

Datum
2024-04-19

Vår beteckning
4221/2023
3787/2023

SÖKANDE

Pfizer AB
Solnavägen 3H
131 63 Stockholm

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna samt omprövning av beslut.

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel från och med den 20 april 2024 ska ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av ytterligare ett användningsområde och med ny styrka samt med den förändrade förmånsbegränsning som framgår nedan, till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Talzenna	Kapslar	0,1 mg	30 st	085912	5 759,93	5 952,18
Talzenna	Kapslar	0,25 mg	30 st	476818	14 399,82	14 808,07
Talzenna	Kapslar	1 mg	30 st	105827	43 199,47	44 327,71

Förmånsbegränsning

Subventioneras endast 1) i kombination med enzalutamid för patienter med *BRCA1/2*-muterad, metastaserad kastrationsresistent prostatacancer där kemoterapi ej är ett lämpligt alternativ och 2) för patienter med *HER2*-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer för patienter med medfödd *BRCA1/2*-mutation som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

4221/2023
3787/2023

ANSÖKAN M.M.

Talzenna ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna i styrkorna 0,25 mg och 1 mg för indikationen bröstcancer (dnr 3108/2020) med följande förmånsbegränsning:

Subventioneras endast för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

Den 5 januari 2024 godkändes Talzenna i kombination med enzalutamid även för behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) för vilka kemoterapi inte är indicerat.

I det tidigare beslutet för Talzenna (dnr 3108/2020) saknas uppgift om att den beslutade förmånsbegränsningen avser patienter med bröstcancer. Talzenna är numera godkänt även för behandling av prostatacancer, varför det tidigare beslutet behöver förtydligas. TLV har därför startat en omprövning avseende indikationen som rör bröstcancer (dnr 3787/2023).

Pfizer AB (företaget) har ansökt om att Talzenna i styrkorna 0,1 mg och 0,25 mg ska ingå i läkemedelsförmånerna för ytterligare ett användningsområde som omfattar den nya indikationen för prostatacancer (dnr 4221/2023).

UTREDNING I ÄRENDET

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. De flesta som dör i prostatacancer har metastaserad prostatacancer. Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) anses idag vara obotlig. Det är en cancer som har spridit sig utanför prostatan och för vilken hormonell behandling inte är effektiv (kastrationsresistens). Kliniska studier har visat en total överlevnad på cirka 2–3 år i median, men det finns studier som rapporterar kortare överlevnad än så. Män med mutation i genen *BRCA1* ges måttligt förhöjd risk för prostatacancer medan mutation i *BRCA2* medför cirka tre gångers förhöjd risk för prostatacancer.

Talzenna, som innehåller den aktiva substansen talazoparib, hämmar aktiviteten hos enzymer involverade i reparationen av vissa typer av DNA-skador.

Xtandi, som innehåller den verksamma substansen enzalutamid verkar genom att blockera aktiviteten av testosteron och andra androgener. Därigenom minskar tumörtillväxten.

För den patientpopulation ansökan avser har företaget angett att Lynparza (olaparib) i kombination med abirateron och prednisolon utgör relevant jämförelsealternativ. Företaget motiverar val av jämförelsealternativ med att det avser samma patientpopulation och indikation.

Vad gäller effekt och säkerhet av talazoparib i kombination med enzalutamid jämfört med placebo i kombination med enzalutamid hänvisar bolaget till en fas III-studie, TALAPRO-2. Studien är randomiserad, multicenter, dubbelblind samt placebokontrollerad. Studien är utformad för att fastställa skillnaden i effekt hos den totala populationen. Patienter randomiserades till två kohorter; kohort 1 innefattar patienter från den totala population och kohort 2 innefattar patienter med HRR genförändring som inkluderar *BRCA*-mutation. I

studien TALAPRO-2 påvisar företaget en effektfördel när talazoparib kombineras med enzalutamid jämfört med bara enzalutamid för mCRPC patienter med *BRCAm*.

Företaget har även redovisat en matchad justerad indirekt jämförelse (matched adjusted indirect comparison, MAIC) där effekten av kombinationen talazoparib och enzalutamid jämförs mot bland annat olaparib i kombination med abirateron och prednisolon (kliniska studien PROpel) för behandling av mCRPC patienter med en *BRCAm*. Företaget hävdar jämförbar effekt mellan talazoparib i kombination med enzalutamid och relevanta jämförelsealternativet eftersom analysen inte visar någon signifikant skillnad i relativ effekt när talazoparib och enzalutamid jämförs med olaparib i kombination med abirateron och prednisolon.

