

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Talzenna (talazoparib)

## Utvärderad indikation

Talzenna är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med medfödd *BRCA1/2*-mutation som har HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienter ska tidigare ha behandlats med en antracyklin och/eller en taxan som (neo)adjuvant behandling, för lokalt avancerad eller metastaserande cancer, såvida inte patienterna var olämpliga för dessa behandlingar. Patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv) bröstcancer ska ha fått tidigare endokrinbaserad behandling, eller ha bedömts som olämpliga för endokrinbaserad behandling.

## Förslag till beslut

Bifall med begränsning under förutsättning att sidoöverenskommelse träffas mellan företaget och regionerna, annars avslag.

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Talzenna
Aktiv substans	Talazoparib
ATC-kod	Lo1XX60
Beredningsform	Tabletter
Företag	Pfizer Innovations AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2021-05-21
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Avancerad/metastaserad bröstcancer med medfödd BRCA1/2-mutation
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Platinumbaserad och icke-platinumbaserad cytostatika
Antal patienter i Sverige	[-----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Totalt [-----] kronor årligen. För patienter som inte är lämpade för platinumbehandling estimeras försäljningen till [-----] kronor årligen.

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Talzenna	0,25	30 st	14 399,82	14 734,07
Talzenna	1 mg	30 st	43 199,47	44 109,71

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Isak Nilsson (hälsoekonom), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom), och Lena Telerud Vaerlin Vaerlien (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Zakaria Einbeigi, docent och överläkare i onkologi. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3108/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

Förslag till beslut ***Bifall med begränsning***

### ***Begränsningstext***

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

### ***Villkorstext***

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

- Talzenna (talazoparib) är indicerat för behandling av vuxna med medfödd 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 var olämpliga för dessa behandlingar. Patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer ska tidigare ha fått endokrinbaserad behandling, eller ha bedömts som olämpliga för endokrinbaserad behandling.
- 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.
- 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.
- TLV bedömer att de relevanta jämförelsealternativen till Talzenna är platinumbaserad kemoterapi för hälften av patienterna och de kemoterapiläkemedel (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, vinorelbin) som ingick i jämförelsearmen i den kliniska studien EMBRACA för hälften av patienterna.
- Effekt och säkerhet av talazoparib jämfört med prövarens val av kemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin) har utvärderats i en öppen, randomiserad, multicenter, fas III-studie, EMBRACA.
- Studiedata från EMBRACA visar statistiskt signifikant förlängd progressionsfri överlevnad på tre månader i median och förbättrad hälsorelaterad livskvalitet med talazoparib jämfört med prövarens val av behandling. Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs avseende total överlevnad mellan talazoparib och prövarens val av behandling. Platinumbaserad kemoterapi ingick inte som behandlingsalternativ i EMBRACA.
- Aktuellt vårdprogram rekommenderar behandling med platinum framför annan kemoterapi. TLV bedömer att befintligt underlag inte ger tillräckligt stöd för att anta att behandling med Talzenna ger bättre effekt än platinumbaserad kemoterapi hos patienter med BRCA-mutation. TLV antar utifrån befintligt underlag att effekten av Talzenna är jämförbar med platinumbaserad kemoterapi.
- Till ansökt AUP är kostnaden för Talzenna cirka 44 800 kronor i månaden vid rekommenderad startdos. Relevanta jämförelsealternativ till Talzenna har sammantaget betydligt lägre kostnad.
- Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för hela indikationen bedöms inte som rimlig i förhållande till läkemedlets nytta. TLV har därför analyserat en begränsad patientgrupp som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

- För patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi visar TLV:s scenarioanalyser att kostnaden skulle kunna vara rimlig i förhållande till nyttan utifrån vad TLV vanligtvis accepterar vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen.
- För att fastställa huruvida kostnaderna är rimliga i förhållande till nyttan för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi kompletteras scenarioanalyserna med känslighetsanalyser.
- Utifrån resultaten från såväl scenarioanalyserna som känslighetsanalyserna bedömer TLV att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan för den begränsade patientpopulationen.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m är uppfyllda för att Talzenna ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas men med begränsning till patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
1.1	Bröstcancer.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>13</b>
2.1	Effektmått .....	13
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>21</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	21
3.2	Företagets känslighetsanalyser.....	22
3.3	TLV:s scenarioanalyser.....	23
3.4	TLV:s känslighetsanalyser .....	26
3.5	Budgetpåverkan.....	28
3.6	Samlad bedömning av resultaten .....	28
<b>4</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>30</b>
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder..... Fel! Bokmärket är inte definierat.	
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	30
<b>5</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>31</b>
5.1	Den etiska plattformen .....	31
5.2	Författningstext m.m. ....	31
5.3	Praxis.....	31
<b>6</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>36</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>37</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	37
	Bilaga 2 - Doseringar som använts i den hälsoekonomiska modellen .....	38

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Bröstcancer

Delar av texten om bröstcancer är hämtad i sin helhet från produktresumén [1] samt Nationellt vårdprogram för bröstcancer 2020 [2].

