

Alpelisib (Piqray) i kombination med fulvestrant vid PIK3CA-muterad ER+/HER2-negativ avancerad bröstcancer som recidiverat eller progredierat under eller efter hormonbaserad behandling.

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2019-11-25

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Alpelisib (Piqray) är ett 2-amino-tiazol-derivat utvecklad av Novartis som uppges vara en potent och specifik hämmare av den p110 α -isoformen av phosphoinositide-3 kinas (PI3K- α) inklusive dess två onkogen muterade former. Viss bindning sker även till andra PI3K-isoformer men med betydligt svagare hämmande effekt [1, 2]. PI3K tillhör en lipidkinasfamilj och utgör en nyckelkomponent i intracellulär signaltransduktion. PI3K-signalvägen är involverad i reglering av normal metabolism, proliferation och cellulär överlevnad. Det finns flera olika klasser av PI3K som består av olika subtyper. PI3K klass I innefattar bland annat subenheten p110 α (PI3K- α) som är allmänt förekommande i kroppens celler. PI3K- α kodas av *PIK3CA*-genen som är en av de mest muterade generna i bröstcancer då cirka 25 procent uppvisar *PIK3CA*-genmutation. Mutationen leder till ökad kinasaktivitet med sekundär uppreglering i PI3K-signalvägen som i in vitro- och in vivo-studier visat på onkogenicitet [1, 3]. Utöver östrogenoberoende proliferation av bröstcancer celler har uppreglerad PI3K-signalering, till viss del relaterad till *PIK3CA*-genmutation, associerats med både de novo samt förvärvad resistans mot endokrin behandling och försämrad prognos. Prekliniska studier samt en fas I-studie har funnit att *PIK3CA*-genmuterade tumörer är känsliga för alpelisib [1, 4, 5].

Alpelisib är i kombination med fulvestrant indikerat för behandling av postmenopausala kvinnor eller män med ER+/HER2-negativ *PIK3CA*-genmuterad avancerad eller metastatisk bröstcancersjukdom som progredierat under eller efter hormonbaserad behandling. Den rekommenderade dosen är 300 mg en gång dagligen per oralt och ska intas i samband med föda [6]. Fulvestrant är en kompetitiv östrogenreceptorantagonist som blockerar de trofiska effekterna av östrogener utan någon partiell agonistaktivitet. Rekommenderad dos är 500 mg, administrerad som intramuskulär injektion, en gång per månad med en extra dos två veckor efter den initiala dosen [7].

Rationalen bakom kombinationsterapi med PI3K-hämmare och endokrin behandling vilar på observationen att två, PI3K- respektive östradiol-beroende, mekanismer för cellöverlevnad föreligger. Samspel mellan mekanismerna har identifierats i form av både direkt och indirekt regulatorisk påverkan. Genom att angripa båda mekanismerna bör en bättre effekt hypotetiskt kunna uppnås. Studier har indikerat att östradiol främjar cellöverlevnad vid endast PI3K-

hämning och att tumörceller kan bli starkt avhängiga av aktivering av PI3K-signalvägen för sin tillväxt som anpassning till en östrogenberövad miljö vid endast endokrin behandling. Ytterligare har aktivering av PI3K-signalvägen associerats med kortare progressionsfri överlevnad efter endokrin behandling och hormonoberoende cellväxt in vitro hämmas efter direkt inhibition av PI3K. Kliniska studier har även visat en uppreglering av östrogenreceptorer under monobehandling med PI3K-hämmare likaså utveckling av resistens mot behandlingen [8-10].

Förväntat godkännande

Ansökan om försäljningsgodkännande i Europa publicerades i februari 2019. Novartis tror på ett möjligt godkännande under första kvartalet 2020 (enligt uppgifter från Novartis).

Kliniskt behov och patientpopulation

Bröstcancer utgör cirka 30 procent av alla cancerfall hos kvinnor och är den största cancersjukdomen i denna grupp där drygt 7 800 fick en diagnos och 1 400 kvinnor avled med bröstcancer som tillskriven dödsorsak under 2017 i Sverige [11]. Samma år rapporterades 40 fall av manlig bröstcancer och 2018 något högre på 65 fall [12]. Cirka 75-85 procent av alla diagnostiserade bröstcancrar uttrycker östrogenreceptorer (ER+) och minst 70 procent utgörs av ER+-tumörer utan uttryck för human epidermal growth factor receptor två (HER2-negativa). Trots att endokrint verkande behandlingsregimer anses effektivt kunna minska återfall och minska dödlighet avlider 20-25 procent av dessa kvinnor slutligen sekundärt till sin bröstcancersjukdom. Andelen ER+/HER2-negativa brösttumörer som uppvisar en modifierad *PIK3CA*-gen har i studier utgjort 40-45 procent och genmutationen misstänks vara associerad med försämrad effekt av endokrin behandling [2, 3, 12-14].

Från 60-talet har 5-årsöverlevnaden ökat från drygt 60 procent till cirka 90 procent för bröstcancer generellt men överlevnaden är starkt avhängig tumörstadium vid diagnos. Avancerad bröstcancer (ABC) innefattar både lokalt avancerad bröstcancer (LABC) och metastatisk bröstcancer (MBC). Av de inrapporterade primärdiagnostiserade bröstcancerfallen i Sverige år 2018 hade 1 239 nodal spridning och 241 avancerat till fjärrmetastas vilket representerar 14,4 respektive 2,8 procent och grupperas som stadium tre respektive fyra [12]. Fem-årsöverlevnaden för en kvinna med stadium tre är ungefär 60 procent och för stadium fyra endast 20 procent i jämförelse med en överlevnad på 100 och 80 procent för stadium 0-1 respektive stadium 2 [2]. Behandlingsrekommendationer för denna patientgrupp har generellt lägre evidensgrad och framstegen har varit måttliga avseende förbättrad livskvalitet och överlevnad det senaste decenniet jämfört med bröstcancer som ej klassificeras som avancerad [15, 16]. Ett medicinskt behov av fler behandlingsalternativ, ökad grad av evidens och identifiering av prediktiva faktorer föreligger för denna patientgrupp.

Förskrivarkategori

Läkare verksamma på specialiserade onkologiska enheter.

Rekommenderad behandling idag

Behandling av bröstcancer varierar beroende på tumörstadium vid diagnos, molekyllärt uttryck av specifika receptorer och individuella förutsättningar. Återfall av bröstcancer är en komplicerande faktor som för en majoritet av dessa individer medför en obotlig sjukdom, undantaget de med loco-regionalt återfall. Den generellt rekommenderade behandlingen för ER+-avancerad bröstcancer är endokrinbehandling, med eller utan mTOR- eller CK4/6-hämmare. För postmenopausala kvinnor med recidiverande eller metastaserad

ER+-bröstcancer ordineras i första hand aromatashämmare (AI) som anastrozol eller letrozol enligt det nationella vårdprogrammet för behandling av bröstcancer. Andra linjens behandling inkluderar toremifen/AI och som tredjehands behandling rekommenderas progesteronpreparat av typen megestrolacetat eller medroxiogesteron eller fulvestrant som standard. Exemestan i kombination med mTOR-hämmaren everolimus kan också vara ett alternativ för vissa patienter. Endokrin behandling i kombination med CDK 4/6-hämmare som exempelvis en aromatashämmare eller fulvestrant tillsammans med palbociklib är ytterligare exempel på tillgängliga behandlingsalternativ. I nuläget är syftet med den medicinska behandlingen för denna grupp patienter att förlänga överlevnaden och förbättra livskvaliteten [13, 17].

