

Medicinrådets vurdering vedrørende alpelisib i kombination med fulvestrant til behandling af ER⁺/HER2- metastatisk brystkræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. marts 2022
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	137581
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	ER+/HER2- brystkræft	6
3.2	Alpelisib.....	9
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode.....	11
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	14
5.1.3	Evidensens kvalitet	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier	17
5.1.5	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 1.....	25
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	25
5.2.1	Litteratur	25
5.2.2	Databehandling og analyse.....	27
5.2.3	Evidensens kvalitet	27
5.2.4	Effektestimater og kategorier	27
5.2.5	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 2.....	29
6.	Relation til behandlingsvejledning.....	30
7.	Referencer	31
8.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	33
9.	Versionslog	35
10.	Bilag.....	36
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	36
	Bilag 2:.....	38



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af alpelisib i kombination med fulvestrant som 1. linjebehandling til patienter med ER+/HER2- PIK3CA-muteret metastatisk brystkræft ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Medicinrådet vurderer, at alpelisib kan have en dårligere sikkerhed end CDK4/6-hæmmerne.

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af alpelisib i kombination med fulvestrant til patienter med ER+/HER2- PIK3CA-muteret metastatisk brystkræft, der er progredieret på CDK4/6-hæmmer i kombination med en aromataseinhibitor (AI), ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Medicinrådet vurderer, at alpelisib har en dårligere sikkerhed end fulvestrant monoterapi.

Medicinrådet bemærker, at der er meget kort progressionsfri overlevelse i 2. linjebehandling med fulvestrant monoterapi efter progression på behandling med CDK4/6-hæmmer plus AI. Det vil sige, at disse patienter inden for et kortere perspektiv overgår til kemoterapi fremfor yderligere endokrin behandling. Datagrundlaget er dog meget usikkert, og derfor er Medicinrådet ikke i stand til at konkludere, om tillægsbehandling med alpelisib øger patienternes overlevelse og/eller livskvalitet. Herudover er betydningen af resistens over for CDK4/6-hæmmere i forhold til effekten af alpelisib endnu ikke tilstrækkeligt belyst. De fleste patienter modtager AI og CDK4/6-hæmmer-behandling i 1. linje, og der er ikke data for effekten af alpelisib for denne gruppe patienter.

©Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2022



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af alpelisib til ER+/HER2- metastatisk brystkræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Novartis. Medicinrådet modtog ansøgningen den 9. februar 2022.

De kliniske spørgsmål er:

Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har alpelisib i kombination med fulvestrant sammenlignet med CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i PIK3CA-genet?

Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har alpelisib i kombination med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant alene for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i PIK3CA-genet, der tidligere er progredieret på AI og en CDK4/6-hæmmer?

3.1 ER+/HER2- brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.900 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og ca. 66.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1,2].

Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej. I Danmark bliver omkring 3.200 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2- brystkræft, dvs. at kræftcellerne udtrykker østrogenreceptorer, men ikke vækstfaktorreceptorer [3].

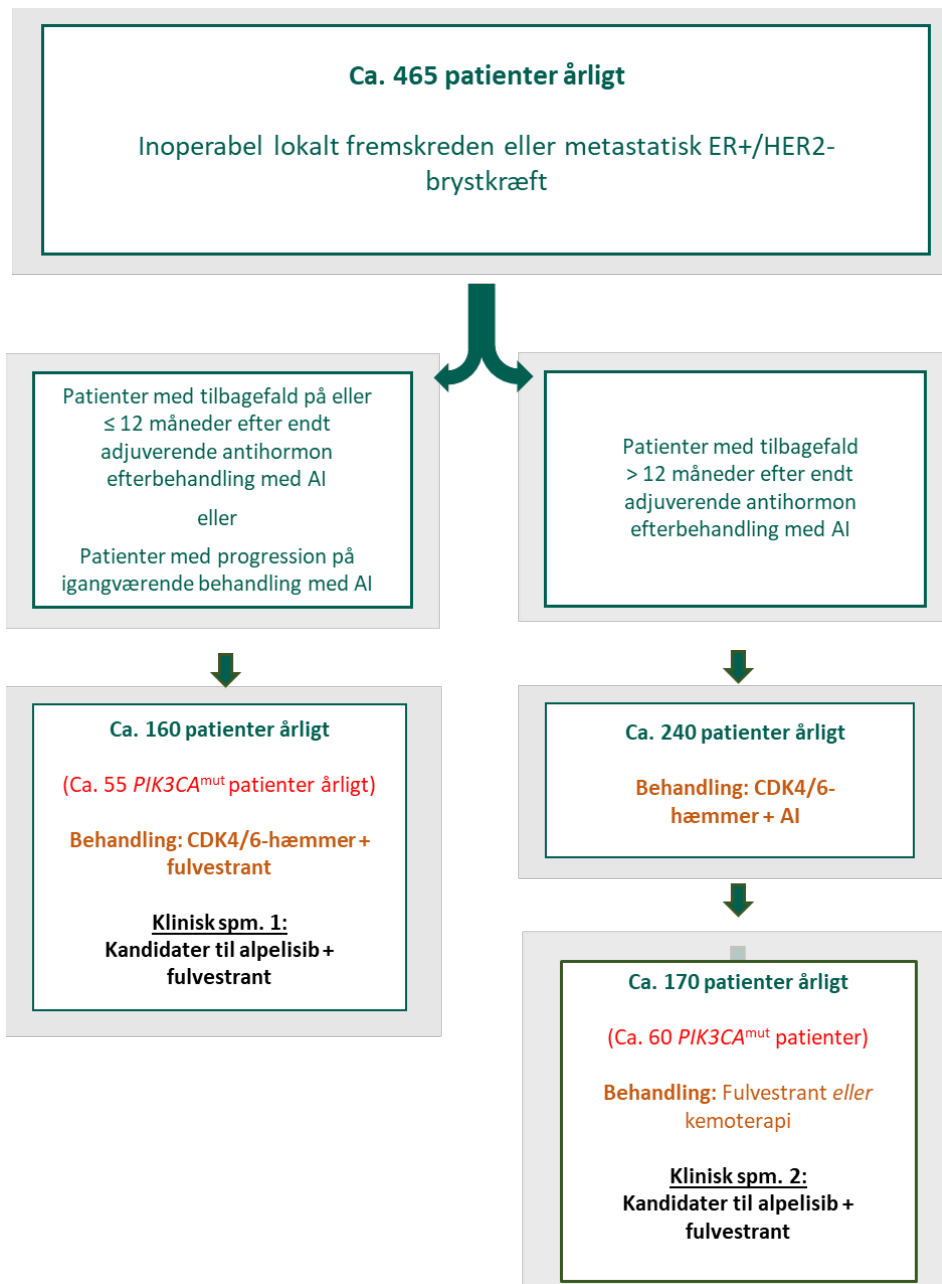
Der bliver årligt diagnosticeret ca. 1.000 patienter med metastatisk brystkræft (spredning til andre organer). Af dem er ca. 750 patienter med recidiv efter tidligere operation for brystkræft (ca. 350 er ER+/HER2-). Ca. 250 er nydiagnosticeret med primær metastatisk brystkræft, og heraf er ca. 65 patienter med ER+/HER2- sygdom. Det betyder, at der i Danmark årligt diagnosticeres ca. 415 patienter med metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Der vil herudover være en kategori af patienter med primært lokal fremskreden ER+/HER2- inoperabel brystkræft, som ikke er kandidater til kurativt intenderet neoadjuverende kemoterapi og i stedet tilbydes behandling med endokrin terapi og CDK4/6-hæmmer (estimeres til ca. 50 patienter årligt).

Af de ca. 465 patienter, der således kan komme i betragtning til endokrin terapi og CDK4/6-hæmmerbehandling (415 + 50), vil nogle grundet alder og komorbiditet ikke være kandidater til CDK4/6-hæmmerbehandling, hvilket medfører, at der årligt vil være ca. 400 patienter i Danmark, som er kandidater til behandling med endokrin terapi og CDK4/6-hæmmerbehandling.



En del af patienterne vil have en mutation i *PIK3CA* (*Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*)-genet. I dansk klinisk praksis undersøger man ikke rutinemæssigt for denne mutation, men Dansk Patologisk Selskab har foretaget kvalitetssikringsprocedurer, så analysen kan blive indført nationalt med kort varsel. Internationale studier har vist, at 30-40 % af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft har mutation i *PIK3CA*-genet [4,5]. Det er således forventeligt, at ca. 120-160 af de 400 patienter med metastatisk eller inoperabel ER+/HER2- brystkræft har en mutation i *PIK3CA*-genet.