Mer än var tionde kvinna i Sverige drabbas av bröstcancer under sitt liv. Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor såväl i Sverige som globalt. Män kan också få bröstcancer även om det är ovanligt. I Sverige rapporterades 10 359 bröstcancerdiagnoser år 2017, därav 40 män och 1 427 individer avled i bröstcancer, därav 14 män samma år. Prevalensen 2016 var 108 579 kvinnor och 454 män.

Antalet avlidna av bröstcancer i Sverige har legat på 1400–1500 per år, och av dem har nästan alla haft metastaserad sjukdom. Systematiska återfall med fjärrmetastaser anses med konventionella behandlingsmodaliteter i allmänhet vara en icke-kurabel sjukdom. Dödligheten har dock sedan början av 1980-talet minskat från cirka 30 per 100 000 kvinnor och år till cirka 20 per 100 000 år 2012. Minskningen anses bero på införandet av tilläggsbehandlingar och hälsoundersökning med mammografi.

Prognostiska faktorer som även avgör valet av läkemedelsbehandlingen är hormonreceptorstatus (HR) och HER2-status (human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2). Cirka 15 procent av brösttumörerna har en genamplifikation av genen HER2, vilket obehandlat leder till en ökad aggressivitet hos tumören, högre risk för återfall och ökad dödlighet. Dessa tumörer svarar på behandling mot HER2 (så kallad HER2-blockad). Upp till 80–85 procent av alla diagnostiserade fall av bröstcancer uttrycker östrogenreceptorer (ER). Det kvinnliga könshormonet östrogen kan binda till ER receptorer i tumörcellerna och stimulera dessa till celledning, vilket leder till tumörtillväxt. Många av dessa patienter har även uttryck av progesteronreceptorer (PgR). Tumörceller med ER och/eller PgR (hormonreceptorpositiva, HR-positiva) svarar på behandling med endokrina läkemedel såsom aromatashämmare och tamoxifen.

Ungefär 2,5–5 procent av all bröstcancer är associerat med mutationer i de bröstcancerkänsliga generna BRCA1/2. BRCA1/2-associerad bröstcancer kännetecknas av en nedsatt förmåga till DNA-reparation, framför allt av den viktiga mekanism, kallas homolog rekombination, som hanterar och reparerar uppkomna dubbelsträngbrott på DNA. En stor andel, cirka 70 procent, av BRCA1-muterad bröstcancer är trippelnegativ bröstcancer (TNBC), det vill säga tumörcellerna uttrycker inte hormonreceptorer eller HER2. Bärare av BRCA2-mutation är oftare hormonreceptorpositiva, endast 20 procent har TNBC. Metastaserad TNBC har en median PFS på endast 3–5 månader och en totalöverlevnad på minde än 12 månader. Livstidsrisken för bröstcancer hos kvinnor vid sjukdomsassocierad mutation i BRCA1 eller BRCA2 anges till 50–80 procent.

## 1.2 Läkemedlet

Talzenna innehåller den aktiva substansen talazoparib. Talzenna erhöll centralt godkännande från den europeiska kommissionen i juni 2019.

### 1.2.1 Indikation

Talzenna är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med medfödd BRCA1/2-mutation som har HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienter ska tidigare ha behandlats med en antracyclin och/eller en taxan som (neo)adjuvant behandling, för lokalt avancerad eller metastaserande cancer, såvida inte patienterna var olämpliga för dessa behandlingar. Patienter med HR+ bröstcancer ska tidigare ha fått endokrinbaserad behandling, eller ha bedömts som olämpliga för endokrinbaserad behandling.



## 1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Talzenna, talazoparib, hämmar aktiviteten hos enzymerna PARP<sup>1</sup> och PARP2. Dessa enzymer är involverade i signalvägarna för respons på cellulära DNA-skador, såsom reparation, gentranskription och celledöd. Talazoparib utövar sin cytotoxiska effekt på cancerceller via två mekanismer: hämning av PARP-enzymets aktivitet PARP samt ”PARP-trapping”, varvid Varvid talazoparib bundet till PARP-enzymet bildar ett komplex som kan blockerar skadat DNA-område Därigenom förhindras DNA-reparation, replikation och transkription, vilket resulterar i celledöd.

## 1.2.3 Dosering/administrering

Talzenna ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Beslut om behandling med Talzenna för patienter med bröstcancer ska baseras på förekomsten av skadliga eller misstänkt skadliga BRCA-mutationer (germinalcell; gBRCA), fastställt med en validerad testmetod. Rekommenderad dos är 1 mg talazoparib en gång dagligen. Patienterna ska behandlas fram till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet inträffar. Biverkningar hanteras genom avbruten behandling eller dosminskning, baserat på allvarlighetsgrad och klinisk bild.

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Regionala cancercentrum i samverkan (RCC) publicerade ett vårdprogram för bröstcancer i oktober 2020 [2].

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 singelbehandling i stället för antracyklinbaserad behandling eller taxanbehandling. I de fall kombinationsbehandling är aktuell vid trippelnegativ bröstcancersjukdom (till exempel vid hotande visceral metastaser) bör man i första hand överväga platinumbaserad kombination med taxaner eller gemcitabin.