Alpelisib i kombination med fulvestrant är ett nytt behandlingsalternativ som erbjuder en ny farmakologisk mekanism och skulle utgöra ett tillskott till den befintliga behandlingsarsenalen för en selekterad grupp patienter som ej erhållit önskad effekt av hormonbaserad behandling.

Klinisk effekt

Fas 1b

Den första humanstudien på alpelisib som publicerades av Juric et al. inkluderade patienter med solida tumörer uppvisande mutation eller amplifikation av *PIK3CA*, så kallat en modifierad *PIK3CA*-gen. Analys av klinisk effekt visade att patienterna med ER+/HER2-negativ bröstcancer representerade en av de tre grupper med högst andel sjukdomskontroll (60,9%) och subgruppen med *PIK3CA*-mutation uppvisade högst andel klinisk nytta av studiebehandlingen (17,4 %) [5]. Upptäckten föranledde en fas Ib-studie där alpelisib studerades som kombinationsterapi tillsammans med fulvestrant på patienter med ER+/HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastatisk bröstcancer med känd *PIK3CA*-gen-status. Det primära syftet var att fastställa MTD av alpelisib i kombinationsbehandling med fulvestrant och sekundärt analysera säkerhetsprofil, preliminär effekt och progressionsfri överlevnad [13].

I doseskaleringfasen som inkluderade patienter med ER-positiv bröstcancer med modifierad *PIK3CA*-gen fastställdes en maximalt tolererad dygnsdos (MTD) på 400 mg vilken därefter kombinerades med fulvestrant i en expansionsfas som inkluderade deltagare med ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer med bedömd *PIK3CA*-genstatus tills uppvisande av sjukdomsprogress, oacceptabla biverkningar eller annat skäl för avbrott. Den slutliga MTD av alpelisib som både monoterapi och i kombinationsterapi med fulvestrant var 400 mg peroralt en gång dagligen men klinisk aktivitet sågs vid doser av alpelisib ≥ 270 mg hos patienter med endokrinreceptorpositiv (ER+) bröstcancer. På grund av likvärdig klinisk effekt men med mer fördelaktig biverkningsprofil valdes en dos på 300 mg alpelisib för efterkommande studier. Denna dos utgjorde även MTD i en annan fas Ib-studie av alpelisib i kombination med letrozol vid ER+/HER2-negativ metastatisk bröstcancer [5, 12, 17].

I studien inkluderades totalt 49 deltagare med modifierad *PIK3CA*-gen och 32 med *PIK3CA*-wild typ. Den förstnämnda gruppen uppvisade en signifikant högre andel övergripande respons (29 % vs 0 %), sjukdomskontroll (80 % vs 47 %), klinisk nytta (45 % vs 13 %) och progressionsfri överlevnad (9,1 månader vs 5,4 månader) jämfört med *PIK3CA*-wild typ deltagarna vilket gick i linje med tidigare studieresultat av alpelisib [13].

Fas 3

SOLAR-1 är en fas 3-dubbelblind randomiserad placebokontrollerad interventionsstudie som undersökte huruvida alpelisib i kombination med fulvestrant förlänger den progressionsfria överlevnaden jämfört med fulvestrant och placebo. Män och post-menopausala kvinnor med avancerad bröstcancer som ansågs uppvisa resistans mot endokrin behandling inkluderades i studien. Patienterna skulle uppvisa recidiv eller progression under eller efter AI-behandling

som monoterapi eller i kombination med en CDK4/6-hämmare som neoadjuvant eller adjuvant terapi. Återfall som uppstått minst ett år efter fullföljd adjuvant endokrin behandling hos patienter som inte tidigare behandlats för avancerad bröstcancer klassificerades som endokrinkänsliga patienter och uteslöts ut studien enligt en protokolländring i augusti 2016 med syfte att fokusera studien på patienter med endokrinresistent tumörsjukdom. För mer detaljerade inklusions- och exklusionskriterier var god se tabell II.

Patienterna delades upp i två kohortstudier baserat på om tumörvävnaden hyste en muterad *PIK3CA*-gen eller inte. En 1:1 randomisering ägde sedan rum i respektive grupp för att avgöra huruvida patienterna skulle administreras fulvestrant 500 mg intramuskulärt (dag ett och 15 första behandlingscykeln och därefter dag ett av efterföljande 28-dagars behandlingscykler) i kombination med 300 mg peroralt alpelisib (en gång dagligen i samband med måltid) eller fulvestrant och placebo. Randomiseringen ratificerades i vardera kohort baserat på närvaro av lung- och/eller levermetastaser och tidigare behandling med CDK4/6-hämmare. Progressionsfri överlevnad (PFÖ) i kohorten för deltagare med muterad *PIK3CA*-gen utgjorde den primära utfallsvariabeln. Bedömningen gjordes lokalt och baserades på radiologisk undersökning enligt RECIST 1,1. Som sekundära utfallsvariabler analyserades bland annat övergripande överlevnad (ÖÖ) i kohorten för deltagare med muterad *PIK3CA*-gen, progressionsfri överlevnad för den andra kohorten med deltagare utan muterad *PIK3CA*-gen, övergripande behandlingsrespons (ÖBR), andel klinisk nytta samt säkerhet och tolerabilitet.

Av totalt 572 inkluderade deltagare som randomiserades hade 341 (ca 60 %) muterad *PIK3CA*-gen och 85,6 procent av dessa hade endokrinresistent bröstcancer. Medianåldern var 63 år och alla deltagare fränsett en hade metastatisk sjukdom. Lever eller lungmetastas förekom i 49,9 procent av fallen och 22,6 procent hade endast benmetastas. Alla deltagare hade tidigare behandlats med aromatashämmare och 5,9 procent hade tidigare erhållit terapi med CDK4/6-hämmare. En majoritet hade behandlats med kemoterapi som neoadjuvant eller adjuvant terapi innan studiestart. Andelen deltagare som genomgått första eller andra linjens behandling för avancerad bröstcancer var tämligen jämt fördelad i de två kortstudierna med övervikt mot första linjen.

Medianvärdet för progressionsfri överlevnad i kohortstudien med muterad *PIK3CA*-gen var 11 månader i gruppen med alpelisibkombinationen vilket innebar nära en fördubbling jämfört med 5,7 månader i gruppen som erhöll placebokombinationen och gav en statistisk signifikant hazard ratio på 0,65 för tumörprogress eller död. Ett år efter behandlingsstart hade 13,4 procent fler deltagare progressionsfri sjukdom i den alpelisibbehandlade gruppen jämfört med placebo-fulvestrant. Andel övergripande behandlingsrespons var betydligt högre hos deltagare som erhållit alpelisibkombinationen, 26,6 procent jämfört med 12,8 procent i placebogruppen, likaså var den kliniska nyttan högre på 61,5 respektive 45,3 procent. Resultaten var överensstämmande i alla subgrupper. I kontrast visade resultaten i kohortstudien med patienter utan muterad *PIK3CA*-gen en avsaknad av kliniskt relevant nytta med behandlingen och kriterierna för koncepttest för att påvisa antitumöraktivitet uppfylldes inte.