I 2. linjebehandling, hvor en PI3K-hæmmer vil være aktuel, er antallet af patienter mindre, idet der vil være patienter, som har progression < 6 måneder efter opstart af endokrin behandling og dermed overgår til kemoterapi, samt nogle, der har klinisk forværring og ikke kan tilbydes alpelisib. Det betyder, at testning for *PIK3CA*-mutation vil skulle foretages på ca. 330 patienter årligt, hvoraf kun ca. 100-130 patienter (30-40 %) efterfølgende vil være kandidater til alpelisib-behandling.



Figur 1. Oversigt over behandling af patienter med ER+/HER2- brystkræft

Fagudvalget understreger, at prognosen for patienter med *PIK3CA*-mutation generelt må forventes at være væsentligt dårligere end for patienter uden. Det skyldes, at patienter med *PIK3CA*-mutationen oftere og/eller hurtigere udvikler endokrin resistens end patienter uden mutationen [6,7]. Se afsnit 2.3 for yderligere information om patienternes prognose.



3.2 Alpelisib

Alpelisib (Piqray®) har følgende indikation: *Piqray er indiceret i kombination med fulvestrant til behandling af postmenopausale kvinder, og mænd, med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft med en PIK3CA-mutation efter sygdomsprogression efter tidligere endokrin behandling som monoterapi.*

Alpelisib gives i kombination med fulvestrant.

Alpelisib gives som tablet, 300 mg doseret én gang om dagen. Fulvestrant gives som intramuskulær injektion på dag 1, 15 og 29 i den første cyklus og derefter én gang om måneden.

Alpelisib hæmmer PI3K/AKT-signaleringskaskaden. Disse signaleringskaskader er overaktive hos patienter med en mutation i *PIK3CA*-genet, hvilket medfører øget celledeling og dermed øget tumorvækst. AKT-signaleringsvejen er desuden impliceret i udvikling af resistens over for antihormonel behandling [7]. Dermed bidrager behandling med alpelisib til, at antihormonel behandling bibeholder sin virkning.

Alpelisib er ikke godkendt til andre indikationer.

3.3 Nuværende behandling

Alpelisib er det første lægemiddel, hvis virkningsmekanisme muliggør en målrettet behandlingsstrategi til patienter med ER+/HER2- brystkræft og en *PIK3CA*-mutation. Derfor fokuserer dette afsnit på den nuværende behandling for patienter med ER+/HER2- brystkræft generelt.

Af Figur 1 fremgår et overblik over behandlingen.

CDK4/6-hæmmere i kombination med aromatasehæmmer (AI) eller fulvestrant
Patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, enten på diagnosetidspunktet eller ved tilbagefald, får tilbudt CDK4/6-hæmmere i tillæg til endokrin behandling med enten AI eller fulvestrant, afhængigt af tidligere behandlinger [8]. CDK4/6-hæmmere forhindrer celledeling ved at stoppe cellecyklus [7].

Behandling efter endokrin monoterapi

Tidligere blev endokrin behandling som monoterapi benyttet som førstelinjebehandling for metastatisk sygdom, men dette er nu erstattet af CDK4/6-hæmmere i kombination med endokrin behandling [8]. Endokrin behandling som monoterapi bliver i nuværende klinisk praksis givet til patientgrupper som adjuverende behandling og i senere linjer som metastatisk behandling. Dertil kommer skrøbelige patienter, som på baggrund af forskellige medicinske og/eller compliance-mæssige årsager vurderes ikke at kunne gennemføre eller tåle CDK4/6-hæmmere. Disse patienter vil ikke kunne tages i betragtning til alpelisib.



Alpelisib har indikation til patienter, som har modtaget endokrin monoterapi for ER+/HER2- brystkræft. Der findes i nuværende dansk klinisk praksis to patientgrupper, som opfylder indikationen for alpelisib:

- Patienter, som har modtaget behandling med AI som førstelinjebehandling af metastatisk sygdom, vil ved progression blive tilbudt behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant. Denne patientgruppe opstartede endokrin monoterapi, før CDK4/6-hæmmerne blev taget i brug i Danmark, og der er derfor ikke mange patienter tilbage, som har modtaget denne behandlingssekvens.
- Patienter, som får tilbagefald på eller kort tid efter adjuverende endokrin monoterapi. Disse patienter vil ligeledes blive tilbudt behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant.

Fagudvalget vurderer baseret på ovenstående, at CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant er standardbehandling efter endokrin monoterapi og dermed er komparator i klinisk spørgsmål 1.

Behandling efter CDK4/6-hæmmer i kombination med AI

EMA anerkender, at alpelisibs indikation ikke passer ind i nuværende klinisk praksis, og nævner i EPAR'en, at det er patienter, der har progredieret på en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI, som er relevante kandidater til behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant [9]. Dette er ligeledes fagudvalgets vurdering og anbefalingen fra internationale guidelines [10].

Ved progression på en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI er der flere mulige behandlingsalternativer, og der er på nuværende tidspunkt en vis forskel i praksis på tværs af regioner. Fælles for tilgangen er, at behandlingen vælges på baggrund af en individuel vurdering af den enkelte patient. Behandlingsvalget afhænger af, hvornår patienterne progredierer på CDK4/6-behandlingen. Patienter, som oplever tidlig progression (dvs. under 6 måneder efter opstart af behandling), anses som at have udviklet primær endokrin resistens og forventes derfor ikke at have gavn af yderligere endokrin behandling. Disse patienter tilbydes i stedet kemoterapi. Størstedelen af patienterne oplever progression senere end 6 måneder efter opstart og formodes dermed at kunne have gavn af yderligere behandling med endokrin terapi. Disse patienter får derfor oftest tilbudt fulvestrant, men afhængigt af sygdomsudbredelse, symptomer og almen tilstand vil en mindre del af patienterne blive tilbudt kemoterapi¹. Samlet set vurderer fagudvalget, at fulvestrant er den hyppigst benyttede behandling efter behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI, hvorfor fulvestrant vil indgå som komparator i klinisk spørgsmål 2.

¹ Fagudvalget gør opmærksom på, at patienter, der jf. nuværende praksis tilbydes kemoterapi, formentlig vil kunne tages i betragtning til behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant, hvis denne anbefales.



Behandlingsmål for patienter, der kan blive kandidater til alpelisib-behandling

Det er meget sjældent muligt at helbrede patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Formålet med behandlingen med hhv. CDK4/6-hæmmere i kombination med AI/fulvestrant eller fulvestrant monoterapi er derfor at forlænge tiden til sygdomsprogression uden at påføre patienten markant flere bivirkninger, at forlænge patientens liv og om muligt at forbedre patientens livskvalitet.

Prognose for patienter, som modtager CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant (klinisk spørgsmål 1)

Overlevelseshdata for patienter, som modtager palbociclib i kombination med fulvestrant, viste en median overlevelse på ca. 35 måneder [11]. En subgruppeanalyse fra samme studie viste, at patienter med en mutation i *PIK3CA*-genet, som modtog palbociclib i kombination med fulvestrant, havde en median overlevelse på ca. 28 måneder [11].

Prognose for patienter, som modtager fulvestrant (klinisk spørgsmål 2)

Fagudvalget har ikke kendskab til direkte opgørelser over samlet overlevelse for patienter i behandling med fulvestrant monoterapi efter behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI. Der foreligger en metaanalyse for effekten af CDK4/6-hæmmere på samlet overlevelse for patienter med ER+/HER2-, men denne giver kun information vedr. den relative overlevelse [12].

Med forbehold for ovenstående overvejelser vurderer fagudvalget, at prognosen for patienter i klinisk spørgsmål 1 og 2 er nogenlunde sammenlignelig. Selvom de to patientpopulationer er forskellige steder i behandlingsekaskaden, er det fælles for begge populationer, at det næste behandlingstrin er kemoterapi, hvorfra prognosen typisk forværres.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende alpelisib til behandling af ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft med *PIK3CA*-mutation beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har alpelisib i kombination med fulvestrant sammenlignet med CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i PIK3CA-genet?



5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt fire fuldtekstartikler.

