were younger than in the control arm of SOLAR-1, had better ECOG performance status, better histological grade as well as a lower number of metastatic sites. Overall, it seems that patients in the intervention arm were in better shape than in the control arm. On the other hand, patients in the ribociclib-fulvestrant arm were older than in the control arm of MONALEESA-3, a higher proportion of patients had visceral disease and a higher number of metastatic sites involved. An anchored comparison of alpelisib-fulvestrant with ribociclib-fulvestrant, i.e. a comparison based on a relative treatment effect vs comparator in each trial (i.e. the Bucher method), would clearly favor alpelisib-fulvestrant over ribociclib-fulvestrant and would be inappropriate. Novartis conducted such an analysis, but due to the clear bias, the results will not be discussed here. Rather, patient characteristic imbalance impacting unanchored ITC via PS-weighting are discussed.

There were also some imbalances between the alpelisib-fulvestrant arm in SOLAR-1 and the ribociclib-fulvestrant arm in MONALEESA-3 (Tabell 22). Patients in the ribociclib-fulvestrant arm were older, a higher percentage were white, had an early stage at diagnosis, had visceral disease and worse histologic grade. At the same time, patients were similar in terms of ECOG and the number of metastatic sites involved.

All baseline covariates from the alpelisib-fulvestrant arm and the ribociclib-fulvestrant arm were used in the multivariable logistic regression model in order to derive PS. Novartis has not provided any discussion around the model specification and the importance of the included covariates. However, as there are no clear guidelines on whether insignificant covariates should be excluded from the PS model (24), Legemiddelverket has not pursued this issue further. Applying weights to patients in the ribociclib-fulvestrant arm did not seem to change the contribution of individual patients to the sample average, i.e. the weight per patient was between 0 and 2, with some exceptions of overrepresentation (Figur 5). Consequently, the weighted sample size of 78.7 was similar to the unweighted sample size of 71 for ribociclib-fulvestrant. The weighting of patients in the ribociclib-fulvestrant arm by the inverse of PS decreased, but did not eliminate, all the differences between the arms. As those imbalances had no clear direction of bias, Legemiddelverket agrees that the weighted ribociclib-fulvestrant arm could be compared directly with the alpelisib-fulvestrant arm (i.e. an unanchored comparison).

The overview of the results from combined Group 1+2 from the unanchored comparison between alpelisib-fulvestrant and ribociclib-fulvestrant performed using PS-weighting is presented in Table 8A. The results from a Cox regression analysis show that there was no significant difference between the arms in

terms of PFS and OS, both weighted and unweighted populations. The use of a hazard ratio to represent a treatment effect is appropriate, as the proportional hazard assumption seems to hold (Figur 7).

Results of ITC in Group 1

Due to alternative testing for PIK3CA mutation identified from ctDNA in serum samples as opposed to tissue samples, patient numbers in Group 1 decreased from 177 to 70 (35 for intervention + 35 for comparator) in SOLAR-1. In MONALEESA-3, where patients were not screened for PIK3CA mutation, the number of patients carrying PIK3CA mutation identified post-hoc via ctDNA is also small (39 +22). Due to lack of stratification, the imbalance in patient characteristics between the intervention and the comparator within each study is substantial (Tabell 24). In particular, patients in the placebo-fulvestrant arm of SOLAR-1 were in worse shape than in the alpelisib-fulvestrant arm. They were older, had worse ECOG, histological grade and a larger proportion had visceral disease. The treatment effect between alpelisib-fulvestrant and placebo-fulvestrant in Group 1 would be biased in favor of alpelisib-fulvestrant. There are also large discrepancies between the arms in MONALEESA-3 but the direction of bias is less clear as patients in the placebo-fulvestrant arm are slightly older but have better ECOG and histologic grade than patients in the ribociclib-fulvestrant arm. As discussed above, an anchored analysis via the Bucher method would not be appropriate.

There were also large imbalances between the alpelisib-fulvestrant arms and the ribociclib-fulvestrant arm in terms of race, ECOG, histologic grade, the proportion with visceral disease, and number of metastatic sites. Applying weights to patients in the ribociclib-fulvestrant arm decreased the representation of individual patients in this arm and the sample size dropped from 39 to 27.2. This is problematic as the initial sample was already small. PS-weighting minimized the differences in the ECOG status but the differences in histological grade, proportion with visceral disease and number of metastatic sites remained. Although there is no clear direction of bias, the results of a PS-adjusted comparison are uncertain due to the small sample size and unresolved differences in patient characteristics.

The overview of ITC results for Group 1 is presented in Tabell 26. The results from a Cox regression analysis show that there were no significant differences between the arms in terms of PFS and OS, both weighted and unweighted populations. The use of a hazard ratio to represent a treatment effect is appropriate, as the proportional hazard assumption seems to hold (Figur 11).