Andra fulvestrantkombinationer som nämns i det nationella vårdprogrammet är kombinationer med CDK4/6-hämmarna palbociklib och abemaciclib som andra linjens behandling för metastatisk bröstcancer. För palbociklibkombinationen har PALOMA3-studien funnit en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad på 9,2 jämfört med 3,8 månader (HR 0,42) för placebokombinationen på patienter med ER+/HER-negativ avancerad bröstcancer, oberoende av menopausstatus, som återfallit eller progredierat under endokrin behandling. För abemaciclibkombinationen uppvisade deltagarna i MONARCH 2-studien en progressionsfri

överlevnad på 16,4 månader jämfört med 9,3 månader (HR 0,55) för placebokombinationen [18, 19]. Säkerhetsmässigt uppvisar alpelisib en påfallande högre andel allvarliga biverkningar på 34,9 procent jämfört med 22,4 procent i MONARCH 2-studien och 9,6 procent i PALOMA3-studien men i relation till andelen allvarliga biverkningar i placebogrupper är alpelisib jämförbar med abemaciclib. Hyperglykemi utgjorde den vanligaste allvarligaste biverkan under alpelisibbehandling och embolism var den vanligaste under abemaciclibbehandling. Se sammanfattande tabell V för progressionsfri överlevnad och säkerhetsprofil av ovan nämnda fulvestrantkombinationer i relation till alpelisib. Ytterligare en läkemedelskombination som i vårdprogrammet anges som alternativ för postmenopausala kvinnor, vars tumörsjukdom progredierat efter behandling med aromatashämmarna anastrozol/letrozol, är exemestan i kombination med mTOR-hämmaren everolimus där man enligt en studie av Baselga et al erhållit en median progressionsfri överlevnad på 6,9 månader jämfört med 2,8 för exemestan i kombination med placebo och ett statistiskt signifikant HR på 0,43 [20].

Emellertid är grupperna i ovan nämnda studier inte helt jämförbara, endast postmenopausala kvinnor har studerats i SOLAR-1-studien och förlängningen som noterats i progressionsfri överlevnad i samma studie är i en selekterad subgrupp med muterad *PIK3CA*-gen och resistans mot HB. Hur PFÖ i ovanstående behandlingar specifikt ser ut i denna selekterade grupp är således okänt men i ljuset av hur behandlingsresultaten ser ut i den berörda större patientgruppen med befintlig behandling idag förefaller alpelisib i kombination med fulvestrant effektmässigt kunna bli ett kompletterade behandlingsalternativ för denna subgrupp av patienter. Noteras bör att långtidsuppföljning saknas likväl som uppgifter om skillnad i total överlevnad.

Kliniska observanda

Fas 1b

Av de initiala 87 studiedeltagarna hade 85 (98 %) avslutat behandlingen vid data cutoff varav orsaken i en majoritet av fallen var sjukdomsprogress (75 %). Biverkningar angavs som skäl till avslutad behandling hos nio deltagare (10 %) som samtliga behandlades med 400 mg alpelisib. Hyperglykemi, en känd effekt av PI3K-hämning då cellulärt glukosupptag i stor utsträckning regleras av PI3K α , utgjorde den mest förekommande biverkan av grad 3 eller 4 och rapporterades hos 19 deltagare (22 %). Makulopapulärt utslag och utslag följde i sjunkande rapporteringsfrekvens av grad 3 eller 4-biverkningar och förekom hos elva (13 %) respektive sju (8 %) av patienterna. De nämnda biverkningarna hanterades genom insättning av peroralt antidiabetikum, antihistaminer och/eller kortikosteroider. Dosjusteringar i form av dosreduktion eller tillfälligt behandlingsuppehåll ordinerades för totalt 60 (69 %) deltagare sekundärt till biverkningar. En högre andel patienter krävande dosjusteringar sågs vid behandling med den högre dosen 400 mg (71 % dosreduktion och 13 % uppehåll) jämfört med lägsta dosen på 300 mg (33 % dosreduktion och 0 % uppehåll). Hyperglykemi krävande dosändring av alpelisib uppstod hos 22 deltagare (25 %) och 11 (13 %) fick reducera dosen på grund av utslag. Ytterligare vanliga biverkningar av ospecificerad grad var diarré (60 %) och illamående (53 %). Artikelförfattarna skriver även att 64 procent av deltagarna rapporterade biverkningar från hud och subkutanvävnad men mer detaljerad information presenteras inte. Fem dödsfall (6 %) uppstod under studiens gång som inte bedömdes vara sekundära till studiebehandlingen. För mer detaljerad information om bortfall och biverkningar var god se tabell I respektive VII [13].

SOLAR-1

Totalt 284 patienter erhöj aktiv behandling med alpelisib – fulvestrant och 287 patienter placebo – fulvestrant. Vid data cutoff i *PIK3KA*-genmutationskohorten hade 70,1 procent och 81,4 procent av deltagarna i alpelisib- respektive placebogrupper avslutat behandlingen varav majoriteten var sekundär till sjukdomsprogress. Oönskade händelser angavs vara skälet bakom 4,9 respektive en procent av bortfallen. För mer detaljer om bortfall var god se tabell VI. Medianexponeringen för studiebehandlingen var 5,5 månader (intervall 1,6 - 13) och 4,6 månader (intervall 1,9 – 13,1). De vanligaste biverkningarna som grupp var gastrointestinala (75,4 % i alpelisibgruppen jämfört med 34,8 % i placebogrupper), hyperglykemirelaterade (65,8 % vs 10,5 %) och olika typer av utslag (53,9 % vs 8,4 %). Av enskilda symptom var hyperglykemi den mest förekommande (63,7 % vs 9,8 %) som följdes av diarré (57,7 % vs 15,7 %), illamående (44,7 % vs 22,3 %), sänkt aptit (44,7 % vs 22,3 %) och utslag (35,6 % vs 5,9 %). Av deltagarna i alpelisibgruppen var hyperglykemin av grad tre eller fyra i 36,6 procent jämfört med 0,7 procent i placebogrupper. För 87 procent av patienterna med hyperglykemi i *PIK3CA*-mutationskohorten administrerades metformin som monoterapi eller i kombination med annan antidiabetikum och 28 procent erhöj insulin. Generellt krävdes behandlingsuppehåll på grund av biverkningar i 74 procent och dosreducering krävdes i 63,9 procent av deltagarna som behandlats med alpelisib [2, 21].

Andelen allvarliga oönskade händelser var tämligen hög och registrerades i dubbelt så många fall i gruppen som behandlades med alpelisibkombinationen jämfört med placebokombinationen (34,9 % vs 16,7 %). De vanligaste allvarliga händelserna var hyperglykemi, gastrointestinala symptom, käkbensnekros och utslag. För mer detaljerad information var god se tabell VIII b. Betydligt fler deltagare i den förstnämnda gruppen upplevde biverkningar som föranledde permanent behandlingsavbrott (25 % vs 4,2 %) där det vanligaste var hyperglykemi (6,3 %) följt av utslag (3,2 %) och diarré (2,8 %). För mer detaljerad information var god se tabell VIII c. Totalt 19 dödsfall tillstötte under studieperioden varav majoriteten var i placebogrupper. Inget bedömdes vara relaterat till alpelisibbehandlingen [6, 21]. Utöver tidigare nämnda hyperglykemi och diarré uppmärksammas allvarlig hypersensitivitet (0,7 % incidens), hudreaktioner som Stevens-Johnson syndrom samt erythema multiforme (0,4 % respektive 1,1 % incidens), pneumonit (1,8 % incidens) och embryo-fetal toxicitet i den amerikanska produktbeskrivningen [6]. Kommentarer av artikelförfattarna om dessa biverkningar saknas i den publicerade artikeln. Sammanfattningsvis var säkerhetsprofilen i linje med rapporterade biverkningar i fas 1a-studien under alpelisib som monoterapi samt två fas 1b-studier av alpelisib i kombinationsbehandling med letrozol respektive fulvestrant.