Der findes ikke studier, hvor alpelisib i kombination med fulvestrant er sammenlignet direkte med CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant. Derfor har Medicinrådet angivet en søgestreng i protokollen, så ansøger kunne finde studier til en indirekte sammenligning. Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen specificeret i protokollen og identificeret to studier, der rapporterede fra relevant intervention/komparator og population. Dertil har ansøger udvalgt to ekstra studier, så der i alt er fire fuldtekstartikler til at adressere klinisk spørgsmål 1. Publikationerne fremgår i Tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over litteratur

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Intervention/komparator
Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, André, F., et al. N Engl J, 2019 (5)	SOLAR-1	NCT02437318	alpelisib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant
MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy, Sledge, G. W., Jr., et al., J Clin Oncol, 2017 (16)	MONARCH-2	NCT02107703	abemaciclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant
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	PALOMA-3	NCT01942135	palbociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant
Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. Slamon DJ et al., JCO, 2018 (8)	MONALEESA-3	NCT02422615	ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant



SOLAR-1

SOLAR-1 er et randomiseret dobbeltblindet, multicenter, placebokontrolleret fase III-studie af alpelisib i kombination med fulvestrant til mænd og postmenopausale kvinder med HR+/HER2- metastatisk brystkræft, som progredierede på eller efter AI-behandling. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten alpelisib i kombination med fulvestrant eller placebo i kombination med fulvestrant. Inkluderede patienter var mænd og postmenopausale kvinder, som havde lokalt bekræftet HR+/HER2- metastatisk brystkræft med tilstrækkeligt tumorvæv til central analyse af PIK3CA-mutationsstatus.

Patienterne havde enten målbar sygdom (mindst én målbar læsion i henhold til RECIST 1.1 eller en eller flere overvejende lytiske knoglelæsioner, en (ECOG) performanscore på 0 eller 1 (på en skala til 5) og tilstrækkelig organ- og knoglemarvsfunktion.

Den mediane opfølgningstid i SOLAR-1 for den PIK3CA-muterede kohorte SOLAR-1 fra randomisering til data cut-off (23. april 2020) var 42,4 måneder (33,1 til 55,7 måneder).

MONARCH-2

MONARCH-2 er et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter, placebokontrolleret fase III-studie af abemaciclib i kombination med fulvestrant over for placebo i kombination med fulvestrant til kvinder med HR+/HER2- metastatisk brystkræft.

Patienterne blev randomiseret 2:1 mellem de to arme og ved følgende stratificeringsfaktorer: sygdomsart (viscerale metastaser vs. knoglemetastaser vs. andre metastaser) og resistens over for endokrin terapi (primær resistens vs. sekundær resistens). Viscerale metastaser refererer til lunge-, lever-, pleura- eller peritoneal-involvering på randomiseringstidspunktet. Kvalificerede patienter skulle have progredierende sygdom, mens de modtog neoadjuverende eller adjuverende endokrin terapi, ≤ 12 måneder efter adjuverende endokrin terapi, eller mens de modtog endokrin terapi for metastatisk brystkræft. Patienterne måtte ikke have modtaget mere end én endokrin terapi eller nogen tidligere kemoterapi for metastatisk brystkræft (16).

Den mediane opfølgningstid i MONARCH-2 var 47,7 måneder.

PALOMA-3

PALOMO-3 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie af palbociclib i kombination med fulvestrant over for placebo i kombination med fulvestrant. Randomiseringen var stratificeret efter, om patienterne havde viscerale metastaser, om de var præ-, peri- eller postmenopausale, og om de havde responderet på tidligere endokrin behandling. Primære endepunkt var PFS hos kvinder med ER+/HER2- metastatisk brystkræft, hvis sygdom er progredieret efter tidligere endokrin terapi. Præ- og perimenopausale kvinder modtog terapi med goserelin under studiet. De inkluderede patienter havde brystkræft og histologisk eller cytologisk bekræftelse af tilbagevendende lokal eller fjern sygdomsprogression under eller inden for 12 måneder efter afslutning af adjuverende endokrin terapi, eller mens de modtog endokrin terapi eller inden for én måned efter modtagelse af endokrin terapi for metastatisk brystkræft. Både præmenopausale og postmenopausale patienter, som havde en performancestatus på 0-1 og målbar sygdom eller knoglesygdom med en lytisk læsion, var kvalificerede. Én



tidligere linje med kemoterapi i avanceret indstilling var tilladt, men der var ingen grænse for antallet af tidligere linjer af endokrin terapi i metastatisk brystkræft. (17).

Den mediane opfølgningstid i PALOMA-3 fra randomisering til data cut-off (13. april 2018) var 44,8 måneder.

MONALEESA-3

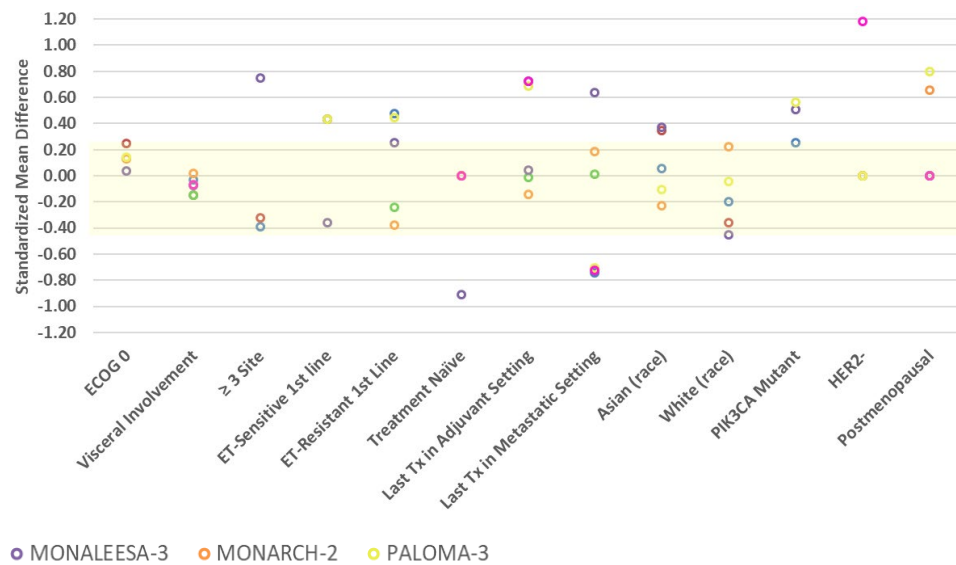
MONALEESA-3 er et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter, placebokontrolleret fase III-studie af ribociclib i kombination med fulvestrant til behandling af postmenopausale kvinder og mænd med ER+/HER2- metastatisk brystkræft, som ikke havde modtaget nogen – eller kun én linje endokrin terapi for fremskreden brystkræft. Patienterne blev randomiseret 2:1 til enten ribociclib eller placebo ud over fulvestrant som 1. eller 2. linjebehandling. Kvalificerede patienter inkluderede mænd og postmenopausale kvinder ≥ 18 år med histologisk eller cytologisk bekræftet ER+/HER2- metastatisk brystkræft. Patienterne havde en ECOG-performancestatus på 0 eller 1 og målbar sygdom i henhold til RECIST 1.1 eller mindst én overvejende lytisk knoglelæsion. Overkrydsning mellem de to grupper var ikke tilladt.

Den mediane opfølgningstid i MONALEESA-3 var 39,4 måneder (minimum 35,8 måneder).

5.1.2 Databehandling og analyse

Som beskrevet i protokollen til vurdering af alpelisib er 1. linjebehandling for patienter med metastatisk ER+/HER2- brystkræft blevet opdateret i dansk klinisk praksis med indførelsen af CDK4/6-hæmmere i kombination med endokrin terapi til patienter, der får tilbagefald efter endt adjuverende behandling. Det betyder, at komparatorarmen i SOLAR-1 med placebo i kombination med fulvestrant ikke svarer til dansk klinisk praksis længere. Som beskrevet i protokollen er ansøger derfor nødt til at lave en indirekte sammenligning mellem alpelisib i kombination med fulvestrant over for CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant.

Ansøger har valgt at lave en indirekte sammenligning vha. Buchers metode for effektmålene PFS og OS. Ansøger har suppleret den indirekte sammenligning med en analyse af sammenligneligheden af studierne på baggrund af baselinekarakteristika af de relevante forsøgsarme. Det har ansøger gjort ved først at identificere baselinekarakteristika med en forskel på $\geq 0,25$ i standardiseret gennemsnit (standardized mean difference, SMD) alpelisib + fulvestrant-armen i SOLAR-1.



Figur 2. SMD for baselinekarakteristika for komparatorstudier (MONARCH-2, PALOMA-3, MONALEESA-3) vs. SOLAR-1

For baselinekarakteristika, hvor SMD overskred 0,25, kigger ansøger efter hazard ratios (HR) for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for undergrupper defineret af pågældende baselinekarakteristikum.