To summarize, there were no significant differences between alpelisib-fulvestrant and ribociclib-fulvestrant in terms of PFS and OS in combined Group 1+2 or in Group 1 alone. The results in Group 1 are, however, more uncertain which is reflected in broad confidence intervals.

ITC vs palbociclib-fulvestrant

Novartis has submitted an ITC between alpelisib-fulvestrant and palbociclib-fulvestrant based on studies SOLAR-1 and PALOMA-3, respectively. The comparison was conducted via the Bucher method where the treatment effect (i.e hazard ratio vs placebo-fulvestrant) from each study is used in the analysis.

The Bucher method relies on an assumption that patient populations are sufficiently homogenous across the studies. Legemiddelverket concluded that the assumption is not fulfilled and that the results from such a comparison would be biased.

PALOMA-3 included patients with any menopause status as compared to only postmenopausal women in SOLAR-1. Furthermore, in contrast to SOLAR-1, patients who received one previous line of chemotherapy in advanced disease were allowed in PALOMA-3. The published results for the PIK3CA mutation subpopulation in PALOMA-3 were not specific to Group 1 and combined Groups 1+2 as defined above.

According to the PALOMA-3 publication (14), PIK3CA mutation was detected via ctDNA in plasma samples, similar to MONALEESA-3. In contrast, Novartis chose to use data based on the SOLAR-1 cohort where PIK3CA mutation was detected in tumor tissue. According to Novartis, a positive ctDNA test for PIK3CA indicates a greater disease burden. According to the latest SOLAR-1 publication, a positive ctDNA test indicates a worse prognosis but a better OS hazard ratio for alpelisib-fulvestrant vs placebo-fulvestrant (15). However, as there are large differences in patient characteristics between arms in the ctDNA positive cohort, the treatment modifying impact of the testing method is difficult to conclude. Legemiddelverket is therefore uncertain how the testing method affects the ITC results.

Patients in SOLAR-1 were stratified by mutation status. As a result, patient characteristics are balanced across the arms. In contrast, due to lack of stratification by mutation status, there is a large imbalance between the arms in the PALOMA-3 PIK3CA mutation subpopulation. Patients in the palbociclib-fulvestrant arm were older, had worse ECOG status, a higher proportion of bone metastases, a higher number of previous lines of ET, and a higher proportion of early relapsers. Overall, it could be concluded that patients in the palbociclib-fulvestrant arm were in worse shape than in the placebo-fulvestrant arm and that the treatment effect of palbociclib-fulvestrant is underestimated.

There are also differences in patient characteristics between the SOLAR-1 PIK3CA mutation cohort and the PALOMA-3 PIK3CA mutation subpopulation. Specifically, the population in the PALOMA-3 subpopulation is older, has worse ECOG performance status, and has a higher number of previous lines of endocrine treatment. On the other hand, a higher proportion of patients in the PALOMA-3 subpopulation was sensitive to previous hormonal therapy. All those factors are potential prognostic and treatment modifying factors that bias the ITC results.

To summarize, due to heterogeneity in patient populations, Legemiddelverket concluded that it is not appropriate to conduct an indirect treatment comparison between alpelisib-fulvestrant and palbociclib-fulvestrant via the Bucher method.

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Legemiddelverket (SLV) sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av Piqray (alpelisib) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi.

Novartis leverte opprinnelig en kostnad-per-QALY-analyse som sammenlignet behandling med Piqray + fulvestrant mot behandling med fulvestrant monoterapi. På forespørsel fra SLV har vi imidlertid godtatt og ettersendt en kostnadsminimeringsanalyse mot CDK4/6-hemmere i denne metodevurderingen for å komme SLV i møte og for å sikre raskest mulig tilgang for de pasientene som kan ha klinisk nytte av alpelisib. Vi mener fremdeles at CDK4/6-hemmere ikke er den rette komparatoren, da vi ikke mener alpelisib vil erstatte bruken av disse, men være et alternativ for pasienter med PIK3CA mutasjon. Vi godtar imidlertid den forenklete tilnærmingen SLV har valgt i form av en kostnadsminimeringsanalyse.

Hovedinntrykket vårt er at rapporten gir en god vurdering av saken. Vi ønsker imidlertid å kommentere på valg av komparator i kostnadssammenligningen, som vi mener er feil.