Utvecklingen av selektiva PI3K-hämmare har föregåtts av flera fas 2- och fas 3-studier på panklass I PI3K-hämmarna pictilisib och buparlisib i kombination med fulvestrant men där nyttan har begränsats av ofördelaktig säkerhetsprofil och därför inte rekommenderats för vidareutveckling för bröstcancerpatienter. Studierna på den mer selektiva PI3K-hämmaren alpelisib har visat en mer acceptabel säkerhetsprofil trots tämligen hög andel patienter med allvarliga biverkningar då de vanligaste biverkningarna av svårare grad i stor utsträckning gick att behandla med dosjustering och/eller farmakologisk behandling enligt artikelförfattarna. Detta förutsätter dock rigorös kontroll, tidig upptäckt och tät uppföljning av framför allt serumglukos och dermatologiska symptom för ställningstagande till lämplig intervention. Emellertid har en tämligen hög andel på 25 procent fått avbryta behandlingen permanent på grund av biverkningar varav hyperglykemi utgjorde den vanligaste anledningen. Hyperglykemin var reversibel i 96 procent av fallen efter behandlingsavbrott. Ett observandum är att deltagare med typ 1 diabetes och dåligt kontrollerad typ 2 diabetes exkluderats ur SOLAR-1 men utgör ingen kontraindikation till behandling med alpelisib enligt den amerikanska produktbeskrivningen. Säkerheten är således inte studerad i denna grupp patienter. Även värt

att notera är att samtliga patienter med käkbensnekros hade tidigare behandlats med eller hade pågående behandling med bisfosfonater eller RANKL-hämmare [6].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Enligt clinicaltrials.gov jämförs kombinationen alpelisib och fulvestrant med kemoterapi i en pågående fas 2 randomiserad kontrollerad studie som inkluderar patienter med *PIK3CA*-genmuterad ER+/HER2-negativ metastatisk bröstcancer utan tumörprogress efter 6-8 cykler av första eller andra linjens kemoterapi (NCT03386162). En annan rekryterande fas 2-studie undersöker effekt och säkerhet av alpelisib i kombination med fulvestrant eller letrozol, på patienter med *PIK3CA*-genmuterad avancerad bröstcancer som progredierat under eller efter tidigare behandling med bland annat CDK4/6-hämmare i kombination med endokrin terapi (NCT03056755). Ytterligare en fas 1/2-studie pågår där alpelisib i kombination med taxanen nab-paklitaxel studeras på patienter med avancerad HER2-negativ bröstcancer (NCT02379247). Alpelisib har tidigare även studerats i kombination med letrozol i en fas 2-studie på postmenopausala kvinnor med ER+/HER2-negativ bröstcancer (NCT01923168).

Alpelisib är aktuell i flera pågående fas 2-studier vid andra cancerformer som HPV-associerad orofarynxcancer (NCT03601507), skivepitelcancer i huvud- och halsområdet (NCT03292250, NCT02145312) och avancerad småcellig-lungcancer (NCT02276027) enligt clinicaltrials.gov. Det finns även två nyligen avslutade fas 1/2-studier med alpelisib som kombinationsbehandling vid metastatisk kolorektalcancer och avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsområdet (NCT01719380, NCT01602315).

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Den mest aktuella substansen i pipeline för samma indikation enligt clinicaltrials.gov är PI3K-hämmaren taselisib som i SANDPIPER fas 3-studien (NCT02340221) jämför effektivitet och säkerhet mellan kombinationsbehandlingen taselisib + fulvestrant och placebo + fulvestrant hos postmenopausala patienter med *PIK3CA*-muterad ER+/HER2-negativ avancerad bröstcancer. Emellertid ter sig utvecklingen av studien vara oklar och det saknas publikationer fränsett ett publicerat abstrakt som presenterar resultat från en primäranalys [22].

Pris

Enligt Novartis kommer kostnadseffektivitetsanalysen att vara färdigställd i samband med att produkten godkänns. Priset är ännu ej fastställt. Läkemedlet avses ingå i läkemedelsförmånen (källa Novartis). Inget officiellt absolut referenspris i USA har hittats men ett prisexempel som kan illustrera prisenivån är att ett paket med 60 tabletter á 150 mg, motsvarande en månads behandling enligt den dagliga rekommenderade dosen på 300 mg, går att köpas för 17 348,81 USD vilket motsvarar ett månadspris på 172 800 SEK och årskostnad på 2 073 600 SEK enligt dagens växelkurs (1 USD = 9,9603 SEK onsdagen 2019-06-26) [23].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

a) Kostnad

Alpelisib är en tilläggsbehandling till redan existerande terapi för en subgrupp av redan befintliga patienter som utöver direkta läkemedelskostnader inte bedöms tillföra mycket extra resurser i form av personalbehov. Intag kan ske peroralt i hemmet. Fler laborativa tester inklusive gentester för *PI3CA*-genmutationer samt personalkostnader i form arbetsutförande och utbildning associerade med dessa bedöms tillkomma och kan medföra en ökad kollateral kostnad. Likaså kan det tillkomma kostnader för behandling av biverkningar. För fulvestrant finns redan etablerade rutiner, erfarenhet och kunskap.

b) Riktlinjer/rutiner

Det nationella vårdprogrammet bör uppdateras och inkludera kombinationsbehandlingen som behandlingsalternativ på godkänd indikation vid ett godkännande.

c) Diagnostik

Utöver befintlig rutin för tumördiagnostik tillkommer identifiering av patienter med tumörer som besitter *PIK3CA*-genmutationer. FDA har nyligen i samband med godkännandet av alpelisib även godkänt ett diagnostiskt test theascreen *PIK3CA RGQ PCR Ki* från QIAGEN för att identifiera *PI3CA*-genmutationer cirkulerande i plasma eller i tumörvävnad som ett diagnostiskt hjälpmedel. Identifikation av *PIK3CA*-genmutation av det FDA-godkända testet uppges vara en förutsättning för att indikation ska uppfyllas i den amerikanska produktbeskrivningen. Uppgifter om prisnivå har inte gått att finna.

d) Nivåstrukturering

Ingen särskild nivåstrukturering bedöms krävas.

e) Utbildningsbehov

Frånsett utbildning i hur *PIK3CA*-genmutationer laborativt ska identifieras samt kunskap om alpelisib bedöms inga ytterligare behov av utbildning föreligga.

Uppföljningsmöjligheter

a) Register

Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) och socialstyrelsens nationella cancerregister anses ha hög täckningsgrad och validitet. Brister i cancerregistret innefattar bland annat att återfall inte rapporteras och definitionen på återfall varierar. Det är även endast sedan ett antal år som stadium vid diagnos rapporteras vilket är viktig för att utvärdera överlevnad [17]. NKBC ger god möjlighet till registerbaserad nationell uppföljning.

b) Uppföljningsparametrar

Radiologisk och hematologisk/biokemisk laborativ uppföljning varav regelbundna kontroller av markörer för glukosreglering är av stor vikt.