Idet HR var tilgængeligt for en relevant undergruppe defineret af et baselinekarakteristikum med en SMD på 0,25 eller mere, beregner ansøger forholdet mellem HR for intervention og komparator i hvert forsøg for hver undergruppe vs. en referent undergruppe. Konfidensintervaller og p-værdier for dette mål for effektmodifikation beregnes under antagelse af, at HR'erne i undergrupperne var uafhængige, og at logaritmen til ratioen var normalfordelt.

Ansøger undersøger også for proportional hazard ved at plote Schoenfeld residualer og finder, at proportional hazard ikke er en urimelig antagelse.

Estimerede HR'er for PFS og OS fra SOLAR-1 er baseret på den endelige OS-analyse med data cut-off den 23. april 2020.

Den indirekte sammenligning er foretaget i henhold til Medicinrådets metoder, men der gælder stærke antagelser i analysen om stor sammenlignelighed af studierne for at kunne foretage en simpel indirekte sammenligning med Buchers metode.

Fagudvalget har tidligere vurderet sammenligneligheden af MONARCH-2, PALOMA-3 og MONALEESA-3 og kom bl.a. frem til, at der måtte være en større andel af patienter, som var ET-resistente, i og med at flere patienter i PALOMA-3 og MONARCH-2 tidligere havde modtaget behandling med AI for metastatisk sygdom. Det bør medføre, at flere patienter hurtigere vil svigte på behandling med fulvestrant og altså en dårligere PFS og OS hos patienter i PALOMA-3 og MONARCH-2 sammenlignet med MONALEESA-3.



Tilsvarende viser baselinekarakteristika, at 31 % af patienterne i PALOMA-3 tidligere har modtaget kemoterapi for fremskreden sygdom. Fagudvalget har vurderet, at det betyder, at patienterne har haft metastatisk sygdom i længere tid. Derfor forventer fagudvalget, at patienterne responderer dårligere på behandlingen med palbociclib i kombination med fulvestrant, eller at de har et korterevarende respons.

Medicinrådet understreger, at et fravær af statistisk signifikant effektmodifikation ikke betyder, at der ingen effektmodifikation er, men derimod, at studierne ikke har statistisk styrke til at identificere effektmodifikatorer. Dette fremgår også af de meget brede konfidensintervaller for de udregnede effektmodifikatorer (se Tabel 10 i Bilag 2). Det betyder, at den indirekte sammenligning med stor sandsynlighed er påvirket af forskelle i patientpopulationerne og dermed biased.

Datagrundlaget tillader ikke, at effekten af alpelisib kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Medicinrådet sammenligner alpelisib og komparator i en narrativ sammenligning og fremlægger de indirekte sammenligninger til perspektivering. I den indirekte sammenligning skal der tages forbehold for, at der er stærke antagelser vedrørende analysen, som ikke nødvendigvis er til stede. Samtidig bemærker Medicinrådet de meget brede konfidensintervaller for de udregnede HR'er, der indikerer stor unøjagtighed ved denne sammenligning.

Baselinekarakteristika

Tabel 2. Karakteristika for kohorten af patienter i SOLAR-1 med PIK3CA mutation

Subgroup	No. of patients
All subjects	341
Lung/liver metastases	Yes 170 No 171
Bone-only disease	Yes 77 No 264
Prior CDK4/6 inhibitor treatment	Yes 20 No 321
ER status	Positive 339
PgR status	Positive 252 Negative 84
ER and PgR status	Both positive 250 Positive - negative 84
Line of advanced anticancer treatment	First line 177 Second line 161
Endocrine status	Primary resistance 45 Secondary resistance 246 Sensitive 39
ECOG status	0 225 1 114



Helt overordnet vurderer fagudvalget, at studiepopulationerne fra de fire inkluderede studier tilhører den samme gruppe af patienter som den danske patientpopulation, der er relevant i forhold til klinisk spørgsmål 1 – altså gruppen af patienter med ER+/HER2-brystkræft, der får tilbagefald på eller kort tid efter endt adjuverende behandling. Den danske patientpopulation er karakteriseret ved at have en god performancestatus og langsomt progredierende sygdom, samt ved at patienterne er nået til 1. eller 2. linjebehandling for metastatisk brystkræft.

Henover de fire arme fra SOLAR-1, MONARCH-2, PALOMA-3 og MONALEESA-3 er der forskelle i baselinekarakteristika. Som beskrevet i afsnit 5.1.2 har ansøger udvalgt karakteristika, hvor forskellen på det standardiserede gennemsnit (SMD) er større end 0,25. Fx er der forskelle i menopausestatus, tidligere behandling, antal og placering af metastaser og performancestatus imellem de relevante behandlingsarme i studierne.

I Figur 2 ses eksempler på baselinekarakteristika, hvor forskellen på det standardiserede gennemsnit er større end 0,25. Ansøger tester for signifikant effektmodifikation, men som tidligere beskrevet er studierne ikke dimensioneret til at identificere effektmodifikatorer, og derfor ses der også meget brede konfidensintervaller på eventuelle effektmodifikationer (se Tabel 10 i Bilag 2).

Fagudvalget vurderer, at studierne rapporterer på den samme gruppe af patienter, men at der er forskelle i baselinekarakteristika, som bidrager med væsentlig usikkerhed til sammenligningen af effekt på tværs af studierne.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af alpelisib i kombination med fulvestrant er baseret på en narrativ sammenligning med CDK4/6-hæmmere i kombination med fulvestrant, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at risikoen for bias er lav.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

Datagrundlaget tillader ikke, at effekten af alpelisib kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget sammenligner alpelisib og komparator i en narrativ sammenligning, hvor der perspektiveres til den tidligere omtalte indirekte analyse (afsnit 5.1.2). Nedenfor ses effektestimater, som indgår i den kvalitative sammenligning, de aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Alpelisib + fulvestrant (SOLAR-1)	Abemaciclib + fulvestrant (MONARCH-2)	Palbociclib + fulvestrant (PALOMA-3)	Ribociclib + fulvestrant (MONALEESA-3)
Samlet overlevelse (OS)	39,3 mdr. (95 % CI: 34,1; 44,9) <i>PIK3CA-muteret kohorte</i>	46,7 mdr. (95 % CI: ikke rapporteret)	34,9 mdr. (95 % CI: 28,8; 40,0)	53,7 mdr. (95 % CI: 46,9; NR)
Livskvalitet	Global health status/QoL (LS mean change from baseline) -3,5 (95 % CI: -8,02; -1,02) <i>PIK3CA-muteret kohorte</i>	-	EORTC QLQ-C30 Global QoL 66,1 (95 % CI: 64,5; 67,7)	EORTC QLQ-C30 Global QoL 65,5 (95 % CI: 46,4; 84,6)
Bivirkninger	Uønskede hændelser ≥ grad 3: 76 % <i>PIK3CA-muteret kohorte</i>	Uønskede hændelser ≥ grad 3: 61 %	Uønskede hændelser ≥ grad 3: 73 %	Uønskede hændelser ≥ grad 3: 78 %
Stabilisering eller forbedring af symptomer	11,0 mdr. (95 % CI: 7,5; 14,5) <i>PIK3CA-muteret kohorte</i>	15,0 mdr. (95 % CI: 9,4; NA) <i>PIK3CA-muteret kohorte</i>	9,5 mdr. (95 % CI: 5,7; 11,2) <i>PIK3CA-muteret kohorte</i>	16,4 mdr. (95 % CI: 11,0; 19,1) <i>PIK3CA-muteret kohorte</i>

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



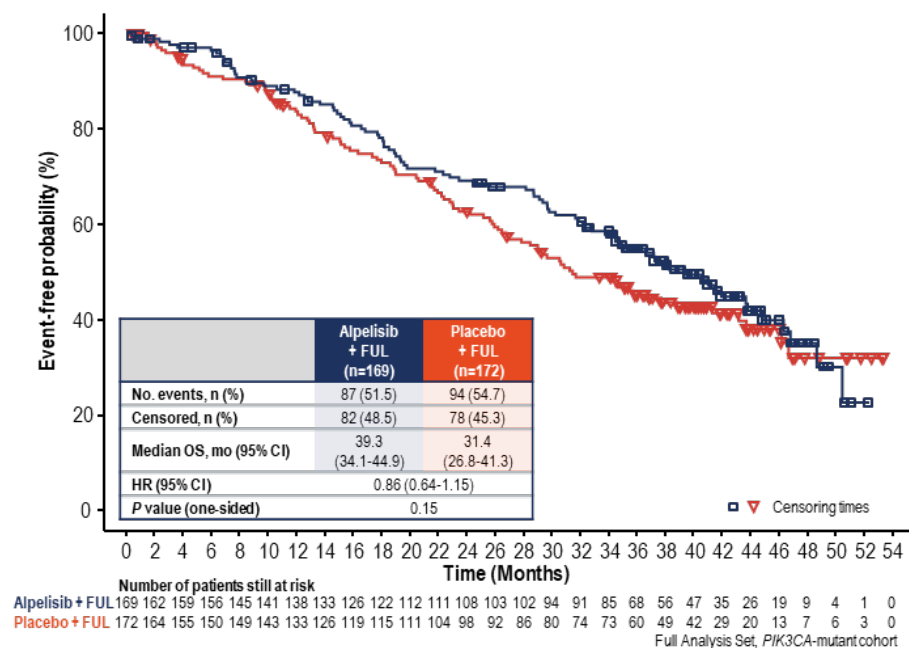
Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død, uafhængigt af årsag. Som beskrevet i protokollen er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som median OS. Fagudvalget vurderede, at en forskel i median OS på 5 måneder eller mere er klinisk relevant.

