

Datum
2021-05-20

Vår beteckning
3108/2020

SÖKANDE

Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10
190 91 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 juni 2021 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Talzenna	Kapsel, hård	1 mg	Burk, 30 kapslar	105827	43 199,47	44 109,71
Talzenna	Kapsel, hård	0,25 mg	Burk, 30 kapslar	476818	14 399,82	14 734,07

Begränsning

Subventioneras endast för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinum-baserad kemoterapi.

Villkor

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

ANSÖKAN

Pfizer Innovations AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

UTREDNING I ÄRENDET

Talzenna, som innehåller den aktiva substansen talazoparib, hämmar aktiviteten hos enzymerna PARP1 och PARP2. Dessa enzymer är involverade i signalvägarna för respons på cellulära DNA-skador.

Talzenna är avsett för behandling av vuxna med medfödda BRCA1/2-mutationer som har HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienten ska tidigare ha behandlats med antracyclin och/eller en taxan som (neo)adjuvant behandling, för lokalt avancerad eller metastaserande cancer, såvida inte patienterna varit olämpliga för dessa behandlingar. Patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer ska tidigare ha fått endokrinbaserad behandling eller ha bedömts som olämpliga för endokrinbaserad behandling. Talzenna erhöll centralt godkännande från den europeiska kommissionen i juni 2019.

Enligt gällande nationellt vårdprogram för bröstcancer bör PARP-hämmare eller platinumbaserad cytostatikabehandling erbjudas patienter med metastatisk BRCA1/2-associerad bröstcancer som ett tidigt behandlingsalternativ. Som första linjens behandling rekommenderas för BRCA-muterad trippelnegativ metastaserad bröstcancerpatienter behandling med platinum som monoterapi i stället för antracyclinbaserad behandling eller taxanbehandling. När kombinationsbehandling är aktuell för patienter med trippelnegativ bröstcancer (till exempel vid hotande visceral metastaser) bör man överväga i första hand platinumbaserad kombination med taxaner eller gemcitabin. För patienter med verifierat hormonreceptorpositiva tumörer utgör endokrinbaserad behandling förstahandsvalet. För tillfället finns det inga specifika rekommendationer för patienter med en hormonreceptorpositiv metastatisk bröstcancer med medfödd BRCA1/2-mutation. Kemoterapi bör övervägas för hormonreceptorpositiva patienter som har en snabb klinisk försämring.

Företaget anger att de kemoterapiläkemedel som ingår i den pivotala studien EMBRACA är relevanta jämförelsealternativ till Talzenna.

Effekt och säkerhet av Talzenna har studerats i en öppen, randomiserad, multicenter, kontrollerad fas III-studie (EMBRACA) med totalt 431 patienter. I studien jämförs behandling med talazoparib med provarens val av kapecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin. Platinumbaserad kemoterapi ingick inte som behandling i EMBRACA-studien. Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträdde. Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad. Sekundära effektmått var total överlevnad, objektiv responsfrekvens, klinisk nyttofrequens, responsduration, säkerhet och farmakokinetik. Studiedata visar statistiskt signifikant förlängd progressionsfri överlevnad på tre månader i median och objektiv responsfrekvens med talazoparib jämfört med provarens val av behandling. Den hälsorelaterade livskvaliteten var statistiskt signifikant bättre i Talzenna-armen än i jämförelsearmen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad mellan de två behandlingsarmarna.

3108/2020

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som jämför kostnader och effekter av behandling med Talzenna med läkarens val av icke-platinumbaserad kemoterapi eller platinumbaserad kemoterapi. Analysen baseras delvis på att patienter som är behandlade med Talzenna lever längre än patienter behandlade med kemoterapi.

Läkemedelskostnaden per månad för Talzenna vid ansökt AUP uppgår till cirka 44 800 kronor vid rekommenderad dos. Eftersom Talzenna är en tablett tillkommer inga administreringskostnader för behandlingen. Utifrån användningen av Talzenna i EMBRACA blir kostnaden för Talzenna cirka 40 000 kronor per månad.

Inom ramen för möjligheten till överläggning, som ges i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen), har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och regionerna kring de osäkerheter som är förknippade med underlaget. Trepartsöverläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Talzenna inom läkemedelsförmånerna från den 1 juni 2021. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Talzenna till regionerna. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

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.

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.).

3108/2020

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

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

Prognosen för patienter med medfödd BRCA1/2 HER2 negativ metastaserad bröstcancer är dålig. Femårsöverlevnaden för dessa patienter är cirka 25 procent och medianöverlevnad estimeras till två till tre år. TLV bedömer att de sjukdomstillstånd som Talzenna har indikation att behandla har mycket hög svårighetsgrad då tillstånden är fortskridande, saknar bot och leder till en kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.