Andra marknader

Enligt ett pressmeddelande från Novartis marknadsgodkändes alpelisib (Piqray) den 24 maj 2019 av FDA för kombinationsbehandling med fulvestrant för postmenopausala kvinnor samt män med *PIK3CA*-genmuterad ER+/HER2-negativ avancerad bröstcancer som uppvisat tumörprogress under eller efter endokrin behandling. Genmutationen ska vara identifierad genom det FDA-godkända diagnostiska testet theascreen *PIK3CA RGQ PCR Ki* från QIAGEN.

Troliga framtida försäljningsargument

Alpelisib (Piqray) marknadsförs som det första och enda godkända läkemedlet specifikt för patienter med *PIK3CA*-genmuterad ER+/HER2-negativ avancerad bröstcancer.

Författare

Pernilla Svanberg, ST-läkare Klinisk Farmakologi, Lund, Region Skåne
Arne Reimers, Överläkare PhD Klinisk Farmakologi, Lund, Region Skåne

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga potentiella bindningar eller jävsförhållanden finns angivna.

Tabell I. Sammanfattning fas Ib-studie: alpelisib + fulvestrant [13]

	NCT01219699	
Studietyp	Multicenter, öppen, icke-randomiserad interventionsstudie	
	Fas 1b	
Antal patienter	87	
Inklusionskriterier	Doseskaleringsarm	ER+ bröst cancer med modifierad (muterad eller förstärkt) <i>PIK3CA</i> -gen
	Doseexpansionsarm	ER+/HER2-, lokalt avancerad med bedömd lokal <i>PIK3CA</i> -status
	<p>Histologisk verifierad avancerad solid tumör som ej är kandidat för kirurgisk excision där:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progress uppvisas enligt RECIST 1.0 kriterier (Novartis v2.0) inom 3 månader från baslinjen trots sista linjens behandling - standardbehandling tolereras ej - ingen standard behandling existerar. - Tumörbiopsier tillgängliga och dokumenterad <i>PIK3CA</i>-genstatus - Minst en mätbar/ej mätbar lesion enligt RECIST 1.0 kriterier <p>Tumörprogress under eller efter antihormonell behandling eller återfall efter adjuvant antihormonell behandling. Ålder ≥ 18 år. Eastern Cooperative Oncology Group Performance status ≤ 2. God organfunktion vid baslinjen. Fastande glukos < 140 mg/dL eller 7.8 mmol/L. Negativt graviditetstest.</p>	
Exklusionskriterier	<p>Cerebrala metastaser som inte är behandlade och symptomfria utan kortikosteroidbehandling .</p> <p>Tidigare fallerande behandling med <i>PI3K</i>-, <i>AKT</i>- eller <i>mTOR</i>-hämmare .</p> <p>Perifer neuropati NCI-CTC grad ≥ 3.</p> <p>Diarré NCI-CTC grad ≥ 2.</p> <p>Pankreatit.</p> <p>Kliniskt signifikant hjärtsjukdom, leversjukdom, infektion eller blödarsjukdom.</p> <p>Kliniskt manifest diabetes mellitus, graviditetsdiabetes eller steroid-inducerad diabetes mellitus i anamnesen.</p> <p>Samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet, warfarin, systemiska kortikosteroider < 2 veckor innan start av studieläkemedel, immunoterapi eller kemoterapi < 4 veckor innan start av studieläkemedel.</p> <p>Annan typ av malignitet (exklusive behandlad kutan basalcellscarcinom eller cervicalt carcinom in situ) inom 2 år innan start av studieläkemedel.</p> <p>Graviditet eller amning.</p>	

Jämförelsearmar inkl. dos (antalet deltagare)	Doseskalering för peroral BYL719 + fulvestrant 500 mg i.m. (28 deltagare)	– 300 mg BYL719 en gång dagligen (9 deltagare): – 350 mg BYL719 en gång dagligen (8 deltagare) – 400 mg BYL719 en gång dagligen (11 deltagare)
	Dosexpansion för peroral BYL719 + Fulvestrant 500 mg i.m. (59 deltagare)	400 mg BYL719 en gång dagligen
Primär utfallsvariabel	Incidens av dosbegränsande toxicitet av BYL719 (definierades som oönskade händelser/avvikande laboratorieresultat sannolikt relaterade till studiebehandlingen) för att fastställa den maximalt tolererade dosen (MTD) under kombinationsbehandling med fulvestrant	
Sekundär utfallsvariabler	<ol style="list-style-type: none"> 1. Säkerhet och tolerabilitet enligt NCI CTCAE v. 4.0. bedömning av oönskade händelser 2. Objective tumor response rate (ORR), enligt RECIST 1.0 criteria (Novartis v2.0 guideline) 3. Progressionsfri överlevnad (endast för MTD/ rekommenderade fas II-dosen) 	
Bortfall n. (%)	85 98 %)	
- Sjukdomsprogress	65 75 %)	
- Oönskade händelser	9 (10 %)	
- Fråntaget medgivande	6 (7 %)	
- Död	5 (6 %)	
- Administration	2 (2 %)	
- Avvikande test resultat	1 (1 %)	
- Undersökarens beslut	1 (1 %)	
- Utebliven uppföljning	1 (1 %)	
Resultat primär utfallsvariabel	Doseskaleringsarm för peroral BYL719: – q.d.-dosering: DBT grad 3 hos 4 av 9 (44 %) vid dos 450 mg. 400 mg q.d. faställdes som MTD. – b.d.-dosering: DBT grad 3 / 4 hos 4 av 5 (80 %) vid dos 200 mg. 150 mg b.d. faställdes som MTD. Dosexpansionsarm för peroral BYL719: – 400 mg q.d. : 4 av 58 (6,9 %) DBT grad 3 / 4 – 150 b.d. :	
Resultat sek. utfallsvariabel		
1. Säkerhet och tolerabilitet	Se tabell VI	
2. Tumörrespons (ORR)	Se tabell III	
3. Progressionsfri överlevnad	Se tabell III	

Tabell II. Sammanfattning av SOLAR-1 (Fas III) RCT [2, 24]

	NCT02437318
Studietyper	Multicenter, dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad interventionsstudie
	Fas III
Antal patienter	572
Inklusionskriterier	<p>Histologiskt/cytologiskt verifierad ER+/HER- bröstcancer. Minst en mätbar/ej mätbar lesion enligt RECIST 1.0 kriterier eller minst en predominerande lytisk benlesion. Tumörbiopsier tillgängliga och dokumenterad PIK3CA-genstatus.</p> <p>Avancerad bröstcancer (loko-regionalt återfall som ej är kandidat för kurativ behandling eller metastatisk bröstcancer).</p> <p>Tumörprogress eller återfall under/efter behandling med aromatashämmare (dvs letrozol, anastrozol, exemestan).</p> <p>Ålder ≥ 18 år.</p> <p>Om kvinna, menopausal.</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group Performance status ≤ 2.</p> <p>God organfunktion vid baslinjen.</p> <p>Fastande glukos ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) och HbA1c $\leq 6,4$ % (56 mmol/mol).</p>
Exklusionskriterier	<p>Symptomatisk visceral sjukdom som renderar patienten olämplig för endokrin terapi .</p> <p>Inflammatorisk bröstcancer.</p> <p>Child pugh B eller C.</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group Performance status ≥ 2.</p> <p>Cerebrala metastaser som inte är behandlade och symptomfria utan kortikosteroidbehandling.</p> <p>Tidigare behandling med fulvestrant, PI3K-, AKT- eller mTOR-hämmare fränsett som neoadjuvant/adjuvant terapi.</p> <p>Diabetes mellitus typ 1 eller okontrollerad diabetes mellitus typ 2 (enligt angivna gränsvärden för fastande glukos och HbA1c under inklusionkriterier).</p> <p>Annan typ av malignitet (exklusive behandlad kutan basalcellscarcinom, skivepitelsarcinom eller cervikalt carcinom in situ) 3 år innan randomisering.</p> <p>Kliniskt signifikant pneumonit, pankreatit, hjärtsjukdom, leversjukdom, infektion eller blödarsjukdom.</p> <p>Långt QT-syndrom eller samtidig behandling med läkemedel som förlänger QT-intervallet.</p>