Den endelige OS-analyse for den PIK3CA-muterede kohorte blev udført efter data cut-off den 23. april 2020, hvor 181 hændelser havde fundet sted – med en median opfølgningstid på 30,8 måneder. Her viste alpelisib i kombination med fulvestrant ingen signifikant forskel til placebo i kombination med fulvestrant. Median OS: 39,3 vs. 31,4 måneder, HR 0,86 (95 % CI: 0,64; 1,15), se Figur 3.

I MONARCH-2 er den mediane OS i ITT-populationen 46,7 måneder for abemaciclib plus fulvestrant vs. 37,3 måneder for placebo plus fulvestrant, HR 0,757 (95 % CI: 0,61; 0,95).

Til sammenligning er den samlede overlevelse for ITT-populationerne i placeboarmene i de tre komparatorstudier: 28,0 måneder (PALOMA-3: placebo + fulvestrant), 37,3 måneder (MONARCH-2: placebo + fulvestrant) og 41,5 måneder (MONALEESA-3: placebo + fulvestrant).



Figur 3. Kaplan-Meier-estimer for OS i PIK3CA-muteret kohorte fra SOLAR-1 (data cut-off den 23. april 2020), ITT-population



Den indirekte sammenligning med Buchers metode viser ikke nogen statistisk signifikant relativ forskel i OS mellem alpelisib i kombination med fulvestrant og CDK4/6-hæmmerne abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med fulvestrant, se Tabel 4.

Tabel 4. Resultater på HR for OS for den indirekte sammenligning ved Buchers metode

Komparator	HR (95 % CI) for alpelisib plus Fulvestrant vs.:
Palbociclib + fulvestrant 500 mg	1,17 (95 % CI: 0,69; 1,99)
Abemaciclib + fulvestrant 500 mg	1,12 (95 % CI: 0,76; 1,65)
Alpelisib + fulvestrant 500 mg	
Ribociclib + fulvestrant 500 mg	0,92 (95 % CI: 0,51; 1,68)
Fulvestrant 500 mg	0,87 (95 % CI: 0,64; 1,17)

Fagudvalget vurderer, at alpelisib i kombination med fulvestrant ikke kan kategoriseres på baggrund af Medicinrådets metoder vedr. samlet overlevelse, idet datagrundlaget er for usikkert, og der er meget brede konfidensintervaller i den indirekte sammenligning.

Helbredsrelateret livskvalitet

Som beskrevet i protokollen anser fagudvalget livskvalitet som et kritisk effektmål, da det er et patientrelevant effektmål, som ud over at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Fagudvalget ønsker, jf. protokollen, effektmålet belyst ved et valideret spørgeskema og finder, at den mindste klinisk relevante forskel er forskellen i ændring svarende til den validerede mindste klinisk relevante forskel for det involverede livskvalitetsspørgeskema. Mht. EORTC QLQ-C30 betragter fagudvalget en forskel på 10 point mellem alpelisib i kombination med fulvestrant og komparator som klinisk relevant.

Ansøger har sammenlignet helbredsrelateret livskvalitet mellem MONARCH-2 og SOLAR-1 og dermed abemaciclib i kombination med fulvestrant over for alpelisib i kombination med fulvestrant. Her var der ingen overordnet statistisk signifikant ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30 og global sundhedsstatus/QoL-score hos patienter behandlet med alpelisib eller abemaciclib i kombination fulvestrant over for placebo plus fulvestrant i de to forsøg.

Fagudvalget vurderer, at alpelisib i kombination med fulvestrant ikke kan kategoriseres på baggrund af Medicinrådets metoder vedr. helbredsrelateret livskvalitet. Fagudvalget bemærker dog, at der i subskalaen for social funktion blev observeret en forværring for patienter behandlet med alpelisib i kombination med fulvestrant, og at nogle EORTC QLQ-C30-symptomscorer såsom diarré, kvalme og opkast blev forværret hos patienter behandlet med alpelisib plus fulvestrant vs. placebo plus fulvestrant. Sidstnævnte er forventeligt med udgangspunkt i den gastrointestinale toksicitet, der er observeret ved behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant.



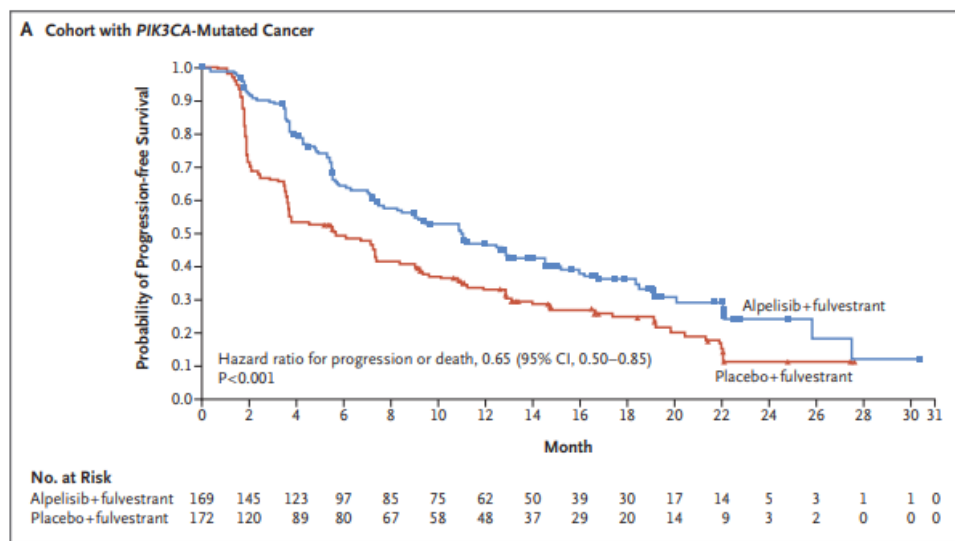
Stabilisering og forbedring af symptomer (PFS)

Fagudvalget ønsker at belyse andelen af patienter, som opnår stabilisering og forbedring af symptomer ved progressionsfri overlevelse (PFS). PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig, og er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til RECIST v1.1 [13] eller dødsfald. Fagudvalget forventer ud fra kendskab til relevant litteratur, at median PFS ved standardbehandling er mere end 6 måneder [14]. Jf. *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) er den mindste klinisk relevante forskel derfor 3 måneder.

I kohorten med PIK3CA-mutation i SOLAR-1 var den mediane opfølgningstid fra randomisering til data cut-off 20,0 måneder (10,7-33,3 måneder). Median PFS var 11,0 måneder (95 % CI: 7,5-14,5) i alpelisib + fulvestrant-gruppen sammenlignet med 5,7 måneder (95 % CI: 3,7-7,4) i placebo + fulvestrant-gruppen, HR 0,65 (95 % CI: 0,50; 0,85).

I MONARCH-2 er den mediane PFS i en subpopulation af PIK3CA-muterede patienter 15,0 måneder (95 % CI: 9,4; NA) for abemaciclib plus fulvestrant (n=58) vs. 5,7 måneder (95 % CI: 3,8; 15,0) for placebo plus fulvestrant (n=38), HR 0,46 (95 % CI: 0,24; 0,78).

Til sammenligning er PFS for de PIK3CA-muterede patienter i placeboarmene i de tre komparatorstudier: 3,6 måneder i PALOMA-3 (placebo + fulvestrant), 5,7 måneder i MONARCH-2 (placebo + fulvestrant) og 11,1 måneder i MONALEESA-3 (placebo + fulvestrant).



Figur 1. Investigator-bedømt PFS ved 20 måneders median opfølgning i PIK3CA-muteret kohorte (SOLAR-1)



Den indirekte sammenligning med Buchers metode viser ikke nogen statistisk signifikant relativ forskel i PFS imellem alpelisib i kombination med fulvestrant og CDK4/6-hæmmerne abemaciclib, palbociclib og ribociclib i kombination med fulvestrant, se Tabel 5.