Det finns idag inga generella behandlingsriktlinjer som omfattar alla patienter med metastaserad bröstcancer med en medfödd BRCA1/2-mutation. I stället är behandlingsrekommendationerna i vårdprogrammet uppdelade efter tumörens uttryck av behandlingsprediktiva biomarkörer, hormonreceptorpositiv respektive trippelnegativ. TLV har gjort en bedömning av relevanta jämförelsealternativ baserat på gällande vårdprogram och europeiska behandlingsriktlinjer för bröstcancer, med stöd av TLV:s kliniska expert och en marknadsundersökning gjord av företaget. Patienter med medfödd BRCA-mutation utgör en heterogen bröstcancerpopulation, vilket också innebär att behandlingen av dessa patienter är komplex. TLV anser mot denna bakgrund att både platinumbaserad och icke-platinumbaserad cytostatika (som de som ingick i den kliniska studien) är kliniskt relevanta jämförelsealternativ för patienter med Talzennas indikation.

TLV anser att EMBRACA-studien visar statistiskt signifikant längre progressionsfri överlevnad (3 månader i median), men ingen överlevnadsvinst, med Talzenna jämfört med provarens val av behandling. Baserat på det underlag som företaget har kommit in med bedömer TLV att behandling med Talzenna ger något bättre hälsorelaterad livskvalitet jämfört med provarens val av behandling enligt EMBRACA-studien.

Platinumbaserad kemoterapi ingick inte som behandlingsalternativ i EMBRACA-studien. I avsaknad av en indirekt eller direkt jämförande studie, har TLV inte kunnat uppskatta hur effekten av Talzenna förhåller sig till effekten av behandling med platinumbaserad kemoterapi. Med hänsyn till resultaten från andra studier som visar att platinumbaserad kemoterapi har god effekt på bröstcancer med BRCA-mutation samt vårdprogrammets behandlingsrekommendationer som prioriterar platinum framför annan kemoterapi för patienter med BRCA-mutation, antar TLV att effekten av Talzenna är jämförbar med platinumbaserad kemoterapi.

Den hälsoekonomiska analys som företaget har bifogat ärendet baseras delvis på att patienter som är behandlade med Talzenna i genomsnitt lever drygt ett halvår längre än patienter behandlade med både platinumbaserad och icke-platinumbaserad kemoterapi. TLV bedömer emellertid att detta inte är ett relevant antagande, eftersom någon statistisk signifikant skillnad i överlevnad inte är visad i finala data och en numerär skillnad mellan

3108/2020

överlevnadskurvorna till Talzennas fördel var synbar enbart när det var mycket få patienter vid risk i kemoterapiarmen i EMBRACA. Däremot finns det belegg för att i den hälsoekonomiska analysen beakta fördelar för Talzenna vad gäller progressionsfri överlevnad och hälsorelaterad livskvalitet jämfört med icke-platinumbaserad kemoterapi.

TLV presenterar scenarioanalyser i stället för grundscenarion till följd av att resultaten omgärdas av alltför hög osäkerhet för att TLV ska kunna fastställa grundscenarion. TLV:s scenarioanalyser är samtliga baserade på kostnad efter återbäring till följd av sidoöverenskommelsen. Faktorerna som skiljer sig åt mellan scenarioanalyserna är vilken livskvalitet progressionsfria patienter i Talzenna-armen har samt hur länge patienter i icke-platinumbaserad kemoterapi-armen behandlas med efterföljande behandling. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan cirka 240 000 och 1,1 miljon kronor i analyserna med icke-platinumbaserad kemoterapi som jämförelsealternativ. När jämförelsealternativet i stället utgörs av platinumbaserad kemoterapi varierar motsvarande kostnad i stället mellan 2,6 och 3,8 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för hela utvärderade indikationen varierar mellan cirka 1,4 och 2,5 miljoner kronor.

Utifrån presenterade resultat bedömer TLV att kostnaden för behandling med Talzenna inte är rimlig i förhållande till nyttan för hela den utvärderade indikationen. För att utvärdera huruvida kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig för en del av patientgruppen, d.v.s. för behandling av patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi, har TLV:s scenarioanalyser kompletterats med ytterligare analyser där följande parametrar har varierats: extrapoleringsfördelningar, relativ effekt och kostnader för efterföljande behandling. En majoritet av TLV:s ytterligare analyser för den begränsade patientgruppen visar att kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig i förhållande till nyttan, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Talzenna bedömer TLV att kostnaden per QALY för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

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. Talzenna subventioneras endast för patienter 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.

Sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget börjar gälla den 1 juni, varför TLV finner att beslutet ska börja gälla först den 1 juni.

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), läkemedelschefen Maria Landgren, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärffars och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Isak Nilsson. I den

3108/2020

slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Mirjana Poljakovic, seniora hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Lena Telerud Vaerlien deltagit.

Margareta Berglund Rödén

Isak Nilsson

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.