Jämförelsearmar inkl. dos (antalet deltagare)	Muterad PIK3CA-gen (n=341)	Fulvestrant + alpelisib: (n=169) – 300 mg per oralt BYL719 en gång dagligen – 500 mg intramuskulär injektion fulvestrant en gång dagligen dag 1 och dag 15 under första cykeln därefter dag 1 varje cykel.
		Fulvestrant + placebo: (n=172) – 300 mg per oralt placebo en gång dagligen – fulvestrantadministration som ovan
	Omuterad PIK3CA-gen (n=231)	Fulvestrant + alpelisib som ovan (n=115)
		Fulvestrant + placebo som ovan (n=116)
Uppföljningstid, median (månader)	Muterad PIK3CA-gen	20 Intervall: 10,7-33,3
	Omuterad PIK3CA-gen	7,4 Intervall: 0,1-16,4
Primär utfallsvariabel	Progressionsfri överlevnad (PFÖ), för patienter med muterad PIK3CA-gen, definierat som tid från randomisering till första dokumenterade progressen eller död efter lokal radiologisk bedömning enligt RECIST 1,1.	
Sekundär utfallsvariabler	- Övergripande överlevnad (ÖÖ) för patienter med muterad respektive inte muterad PIK3CA-gen. Övergripande behandlingsrespons (ÖBR), enligt RECIST. Andel klinisk nytta definierat som proportionen patienter med bästa övergripande behandlingsrespons av total remission/partiell remission/stabil sjukdom i mer än 24 veckor. Progressionsfri överlevnad (PFÖ), för patienter utan muterad PIK3CA-gen. Progressionsfri överlevnad (PFÖ), för patienter med muterad respektive inte muterad PIK3CA-gen i ctDNA. Säkerhet och tolerabilitet enligt CTCAEv4.03.	
Bortfall	Se tabell V	
Resultat primär utfallsvariabel	Se tabell IV	
Resultat sekundär utfallsvariabel	Se tabell IV, VII a – VII c	

Tabell III. Fas Ib-studie: Sammanfattning av bästa övergripande behandlingsrespons efter behandling med alpelisib i kombination med fulvestrant en gång dagligen enligt RECIST v1.0

	Modifierad PIK3CA-gen n =49				PIK3CA wild-type n=32
	300 mg (n=9)	350 mg (n=8)	400 mg (n=32)	All patients (n=49)	400 mg (n=32)
Bästa övergripande behandlingsrespons					
Full respons (FR)	0	0	0	0	0
Partiell respons (PR)	3 (33 %)	3 (38 %)	8 (25 %)	14 (29 %)	0
Stabil sjukdom (SS)	6 (67 %)	5 (63 %)	14 (44 %)	25 (51 %)	15 (47 %)
Sjukdomsprogress	0	0	6 (19 %)	6 (12 %)	10 (31 %)
Okänd	0	0	4 (13 %)	4 (8 %)	7 (22 %)
Andel övergripande respons (FR+PR) [95 % CI]	3 (33 %) [8–70]	3 (38 %) [9–76]	8 (25 %) [12–44]	14 (29 %) [17–43]	0 [0–11]
Andel sjukdomskontroll (FR+PR+SS) [95 % CI]	9 (100 %) [66–100]	8 (100 %) [63–100]	22 (69 %) [50–84]	39 (80 %) [66–90]	15 (47 %) [29–65]
Andel klinisk nytta (FR+PR+SS) ≥ 24 veckor [95 % CI]	4 (44 %) [14–79]	7 (88 %) [47–100]	11 (34 %) [19–53]	22 (45 %) [31–60]	4 (13 %) [4–29]
Progressionsfri medianöverlevnad (månader) [95 % CI]	-	-	4,7 [4,6–9]	9,1 [6,6–14,6]	5,4 [1,9–5,6]

Tabell IV. SOLAR-1 fas III-studie: Resultatsammanfattning av primär utfallsvariabel och sekundära nyckelvariabler i studiens *PIK3CA*-genmutationskohort

Behandling	Alpelisib–Fulvestrant		Placebo–Fulvestrant	
	Alla patienter	Mätbar sjukdom vid baslinjen	Alla patienter	Mätbar sjukdom vid baslinjen
Antal patienter – n. (%)	169 (100)	126 (75)	172 (100)	136 (79)
Progressionsfri medianöverlevnad (månader) [95 % CI]	11,0 [7,5–14,5]	-	5,7 [3,7–7,4]	-
- Hazard ratio [95 % CI] p-värde	0,65 [0.50 - 0.85] 0,0013			
Bästa övergripande behandlingsrespons – n. (%)				
- Full respons (FR)	1 (0,6)	1 (0,8)	2 (1,2)	2 (1,5)
- Partiell respons (PR)	44 (26,0)	44 (34,9)	20 (11,6)	20 (14,7)
- Stabil sjukdom (SS)	58 (34,3)	58 (46,0)	63 (36,6)	63 (46,3)
- Varken full respons eller sjukdomsprogress ¹	38 (22,5)	-	25 (14,5)	-
- Sjukdomsprogress	16 (9,5)	13 (10,3)	53 (30,8)	45 (33,1)
- Okänd	12 (7,1)	10 (7,9)	9 (5,2)	6 (4,4)
Andel övergripande respons² – n. (%) [95 % CI]	45 (26,6) [20,1–34,0]	45 (35,7) [27,4–44,7]	22 (12,8) [8,2–18,7]	22 (16,2) [10,4–23,5]
Andel klinisk nytta³ – n. (%) [95 % CI]	104 (61,5) [53,8–68,9]	72 (57,1) [48,0–65,9]	78 (45,3) [37,8–53,1]	60 (44,1) [35,6–52,9]

¹ I denna kategori räknades endast deltagare utan mätbar lesion vid baslinjen enligt RECIST 1.1

² Full + partiell respons

³ Full + partiell respons + stabil sjukdom ≥ 24 veckor **eller** varken full respons eller sjukdomsprogress ≥ 24 veckor för alla patienter. Full + partiell respons + stabil sjukdom ≥ 24 veckor för patienter med mätbar sjukdom vid baslinjen.

Tabell V. Jämförande sammanfattning av fulvestrant i kombination med alpelisib (SOLAR-1), palbociclib (PALOMA3) och albemaciclib (MONARCH 2).