Tabel 5. Resultater på HR for PFS for den indirekte sammenligning ved Buchers metode

Komparator	HR (95 % CI) for alpelisib plus fulvestrant vs.:
Abemaciclib + fulvestrant 500 mg	1,31 (95 % CI: 0,73; 2,35)
Palbociclib + fulvestrant 500 mg	1,25 (95 % CI: 0,73; 2,15)
Alpelisib + fulvestrant 500 mg	-
Ribociclib + fulvestrant 500 mg	0,99 (95 % CI: 0,59; 1,63)
Fulvestrant 500 mg	0,60 (95 % CI: 0,47; 0,78)

Fagudvalget vurderer, at alpelisib i kombination med fulvestrant ikke kan kategoriseres på baggrund af Medicinrådets metoder vedr. progressionsfri overlevelse, idet datagrundlaget er for usikkert, og der er meget brede konfidensintervaller i den indirekte sammenligning.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er behandlingsmålet at forlænge patienternes liv. Fagudvalget finder, at bivirkninger er et vigtigt effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer alpelisib sammenlignet med komparator. Effektmålet er vigtigt, da det er fagudvalgets vurdering, at patienterne er relativt villige til at risikere bivirkninger for at kunne opnå en eventuel forlængelse i overlevelse. Fagudvalget ønsker, jf. protokollen, effektmålet belyst ved forskellen i andelen af grad 3-4 bivirkninger, hvor den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, og ved en kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofilen.

Bivirkninger grad 3-4

I SOLAR-1 oplever 76 % af patienterne behandlet med alpelisib plus fulvestrant en grad ≥ 3 uønsket hændelse. I MONARCH-2, PALOMA-3 og MONALEESA-3 er det henholdsvis 61 %, 73 % og 78 %, der oplever en grad ≥ 3 uønsket hændelse. Her skal igen tages forbehold for forskelle i opfølgningstid og studiepopulationer.

Fagudvalget kan med afsæt i ovenstående kvalitative sammenligning ikke vurdere, om alpelisib medfører flere eller færre bivirkninger af grad 3-4.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget har kvalitativt gennemgået bivirkningsprofilerne for alpelisib i kombination med fulvestrant med henblik på at vurdere bivirkningernes type og reversibilitet som supplement til den kvantitative opgørelse over bivirkninger.



Tabel 6. Ansøgers oversigt over uønskede hændelser for alpelisib plus fulvestrant

	SOLAR-1		SOLAR-1		BYLieve	
	Alpelisib + fulvestrant n=284		Placebo + fulvestrant n=287		Alpelisib + fulvestrant n=127	
Median opfølgningstid, måneder			15,8		19,5	
Uønskede hændelser, %	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Hyperglykæmi	282 (99,3)	216 (76)	264 (92,0)	102 (35,5)	76 (70 %)	36 (29 %)
Diarré	181 (63,7)	104 (36,6)	28 (9,8)	1 (0,6)	74 (59 %)	7 (6 %)
Kvalme	164 (57,7)	19 (6,7)	45 (15,7)	1 (0,3)	58 (46 %)	0 (0 %)
Nedsat appetit	127 (44,7)	7 (2,5)	64 (22,3)	1 (0,3)	36 (29 %)	1 (1 %)
Udslæt	101 (35,6)	2 (0,7)	30 (10,5)	1 (0,3)	36 (29 %)	12 (19 %)
Opkast	101 (35,6)	28 (9,9)	17 (5,9)	1 (0,3)	30 (27 %)	2 (2 %)
Vægttab	77 (27,1)	2 (0,7)	28 (9,8)	1 (0,3)	16 (13 %)	2 (2 %)
Træthed	76 (26,8)	11 (3,9)	6 (2,1)	0	37 (29 %)	1 (1 %)
Stomatitis	70 (24,6)	7 (2,5)	18 (6,3)	0	37 (27 %)	2 (2 %)
Asteni	69 (24,3)	10 (3,5)	49 (17,1)	3 (1,0)	0 (0 %)	0 (0 %)
Alopeci	58 (20,4)	5 (1,8)	37 (12,9)	0	16 (13 %)	0 (0 %)
Seponeringsrater	Alpelisib + fulvestrant n=284		Placebo + fulvestrant n=287		Alpelisib + fulvestrant n=127	
n (%)	71 (25 %)		12 (4,2 %)		26 (21 %)	

Fagudvalget bemærker, at behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant er forbundet med flere gastrointestinale bivirkninger end fulvestrant alene og sammen med CDK4/6-hæmmerne palbociclib og ribociclib. Behandling med abemaciclib medfører en



betydelig forekomst af grad 3-4 diarré. Fagudvalget bemærker også, at de ville have forventet, at denne tungere gastrointestinale toksicitet ville være afspejlet i SOLAR-1-opgørelsen over helbredsrelateret livskvalitet.

Behandling med alpelisib er også forbundet med hyperglykæmi og i mange tilfælde af grad 3-4, se Tabel 6. Ca. halvdelen af patienterne i alpelisib plus fulvestrant-armen i SOLAR-1 havde behov for insulin til behandling af deres hyperglykæmi. Derudover er der observeret udslæt hos over halvdelen af patienterne behandlet med alpelisib i kombination med fulvestrant, hvoraf ca. 20 % var af grad 3. Fagudvalget bemærker, at en høj andel på 25 % af patienterne i SOLAR-1 stopper behandling med alpelisib plus fulvestrant på baggrund af uønskede hændelser.

Tabel 7. Ansøgers oversigt over uønskede hændelser for CDK4/6-hæmmere plus fulvestrant

	PALOMA-3 n=345		MONALEESA-3 n=483		MONARCH-2 n=441	
Median opfølgningstid, måneder	8,9		15,8		19,5	
Uønskede hændelser, %	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Neutropeni	80,8	64,6	69,6	53,4	46,0	26,5
Kvalme	32,5	0,0	45,3	1,4	45,1	2,7
Træthed	39,1	2,3	31,5	1,7	39,9	2,7
Diarré	21,4	0,0	29,0	0,6	86,4	13,4
Alopeci	16,8	0,0	18,6	0,0	15,6	0,0
Opkast	16,8	0,3	26,7	1,4	25,9	0,9
Artralgi	14,2	0,3	24,0	0,6	11,6	0,2
Leukopeni	49,6	27,5	28,4	14,1	28,3	8,8
Hedetur	15,4	0,0	13,3	0,0	10,4	0,0
Abdominal smerte	7,8	0,6	-	-	35,4	2,5
Infektioner	41,7	2,0	-	-	42,6	6,6



	PALOMA-3 n=345		MONALEESA-3 n=483		MONARCH-2 n=441	
Seponeringsrater	Palbociclib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant	Ribociclib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant	Abemaciclib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant
N (%)	14 (4 %)	3 (2 %)	41 (8,5 %)	10 (4,1 %)	70 (15,9 %)	7 (3 %)

Til sammenligning er behandling med CDK4/6-hæmmerne i højere grad forbundet med neutropeni og leukopeni – også i svære bivirkningsgrader. Dog medfører CDK4-hæmmeren abemaciclib også gastrointestinal toksicitet, se Tabel 7.

Samlet vurdering for effektmålet bivirkninger

Baseret på ovenstående gennemgang af bivirkninger vurderer fagudvalget, at alpelisib samlet har **en værdi, som ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet bivirkninger. Der er ikke data til en formel sammenligning af delmålet grad 3-4 bivirkninger, som derfor ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Ved gennemgang af bivirkningsprofiler er det fagudvalgets vurdering, at der er tunge gastrointestinale bivirkninger forbundet med brugen af alpelisib foruden udslæt og hyperglykæmi. Disse bivirkninger vil være belastende for patienterne, og en stor andel vil kræve behandling. Fagudvalget har dog en formodning om at profylakse, tidlig diagnostik, behandling og dosismodifikation kan mindske disse bivirkninger [15].

5.1.5 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af alpelisib i kombination med fulvestrant som 1. linjebehandling til patienter med ER+/HER2- *PIK3CA*-muteret metastatisk brystkræft ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at alpelisib kan have en dårligere sikkerhed end CDK4/6-hæmmerne. Det er baseret på en narrativ gennemgang af bivirkningsprofiler og punktestimater på svære og hyppige uønskede hændelser.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvilken værdi har alpelisib i kombination med fulvestrant sammenlignet med fulvestrant alene for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i *PIK3CA*-genet, der tidligere er progredieret på AI og en CDK4/6-hæmmer?*

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt som datagrundlag for klinisk spørgsmål 2.