Företaget har redovisat en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Talzenna i kombination med Xtandi jämförs med läkemedelskostnaden för Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon. I analysen antas alla kostnader utöver läkemedelskostnaderna vara desamma. Företaget antar att patienter fortsätter behandling till progression eller oacceptabel toxicitet och redovisar behandlingskostnad per 30 dagar.

Företaget har sedan tidigare tecknat en sidoöverenskommelse om återbäring med regionerna som löper till och med den 31 maj 2024. TLV har tillfört sidoöverenskommelsen till ärendet. Sidoöverenskommelsen utgör därmed en del av beslutsunderlaget. Enligt resultatet i företagets grundscenario är Talzenna i kombination med Xtandi kostnadsbesparande jämfört med Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon när hänsyn är tagen till befintlig sidoöverenskommelse för Talzenna.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Enligt 10 § förmånslagen får TLV på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer i likhet med företaget att relevant jämförelsealternativ för patientpopulationen som ansökan avser är Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon. Detta med anledning av att jämförelsealternativet avser samma patientpopulation och indikation.

Fas-III studien, TALAPRO-2, är designad med statistisk styrka för att studera subgrupperna som inkluderar *BRCAM*. Studien visar en effektfördel för talazoparib i kombination med enzalutamid med en statistiskt signifikant förlängd progressionsfriöverlevnad. Data för total överlevnad visar en trend mot förlängd överlevnad hos mCRPC patienter med *BRCAM*. Datan har dock ingen påvisad statistisk signifikans.

Företagets indirekta jämförelse är i form av en MAIC-analys. Där jämförs TALAPRO-2 med jämförelsealternativets kliniska studie, PROpel. Studierna bedöms vara tillräckligt lika för att kunna jämföras. Resultaten i sin helhet visar ingen signifikant skillnad avseende effekt mellan behandlingskombinationerna talazoparib i kombination med enzalutamid jämfört med olaparib i kombination med abirateron och prednisolon hos mCRPC patienter med *BRCAM*. Indirekta studier är kända för att vara behäftade med viss osäkerhet eftersom de inte är direkt jämförande studier mellan läkemedlet i fråga och dess jämförelsealternativ. I en oförankrad MAIC-analys korrigeras faktorer som kan påverka behandlingseffekten och prognostiska faktorer. Data tas från olika studier där skillnader i inklusion/exklusions kriterier, baslinjekaraktärer, utvärdering av utfall och definition av utfall kan bidra till systematiska fel. Speciellt i de fall där faktorerna som matchas är få. Därmed bedöms osäkerheten vara medelhög till hög.

Sammantaget bedömer TLV att den relativa effekten av talazoparib i kombination med enzalutamid är jämförbar med olaparib i kombination med abirateron och prednisolon för mCRPC patienter med *BRCAM*.

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar har TLV, i likhet med företaget, utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen. TLV har i likhet med företaget enbart inkluderat läkemedelskostnader. Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling med Talzenna i kombination med Xtandi är lägre än den för Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon när hänsyn är tagen till den befintliga sidoöverenskommelsen för Talzenna.

4221/2023

3787/2023

Omprövning av befintlig förmånsbegränsning dnr 3108/2020

I TLV:s beslut av den 20 maj 2021 saknas uppgift om att den beslutade förmånsbegränsningen avser behandling av bröstcancer. Talzenna är numera godkänt även för behandling av prostatacancer. På grund av detta ändrar TLV beslutet på så sätt att den tidigare lydelsen av förmånsbegränsningen förtydligas till att avse bröstcancer. Företaget har anfört att den nuvarande lydelsen är otydlig och även bör ange att patienterna *vid behandlingstillfället* inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi. Den 7 februari 2024 utkom ett nytt nationellt vårdprogram som tydliggör när talazoparib ska förskrivas för bröstcancerpatienter. TLV ser därför inte skäl att i övrigt förtydliga lydelsen av förmånsbegränsningen.

Sammantagen bedömning

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast 1) i kombination med enzalutamid för patienter med BRCA1/2-muterad, metastaserad kastrationsresistent prostatacancer där kemoterapi ej är ett lämpligt alternativ 2) för patienter med HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer för patienter med medfödd BRCA1/2-mutation som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Överläkaren Margareta Berglund Rödén (ordförande), överläkaren Maria Strandberg, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, docenten Gerd Lärfars, professorn Sofia Kälvemark Sporrang och forskningsansvarige Monica Persson. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Adele Alchahin. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Oskar Hellquist och juristen Per Claesson deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Adele Alchahin

4221/2023
3787/2023

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.