Fas III studie	PFmÖ Aktiv (månader) [95 % CI]	PFmÖ Placebo (månader) [95 % CI]	HR	Bortfall pga. biverkningar Aktiv No. (%)	Bortfall pga. biverkningar Placebo No. (%)	Vanligaste biverkningar	Alla grader Aktiv No. (%)	Alla grader Placebo No. (%)	Vanligaste allvarliga biverkningar	Alla grader Aktiv No. (%)	Alla grader Placebo No. (%)
SOLAR-1 [2, 21]	11, 0* [7,5–14,5]	5,7* [3,7–7,4]	0,65 * [0.50-0.85] P = 0,0013	71 (25,0)	13 (4,5)	Alla	282 (99,3)	264 (92,0)	Alla	99 (34,9)	48 (16,7)
						Hyperglykemi	181 (63,7)	28 (9,8)	Hyperglykemi	29 (9,9)	0
						Diarré	164 (57,7)	45 (15,7)	Diarré	8 (2,8)	0
						Illamående	127 (44,7)	64 (22,3)	buksmärta	6 (2,1)	2 (0,7)
						Sänkt aptit	101 (35,6)	30 (10,5)	Käkbens- nekros	5 (1,8)	1 (0,3)
						Utslag	101 (35,6)	17 (5,9)	Utslag	5 (1,8)	0
PALOMA3 [18]	9,2 [7,5–x]	3,8 [3,5–5,5]	0,42 [0,32–0,56] P<0, 001	9 (2,6)	3 (1,7)	Alla	337 (97,7)	153 (89,0)	Alla	33 (9,6)	24 (14)
						Neutropeni	272 (78,8)	6 (3,5)	Pyrexia	3 (0,9)	1 (0,6)
						Leukopeni	157 (45,5)	7 (4,1)	Lungemboli	3 (0,9)	0
						Trötthet	131 (38,0)	46 (26,7)	Sjukdoms- progress	2 (0,6)	0
						Illamående	100 (29,0)	45 (26,2)	Pleural effusion	1 (0,3)	3 (1,7)
						Anemi	90 (26,1)	17 (9,9)	Pneumoni	1 (0,3)	2 (1,2)
MONARCH 2 [19]	16,4	9,3	0,55 [0,45–0,68] P<0, 001	70 (15,9)	7 (3,1)	Alla	435 (98,6)	199 (89,2)	Alla	99 (22,4)	24 (10,8)
						Diarré	381 (86,4)	55 (24,7)	Embolism	9 (2)	1 (0,4)
						Neutropeni	203 (46,0)	9 (4,0)	Lung- infektion	7 (1,6)	0
						Illamående	199 (45,1)	51 (22,9)	Diarré	7 (1,6)	0
						Trötthet	176 (39,9)	60 (26,9)	Sepsis	6 (1,4)	1 (0,4)
						Buksmärta	156 (35,4)	35 (15,7)	Dyspné	6 (1,4)	2 (0,9)

*Resultat från *PIK3CA*-genmutationskohorten

Tabell VI. SOLAR-1 fas III-studie: Bortfall

Kohort		Muterad PIK3CA-gen n. = 341		Ej muterad PIK3CA-gen n. = 231	
Behandling		Alpelisib + fulvestrant n. = 169	Placebo + fulvestrant n. = 172	Alpelisib + fulvestrant n. = 115	Placebo + fulvestrant n. = 116
Bortfall n. (%)	Totalt	127 (75,1 %)	139 (80,1 %)	102 (88,7 %)	102 (87,9 %)
	Sjukdomsprogress	93 (55,0 %)	117 (68,1 %)	80 (69,6 %)	91 (78,4 %)
	Patientens beslut	16 (9,5 %)	6 (3,5 %)	6 (5,2 %)	4 (3,4 %)
	Undersökarens beslut	6 (3,6 %)	6 (3,5 %)	5 (4,3 %)	4 (3,4 %)
	Oönskade händelser	5 (3,0 %)	3 (1,7 %)	9 (7,8 %)	0
	Protokollavvikelse	4 (2,4 %)	3 (1,7 %)	1 (0,9 %)	3 (2,6 %)
	Död	3 (1,8 %)	4 (2,3 %)	1 (0,9 %)	0

Tabell VII. Fas Ib-studie: Sammanfattning av oönskade effekter rapporterade av $\geq 20\%$ av deltagarna efter behandling med apelisib i kombination med fulvestrant en gång dagligen

Oönskade effekter	No. (%)					
	300 mg (n = 9)		350 mg (n = 8)		400 mg (n = 70)	
	Alla grader	Grad 3 / 4	Alla grader	Grad 3 / 4	Alla grader	Grad 3 / 4
Illamående	5 (5,6)	0	6 (75)	0	35 (50)	0
Diarré	5 (5,6)	0	6 (75)	1 (13)	41 (59)	3 (4)
Hyperglykemi	4 (44)	1 (11)	5 (63)	2 (25)	34 (49)	16 (23)
Trötthet	4 (44)	0	7 (88)	0	25 (36)	3 (4)
Smakrubbing	4 (44)	0	1 (13)	0	14 (20)	0
Kräkningar	3 (33)	0	4 (50)	0	23 (33)	2 (3)
Stomatit	3 (33)	0	3 (38)	0	19 (27)	1 (1)
Hosta	0	0	1 (13)	0	17 (24)	0
Makulopapulärt utslag	0	0	2 (25)	2 (25)	17 (24)	9 (13)
Huvudvärk	3 (33)	0	3 (38)	0	11 (16)	0
Utslag	3 (33)	0	4 (50)	1 (13)	10 (14)	6 (9)
Yrsel	3 (33)	0	2 (25)	0	6 (9)	0
Sänkt aptit	2 (22)	0	4 (50)	0	33 (47)	1 (1)
Ledvärk	2 (22)	0	2 (25)	0	13 (19)	0
Ökat AST ⁴	2 (22)	0	2 (25)	0	11 (16)	5 (7)
Anemi	2 (22)	0	1 (13)	0	13 (19)	2 (3)
Förstoppning	2 (22)	0	1 (13)	0	10 (14)	0

⁴ AST, aspartate aminotransferase

Tabell VIII a. SOLAR-1: Sammanfattning av de vanligaste oönskade händelserna i hela studiepopulationen som registrerats hos ≥ 15 % av studiedeltagarna.

Önskade effekter	Alpelisib – fulvestrant (n = 284)			Placebo – fulvestrant (n = 287)		
	No. (%)					
	Alla grader	Grad 3	Grad 4	Alla grader	Grad 3	Grad 4
Alla	282 (99,3)	183 (64,4)	33 (11,6)	264 (92,0)	87 (30,3)	15 (5,2)
Hyperglykemi	181 (63,7)	93 (32,7)	11 (3,9)	28 (9,8)	1 (0,3)	1 (0,3)
Diarré	164 (57,7)	19 (6,7)	0	45 (15,7)	1 (0,3)	0
Illamående	127 (44,7)	127 (2,5)	0	64 (22,3)	1 (0,3)	0
Sänkt aptit	101 (35,6)	2 (0,7)	0	30 (10,5)	1 (0,3)	0
Utslag	101 (35,6)	28 (9,9)	0	17 (5,9)	1 (0,3)	0
Kräkningar	77 (27,1)	2 (0,7)	0	28 (9,8)	1 (0,3)	0
Viktnedgång	76 (26,8)	11 (3,9)	0	6 (2,1)	0	0
Stomatit	70 (24,6)	7 (2,5)	0	18 (6,3)	0	0
Trötthet	69 (24,3)	10 (3,5)	0	49 (17,1)	3 (1,0)	0
Asteni	58 (20,4)	5 (1,8)	0	37 (12,9)	0	0
Alopeci	56 (19,7)	0	0	7 (2,4)	0	0
Slemhinneinflammation	52 (18,3)	6 (2,1)	0	3 (1,0)	0	0
Klåda	51 (18,0)	2 (0,7)	0	16 (5,6)	0	0
Huvudvärk	50 (17,6)	2 (0,7)	0	38 (13,2)	0	0
Smakrubbing	47 (16,5)	0	0	10 (3,5)	0	0
Artralgi	32 (11,3)	1 (0,4)	0	47 (16,4)	3 (1,0)	0