Tabel 8. Oversigt over studier

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Intervention/komparator
Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, André, F., et al. N Engl J, 2019 (5)	SOLAR-1	NCT02437318	alpelisib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant
Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicenter, open-label, non-comparative study, Rugo HS et al., Lancet Oncol, 2021 (14)	BYLieve, Fase II, multicenter, open-label, tre-kohorte, non-komparativ, ikke-randomiseret og open label	NCT03056755	Tidligere CDK4/6 + aromatase: alpelisib 500 mg oral + fulvestrant 500 mg Tidligere CDK4/6 + fulvestrant: alpelisib 300 mg oral + letrozole Tidligere systemisk kemoterapi eller endokrin terapi: alpelisib 300 mg oral + fulvestrant 500 mg

SOLAR-1

SOLAR-1 er et randomiseret dobbeltblindet, multicenter, placebokontrolleret fase III-studie af alpelisib i kombination med fulvestrant til mænd og postmenopausale kvinder med HR+/HER2- metastatisk brystkræft, som progredierede på eller efter AI-behandling. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten alpelisib i kombination med fulvestrant eller placebo i kombination med fulvestrant. Inkluderede patienter var mænd og postmenopausale kvinder, som havde lokalt bekræftet HR+/HER2- metastatisk brystkræft med tilstrækkeligt tumorvæv til central analyse af PIK3CA-mutationsstatus.

Patienterne havde enten målbar sygdom (mindst én målbar læsion i henhold til RECIST 1.1 eller en eller flere overvejende lytiske knoglelæsioner, en (ECOG) performanscore på 0 eller 1 (på en skala til 5) og tilstrækkelig organ- og knoglemarvsfunktion.

Den mediane opfølgningstid i SOLAR-1 for den PIK3CA-muterede kohorte SOLAR-1 fra randomisering til data cut-off (23. april 2020) var 42,4 måneder (33,1 til 55,7 måneder).

BYLieve

Et open-label, ikke-sammenlignende, multicenter, tre-kohorte fase II-forsøg til vurdering af effektiviteten og sikkerheden af alpelisib plus fulvestrant eller letrozol hos patienter med ER+/HER2- metastatisk brystkræft med en bekræftet PIK3CA-mutation bestemt ved lokal eller central laboratorietest af tumorvæv eller plasma. Kohorte A (n=127) består af patienter, der har modtaget CDK4/6-hæmmerbehandling i kombination med en aromatasehæmmer. Kvalificerede patienter var kvinder og mænd ≥ 18 år, der havde en ECOG-performancestatus på 2 eller mindre, som havde progredieret på/efter tidligere behandlinger og ikke var modtagelige for kurativt intenderet terapi. Median opfølgningstid er 11,7 måneder.



5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har narrativt gennemgået resultaterne for de 20 patienter i SOLAR-1, som har modtaget behandling med CDK4/6-hæmmere og derfor er relevante i klinisk spørgsmål 2. Derudover beror datagrundlaget på BYLieve, som er et åbent ikke-sammenlignende fase II-studie. Medicinrådet bemærker derfor, at datagrundlaget for klinisk spørgsmål 2 er meget usikkert.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af alpelisib i kombination med fulvestrant er baseret på en narrativ sammenligning med fulvestrant alene, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet randomiserede kontrollerede forsøg ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at for risikoen for de inkluderede randomiserede kontrollerede forsøg er lav.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af Bilag 1.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

Datagrundlaget tillader ikke, at effekten af alpelisib kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget sammenligner alpelisib og komparator i en narrativ sammenligning.

Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død, uafhængigt af årsag. Som beskrevet i protokollen er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som median OS. Fagudvalget vurderede, at en forskel ift. median OS på 5 måneder er klinisk relevant.

Resultater for OS er ikke rapporteret for BYLieve-studiet endnu, og der er ingen OS-data for populationen (n=20) i SOLAR-1, der har modtaget CDK4/6-hæmmerbehandling.

Helbredsrelateret livskvalitet

Som beskrevet i protokollen anser fagudvalget livskvalitet som et kritisk effektmål, da det er et patientrelevant effektmål, som ud over at give indblik i sygdomsbyrden kan indikere, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet.

Der er ingen data på helbredsrelateret livskvalitet fra BYLieve.

I SOLAR-1 er der ingen statistisk signifikant forskel mellem alpelisib + fulvestrant over for placebo + fulvestrant. Fagudvalget bemærker dog, at der i subskalaen for social funktion blev observeret en forværring for patienter behandlet med alpelisib i kombination med fulvestrant, og at nogle EORTC QLQ-C30-symptomscorer såsom diarré, kvalme og opkast blev forværret hos patienter behandlet med alpelisib plus fulvestrant vs. placebo plus



fulvestrant. Sidstnævnte er forventeligt med udgangspunkt i den gastrointestinale toksicitet, der er observeret ved behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant.

Stabilisering og forbedring af symptomer (PFS)

Fagudvalget ønsker at belyse andelen af patienter, som opnår stabilisering og forbedring af symptomer ved progressionsfri overlevelse (PFS). PFS bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden patienternes sygdom udvikler sig, og er defineret som tiden fra studierandomisering til første dokumentation af progression i henhold til RECIST v1.1 [13] eller dødsfald. 2. linje endokrin behandling er den sidste mulige standardbehandling, der ikke er kemoterapi, for patienter med metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Fagudvalget forventer ud fra kendskab til relevant litteratur, at median PFS ved standardbehandling er mere end 6 måneder [14]. Jf. MCBS er den mindste klinisk relevante forskel derfor 3 måneder.

I SOLAR-1 er den mediane progressionsfri overlevelse for patienter, der tidligere har modtaget CDK4/6-hæmmerbehandling og behandles med placebo plus fulvestrant, 1,8 måneder (95 % CI: 1,7; 3,6) og 5,5 måneder (95 % CI: 1,6; 16,8) for patienter i alpelisib plus fulvestrant. HR for progression eller død er 0,48 (95 % CI: 0,17; 1,36).

I BYLieve er den mediane progressionsfri overlevelse for den relevante population 7,3 måneder (95 % CI: 5,6; 8,3)

Fagudvalget vurderer, at alpelisib i kombination med fulvestrant ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder vedr. progressionsfri overlevelse, idet datagrundlaget er meget usikkert.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er behandlingsmålet at forlænge patienternes liv. Fagudvalget finder, at bivirkninger er et vigtigt effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer alpelisib sammenlignet med komparator. Effektmålet er vigtigt, da det er fagudvalgets vurdering, at patienterne er relativt villige til at risikere bivirkninger for at kunne opnå en eventuel forlængelse i overlevelse. Fagudvalget ønsker, jf. protokollen, effektmålet belyst ved forskellen i andelen af grad 3-4 bivirkninger, hvor den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, og ved en kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofilen.

Bivirkninger grad 3-4

I SOLAR-1 oplever 76 % af patienterne behandlet med alpelisib plus fulvestrant en grad ≥ 3 uønsket hændelse. Ved fulvestrant-behandling alene oplever 36 % en grad ≥ 3 uønsket hændelse. Det giver en absolut forskel på 40 %-point (95 % CI: 33,1; 47,9), der dermed er højere end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

I BYLieve i kohorte A oplever 67 % af patienterne en grad ≥ 3 uønsket hændelse.

Fagudvalget vurderer, at tillægsbehandling med alpelisib medfører flere bivirkninger af grad 3-4 end behandling med fulvestrant alene. Dette stemmer også overens med fagudvalgets forventninger og erfaringer med fulvestrant som havende en mild bivirkningsprofil.



Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Fagudvalget har kvalitativt gennemgået bivirkningsprofilerne for alpelisib i kombination med fulvestrant med henblik på at vurdere bivirkningernes type og reversibilitet som supplement til den kvantitative opgørelse over bivirkninger.

Som tidligere beskrevet i afsnit 5.1.4 under bivirkninger for klinisk spørgsmål 1 er behandling med alpelisib bl.a. forbundet med gastrointestinal toksicitet, hyperglykæmi og udslæt. Fagudvalget bemærker, at forekomsten af hyperglykæmi samt diarré, kvalme og opkastning er lidt mindre i BYLieve-studiet. Med forbehold for, at der her er tale om punkttestimater, vurderer fagudvalget, at håndteringen af bivirkninger har været bedre og tidligere end i SOLAR-1, jf. tidligere omtalte reference[15].