Novartis mener i utgangspunktet det ikke er vist klinisk likeverdighet og klasseeffekt mellom alle CDK4/6-hemmerne og ønsker å påpeke følgende momenter:

- Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft sidestiller CDK4/6-hemmerne mht. effekt. Imidlertid presiseres det at det er klare forskjeller mht. bivirkninger og konsekvensene av dette. Her sidestilles Ibrance og Kisqali, mens Verzenios beskrives som mer krevende å håndtere. Ulikhetene i bivirkninger er også anerkjent av LIS' spesialistgruppe i onkologianbudet (LIS 2107), som beskrevet av SLV i rapporten.
- SLV skrev i sin metodevurdering av Verzenios (ID2018_135) at det ikke kunne konkluderes effektivitet mellom Verzenios og de andre CDK4/6-hemmerne. Dette førte til at Verzenios ble innført av Beslutningsforum som et alternativ for pasienter som hadde problemer knyttet til beinmargsdepresjon ved behandling med andre CDK4/6-hemmere, etter anbefaling fra fagdirektørene.

I SLVs retningslinjer for innsendelse av dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering, er hovedregelen at komparator er det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk. Det gis videre en beskrivelse av hvilke to hovedkriterier som vil være førende for hvordan man fastsetter komparator:

1. Dagens etablerte praksis, f.eks. nasjonale retningslinjer

I nasjonalt handlingsprogram for pasienter med brystkreft, kap. 13.3.2 (tabelloversikt over behandlingsalgoritmen, som SLV også viser til i sin rapport, figur 1) står det i tabellteksten: «... *effektene av palbociclib, ribociclib og abemaciclib er sammenlignbare og oppfattes å være en klasseeffekt. Valg av*

medikament kan vurderes ut i fra bivirkningsprofil på individuelt grunnlag. **På generelt grunnlag anbefales at pasienter starter med ribociclib/palbociclib fremfor abemaciclib, da bivirkninger i form av diare ved abemaciclib er mer utfordrende enn neutropenien ved ribociclib/palbociclib.** Dersom pasienten har problemer knyttet til beinmargsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov e.l. kan abemaciclib være å foretrekke...». Dette er etablert praksis over flere år iht. nasjonale retningslinjer.

Rangering i det årlige onkologianbudet er ikke en nasjonal behandlingsretningslinje, og vi ønsker å påpeke at anbudsvinner vil kunne variere fra år til år. En slik anbuds rangering kan dermed ikke anses som en etablert praksis.

På dette punktet oppfyller Ibrance kriteriet for komparator, mens Verzenios oppfyller kriteriet kun delvis.

2. Den mest brukte behandlingen (antall pasienter)

SLV opplyser at Ibrance per desember 2021 har 65 % markedsandel i Norge, mens Verzenios og Kisqali har hhv. 21 % og 14 %. SLV forventer at Verzenios vil ta over en større del av markedet på sikt og mener derfor det er relevant å inkludere Verzenios for sammenligning av kostnader. Novartis har sett på oppdaterte estimater over antall pasienter (basert på data fra Farmastat) som viser at markedsandelen til Verzenios har holdt seg stabil fra november 2021 t.o.m. februar 2022 (22 %). Verzenios økte markedsandelen kraftig første måneden etter oppstart av nytt anbud, med deretter har veksten i markedsandel stoppet opp. Dette stemmer overens med erfaringer vi hører fra flere norske sykehus om at Verzenios har en utfordrende bivirkningsprofil. Erfaringer og tall fra Danmark gir det samme bildet. Til tross for at Verzenios har vært anbudsvinner i Danmark siden oktober 2020, er markedsandel per februar 2022 kun 23,6 % av estimert antall pasienter.

SLV skriver i rapporten at «*det bør legges til grunn en forventning om at anbefalingene i anbudet etterleves, men mener også at den høye markedsandelen for palbosiklib, kombinert med ulikheter i bivirkningsprofil mellom CDK4/6-hemmerne, kan tale for at det er palbosiklib som i størst grad vil fortrenge dersom alpelisib innføres*». Novartis mener tallene presentert ovenfor bekrefter at ulikheter i bivirkningsprofil vil føre til en lavere anbudsetterlevelse.

Ut fra kriterium to, er Ibrance den behandlingen som i størst grad vil bli erstattet, og som dermed er hovedkomparator.

På bakgrunn av SLVs retningslinjer for valg av komparator, mener Novartis det kommer tydelig fram at Ibrance oppfyller begge kriteriene for valg av komparator, mens Verzenios kun delvis oppfyller kriterium 1.

Konklusjon

Novartis anerkjenner at handlingsprogrammet beskriver Kisqali og Ibrance som mer like. Siden den indirekte sammenligningen er gjort mot Kisqali, mener vi at Ibrance vil være en mer nærliggende komparator i kostnadssammenligningen. Ibrance er både angitt som førstevalg i nasjonal behandlingsretningslinje og er den klare markedslederen i Norge. Verzenios vil ikke være en naturlig komparator, da denne skiller seg signifikant fra Kisqali. Videre er det vist at Verzenios over tid kun har en mindre markedsandel på drøyt 20 %.