Tabell VIII b: SOLAR-1: Sammanfattning av de vanligaste allvarliga oönskade händelserna i hela studiepopulationen

Oönskade effekter	Alpelisib – fulvestrant (n = 284)		Placebo – fulvestrant (n = 287)	
	No. (%)			
	Alla grader	Grad 3/4	Alla grader	Grad 3/4
Alla oönskade händelser	99 (34,9)	82 (28,9)	48 (16,7)	43 (15,0)
Hyperglykemi	29 (9,9)	26 (9,2)	0	0
Diarré	8 (2,8)	4 (1,4)	0	0
Buksmärta	6 (2,1)	4 (1,4)	2 (0,7)	1 (0,3)
Akut njurskada	5 (1,8)	3 (1,1)	1 (0,3)	1 (0,3)
Anemi	5 (1,8)	3 (1,1)	0	0
Illamående	5 (1,8)	4 (1,4)	2 (0,7)	1 (0,3)
Käkbensnekros	5 (1,8)	4 (1,4)	1 (0,3)	1 (0,3)
Utslag	5 (1,8)	4 (1,4)	0	0
Kräkningar	5 (1,8)	2 (0,7)	3 (1,0)	1 (0,3)
Pyrexí	4 (1,4)	0	0	0
Stomatit	4 (1,4)	2 (0,7)	0	0
Uttorkning	3 (1,1)	1 (0,4)	3 (1,0)	3 (1,0)
Erytema multiforme	3 (1,1)	2 (0,7)	0	0
Hypersensitivitet	3 (1,1)	1 (0,4)	0	0
Pleural effusion	3 (1,1)	3 (1,1)	5 (1,7)	4 (1,4)
Pneumoni	3 (1,1)	3 (1,1)	5 (1,7)	5 (1,7)
Makulopapulärt utslag	3 (1,1)	2 (0,7)	0	0

Tabell VIII c: SOLAR-1: Sammanfattning av de vanligaste önskade händelser som lett till behandlingsavbrott i hela studiepopulationen

Önskade effekter	Alpelisib – fulvestrant (n = 284)		Placebo – fulvestrant (n = 287)	
	No. (%)			
	Alla grader	Grad 3/4	Alla grader	Grad 3/4
Alla önskade händelser	71 (25,0)	37 (13,0)	13 (4,5)	11 (3,8)
Hyperglykemi	18 (6,3)	12 (4,2)	0	0
Utslag	9 (3,2)	3 (1,1)	0	0
Diarré	8 (2,8)	1 (0,4)	0	0
Trötthet	6 (2,1)	3 (1,1)	0	0
Illamående	5 (1,8)	1 (0,4)	0	0
Sänkt aptit	4 (1,4)	0	0	0
Stomatit	4 (1,4)	1 (0,4)	1 (0,3)	0
Hypersensitivitet	3 (1,1)	2 (0,7)	0	0
Ökade lipaskoncentration	3 (1,1)	1 (0,4)	4 (1,4)	4 (1,4)
Pneumonit	3 (1,1)	1 (0,4)	0	0
Makulopapulärt utslag	3 (1,1)	1 (0,4)	0	0
Kräkningar	3 (1,1)	0	0	0

Referenser

- [1] C. Fritsch *et al.*, "Characterization of the novel and specific PI3K α inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials," *Mol Cancer Ther*, vol. 13, no. 5, pp. 1117-29, May 2014.
- [2] F. André *et al.*, "Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 380, no. 20, pp. 1929-1940, May 16 2019.
- [3] V. S. Sabine *et al.*, "Mutational analysis of PI3K/AKT signaling pathway in tamoxifen exemestane adjuvant multinational pathology study," *J Clin Oncol*, vol. 32, no. 27, pp. 2951-8, Sep 20 2014.
- [4] N. M. Keegan, J. P. Gleeson, B. T. Hennessy, and P. G. Morris, "PI3K inhibition to overcome endocrine resistance in breast cancer," (in eng), *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 27, no. 1, pp. 1-15, Jan 2018.
- [5] D. Juric *et al.*, "Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study," *J Clin Oncol*, vol. 36, no. 13, pp. 1291-1299, May 1 2018.
- [6] Novartis, "PIQRAY FULL PRESCRIBING INFORMATION " 2019-06-01 2019.
- [7] Läkemedelsverket, "Fulvestrant Accord solution for injection in pre-filled syringe SmPC " *Produktresumé*, 2019-05-21 2019.
- [8] R. J. Crowder *et al.*, "PIK3CA and PIK3CB Inhibition Produce Synthetic Lethality when Combined with Estrogen Deprivation in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer," *Cancer Research*, vol. 69, no. 9, pp. 3955-3962, 2009.
- [9] T. W. Miller *et al.*, "Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer," (in eng), *J Clin Invest*, vol. 120, no. 7, pp. 2406-13, Jul 2010.
- [10] H. Qin *et al.*, "The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment," *PeerJ*, vol. 6, p. e5092, 2018.
- [11] Socialstyrelsen, "Statistik om nyupptäckta cancerfall 2017 " 2018.
- [12] R. c. i. samverkan, "Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC)."
- [13] D. Juric *et al.*, "Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial," (in eng), *JAMA Oncol*, p. e184475, Dec 13 2018.
- [14] N. The Cancer Genome Atlas *et al.*, "Comprehensive molecular portraits of human breast tumours," *Nature*, Article vol. 490, p. 61, 09/23/online 2012.
- [15] S. D. Cardoso F, Mertz S *et al.*, "Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015)," *The Breast*, vol. 39, pp. 131-138, 2018.
- [16] S. E. Cardoso F, Costa A *et al.*, "4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)," *Annals of Oncology*, vol. 29, pp. 1634–1657, 2018.
- [17] R. c. i. samverkan, "Nationellt Vårdprogram Bröstcancer Version 2.1," 2019.
- [18] N. C. Turner *et al.*, "Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 373, no. 3, pp. 209-19, Jul 16 2015.
- [19] G. W. Sledge, Jr. *et al.*, "MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy," (in eng), *J Clin Oncol*, vol. 35, no. 25, pp. 2875-2884, Sep 1 2017.
- [20] J. Baselga *et al.*, "Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 366, no. 6, pp. 520-9, Feb 9 2012.

- [21] C. E. André F, Rubovszky G, et al. , "Supplementary appendix to: Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019;380:1929-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904," 2019-05-29.
- [22] J. Baselga *et al.*, "Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 18_suppl, pp. LBA1006-LBA1006, 2018/06/20 2018.
- [23] (2019-06-26). *Blink Health: Piqray*. Available: <https://www.blinkhealth.com/piqray>
- [24] U. S. N. L. o. Medicine, "Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Which Progressed on or After Aromatase Inhibitor Treatment. (SOLAR-1)," 2019-05-20.