Samlet vurdering for effektmålet bivirkninger

Baseret på ovenstående gennemgang af bivirkninger vurderer fagudvalget, at alpelisib samlet har en **værdi, som ikke kan kategoriseres** vedr. effektmålet bivirkninger. Der er ikke data til en formel sammenligning af delmålet grad 3-4 bivirkninger, som derfor ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Ved sammenligning med fulvestrant monoterapi vurderer fagudvalget dog, at bivirkningerne ved alpelisib plus fulvestrant er hyppigere og sværere. Ved gennemgang af bivirkningsprofilen er det fagudvalgets vurdering, at der er tunge gastrointestinale bivirkninger forbundet med brugen af alpelisib foruden udslæt og hyperglykæmi. Disse bivirkninger vil være belastende for patienterne, og en stor andel vil kræve behandling. Fagudvalget bemærker dog, at det er beskrevet, hvordan hyperglykæmi og udslæt især kan håndteres bedre ved tidlig identifikation, behandling og dosismodifikationer[15].

5.2.5 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af alpelisib i kombination med fulvestrant til patienter med ER+/HER2- PIK3CA-muteret metastatisk brystkræft, der er progredieret på CDK4/6-hæmmer i kombination med AI, samlet har en **værdi, der ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at alpelisib har en **dårligere sikkerhed** end fulvestrant monoterapi. Det er baseret på en narrativ gennemgang af bivirkningsprofiler og punkttestimater på svære og hyppige uønskede hændelser.

Fagudvalget bemærker, at der er meget kort progressionsfri overlevelse i 2. linjebehandling med monoterapi fulvestrant efter progression på behandling med CDK4/6-hæmmer plus AI. Det vil sige, at disse patienter inden for et kortere perspektiv overgår til kemoterapi fremfor yderligere endokrin behandling. Datagrundlaget til klinisk spørgsmål 2 er dog meget usikkert, og derfor er fagudvalget ikke i stand til at konkludere, om tillægsbehandling med alpelisib øger patienternes overlevelse og/eller livskvalitet. Herudover er betydningen af resistens over for CDK4/6-hæmmere ift. effekten af alpelisib endnu utilstrækkeligt belyst. Da de fleste patienter har modtaget AI og CDK4/6-hæmmer behandling i 1. linje og der ikke er data for det, er det usikkert hvordan effekten af alpelisib i denne gruppe vil være.



6. Relation til behandlingsvejledning

Der findes en behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6-hæmmerne abemaciclib, ribociclib og palbociclib. Her tages ikke stilling til *PIK3CA* mutationsstatus.



7. Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Notkin A, Graversen A. kræftensbekaempelse.
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(6):djh048–djh048.
4. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. Cancer Cell. 2018;34(3):427-438.e6.
5. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012;490(7418):61–70.
6. Fu X, Creighton CJ, Biswal NC, Kumar V, Shea M, Herrera S, et al. Overcoming endocrine resistance due to reduced PTEN levels in estrogen receptor-positive breast cancer by co-targeting mammalian target of rapamycin, protein kinase B, or mitogen-activated protein kinase kinase. Breast Cancer Research. 2014;16(5):1–17.
7. Qin H, Liu L, Sun S, Zhang D, Sheng J, Li B, et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment. PeerJ. 2018;2018(6):1–27.
8. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning hæmmere til ER + / HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.
9. CHMP. Public assesment report EPAR alpelisib. 2011;44(January):1–6.
10. Cardoso F, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). 2020;(January).
11. NC T, DJ S, Ro J, Bondarenko I, SA I, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. New England journal of medicine. 2018;379(20):1926-1936.
12. Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open. 2020;3(10):e2020312.



13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228–47.
14. Cristofanilli M, NC T, Bondarenko I, Ro J, SA I, 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, phas. *The lancet Oncology*. 2016;17(4):425-439.
15. Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerda H, Toledano I, Stemmer SM, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2020;31(8):1001–10.



8. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lőrincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Julia Kenholm <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maja Vestmø Maraldo <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler <i>Afdelingslæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCg)
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. marts 2022	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Table 9. Vurdering af risiko for bias: Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer, André, F., et al. N Engl J, 2019; NCT02437318

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	
Effekt af tildeling til intervention	Lav	
Manglende data for effektmål	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	
Overordnet risiko for bias	Lav	



Tabel 10. Vurdering af risiko for bias

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Medicinerådet bibeholder tidligere vurdering af risiko for bias for MONARCH-2, PALOMA-3, MONALEESA-3 fra: Medicinerådets behandlingsvejledning vedr. vedrørende CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2-lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Ibid.
Manglende data for effektmål	Lav	Ibid.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Ibid.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Ibid.
Overordnet risiko for bias	Lav	Ibid.

- MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy, Sledge, G. W., Jr., et al., J Clin Oncol, 2017 (16);
- 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
- Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. Slamon DJ et al., JCO, 2018 (8)



Bilag 2:

Table 11. Ansøgers oversigt over potentielle effektmodifikatorer mellem studiepopulationerne i SOLAR-1, MONARCH-2, PALOMA-3 og MONALEESA-3

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 (28)	0,48 (0,30, 0,78)	0,45 (0,31, 0,64)	1,07 (0,59, 1,94)	0,83
SOLAR-1 (5)	0,65 (0,50, 0,85)	0,85 (0,58, 1,25)	0,76 (0,48, 1,22)	0,26
MONALEESA-3 (8)	0,75 (0,52, 1,08)	0,67 (0,49, 0,91)	1,12 (0,69, 1,81)	0,64
MONARCH-2 (15)	0,46 (0,27, 0,78)	0,68 (0,42, 1,09)	0,68 (0,33, 1,38)	0,28
Postmenopausal patients vs. pre-menopausal patients				
PALOMA-3 (28)	0,45 (0,34, 0,59)	0,50 (0,29, 0,87)	0,90 (0,49, 1,66)	0,74
MONARCH-2 (25)	0,58 (0,46, 0,73)	0,42 (0,25, 0,70)	1,38 (0,79, 2,43)	0,26
Last therapy in (neo)adjuvant setting vs. last therapy in advanced/metastatic setting				
SOLAR-1 (13)	0,71 (0,49, 1,03)	0,61 (0,42, 0,89)	1,16 (0,69, 1,97)	0,57
PALOMA-3 (28)	0,55 (0,32, 0,92)	0,43 (0,32, 0,57)	1,28 (0,70, 2,33)	0,42
One previous line of therapy for metastatic disease vs. two previous lines of therapy for metastatic disease				
PALOMA-3 (28)	0,42 (0,29, 0,60)	0,46 (0,31, 0,69)	0,91 (0,53, 1,57)	0,74
One previous line of therapy for metastatic disease vs. three or more previous lines of therapy for metastatic disease				



Trial	HR with Characteristic (95% CI)	HR without Characteristic (95% CI)	Effect Modification (95% CI)	p-value
PALOMA-3 (28)	0,42 (0,29, 0,60)	0,61 (0,30, 1,24)	0,69 (0,31, 1,53)	0,36
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 (0,53, 3,31)	0,54
SOLAR-1 (data on file)	0,58 (0,40, 0,85)	0,62 (0,44, 0,87)	0,95 (0,57, 1,59)	0,84
Bone-only metastases vs. not bone-only metastases				
SOLAR-1 (13)	0,62 (0,33, 1,18)	0,66 (0,49, 0,88)	0,94 (0,47, 1,89)	0,86
MONALEESA-3 (8)	0,38 (0,23, 0,61)	0,66 (0,52, 0,83)	0,58 (0,34, 0,99)	0,05
Visceral metastases vs. no visceral metastases				
PALOMA-3 (28)	0,47 (0,34, 0,63)	0,43 (0,28, 0,67)	1,09 (0,64, 1,86)	0,74
Lung or liver metastases vs. no lung or liver metastases				
SOLAR-1 (13)	0,62 (0,44, 0,89)	0,69 (0,47, 1,01)	0,90 (0,53, 1,51)	0,69
MONALEESA-3 (8)	0,65 (0,48, 0,86)	0,56 (0,42, 0,76)	1,16 (0,77, 1,76)	0,48
< 3 metastatic sites vs. ≥ 3 metastatic sites				
MONALEESA-3 (8)	0,59 (0,45, 0,77)	0,62 (0,44, 0,87)	0,94 (0,61, 1,46)	0,79
ECOG performance status 0 vs. ECOG performance status 1-2				
MONALEESA-3 (8)	0,56 (0,43, 0,73)	0,63 (0,45, 0,89)	0,89 (0,58, 1,37)	0,59



Trial	HR with Characteristic (95% CI)	HR without Characteristic (95% CI)	Effect Modification (95% CI)	p-value
MONARCH-2 (25)	0,49 (0,37, 0,64)	0,66 (0,48, 0,90)	0,74 (0,49, 1,13)	0,16