För patienter med verifierat hormonreceptorpositiva tumörer utgör endokrinbaserad behandling förstahandsvalet med undantag för aggressiva återfall, speciellt i visceral organ (visceral kris), där rekommendationen är cytostatikabehandling. Första linjens behandling för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tumör bör vara aromatashämmare (anastrozol eller letrozol). Tillägg av cyklinberoende kinas (CDK) 4/6-hämmare bör övervägas som första linjens behandling efter en nytta-riskanalys och individuell bedömning. Premenopausala kvinnor bör få ooforektomi<sup>2</sup> (medicinsk, radiologisk eller kirurgisk) kombinerad med tamoxifen eller aromatashämmare om patienten redan behandlats med tamoxifen. Tillägg av CDK 4/6-hämmare till ooforektomi plus tamoxifen eller aromatashämmare bör övervägas till alla premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer. 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, speciellt då det finns en stor risk för organsvikt.

Enligt de europeiska behandlingsriktlinjerna ABC5 från ESO-ESMO [3] (uppdaterade i september 2020) rekommenderas platinumbaserad kemoterapi för patienter med BRCA-associerad avancerad trippelnegativ eller endokrinresistent avancerad bröstcancer som tidigare behandlats med en antracyklin med eller utan taxan (adjuvanta och/ eller vid metastatisk sjukdom), om patienten tidigare inte har erhållit det. För patienter med en medfödd BRCA1/2-

<sup>1</sup> PARP: Poly (ADP-ribose) polymeras

<sup>2</sup> Borttagande av en eller båda äggstockarna

mutation som har en trippelnegativ avancerad bröstcancer anges att behandling med PARP-hämmare är att föredra. För patienter med en medfödd BRCA-associerad avancerad bröstcancer, är den optimerade behandlingssekvensen mellan en PARP-hämmare och endokrin behandling med eller utan en CDK4/6 hämmare okänd. Givet att det finns en vinst i totalöverlevnad med CDK4/6hämmare, rekommenderas att dessa används före en PARP-hämmare. Det lyfts att användning av PARP-hämmare är associerat med en PFS-vinst, förbättrad livskvalitet, har fördelaktiga biverkningar och att en eventuell vinst i total överlevnad är begränsad till första linjens behandling. Vidare lyfts det att det är okänt hur PARP-hämmares effekt i denna behandlingssituation förhåller sig till effekten av platinumalternativ. Likaså är det osäkert hur PARP-hämmare fungerar i platinumresistenta tumörer. Graden av användande rekommendation är högre för platinumbehandling än för behandling med en PARP-hämmare även om evidensgraden för PARP-hämmaren är högre. Konsensus är hög för båda rekommendationerna.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Jämförelsealternativet till Talzenna är enligt företaget kemoterapi baserat på den pivotala studien EMBRACA.

#### TLV:s diskussion

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 att både platinumbaserad och icke-platinumbaserad cytostatika är kliniskt relevanta jämförelsealternativ för patienter med Talzennas indikation.

För patienter med metastaserad bröstcancer är antracyklinbaserad kemoterapi följt av taxanbaserad kemoterapi första- respektive andrahandsval. Enligt Talzennas indikation ska patienter som behandlas med Talzenna tidigare ha behandlats med antracyklin och/eller taxan. Baserat på vårdprogrammet och nuvarande status på området är det sannolikt att huvudspåret för patienter med metastaserad bröstcancer kommer att vara att patienter aktuella för behandling med Talzenna också har genomgått adjuvant eller neoadjuvant behandling med båda dessa alternativ. Därför är de inte aktuella som jämförelsealternativ till Talzenna, då det är vanligt att man behandlar patienten till progression.

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 tumörens uttryck av behandlingsprediktiva biomarkörer, hormonreceptorpositiv respektive trippelnegativ (se ovan i 1.3.1). Företaget har genomfört en marknadsundersökning för att bättre få en förståelse för hur patienter med lokalt avancerad eller metastaserad HER2-negativ bröstcancer med en ärftlig BRCA1- eller BRCA2-mutation behandlas. Företaget har intervjuat nio bröstonkologer i Sverige från regionerna: Blekinge, Kalmar, Stockholm, Uppsala, VGR, Västerbotten och Örebro. Enligt företagens undersökning väljer samtliga onkologer att behandla patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer med medfödd BRCA1/2-mutation med antingen platinumbaserad, där karboplatin nämns, eller icke-platinumbaserad cytostatika i första linjen. PARP-hämmare används efter recidiv i andra till femte behandlingslinjen. Patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer med medfödd BRCA1/2-mutation får i ungefär hälften av fallen en endokrin behandling och i hälften av fallen behandling med antingen platinuminnehållande, där karboplatin nämns, eller icke-platinuminnehållande cytostatika.

Baserat på gällande vårdprogram och europeiska behandlingsriktlinjer för bröstcancer, med stöd av TLV:s kliniska expert och företagens marknadsundersökning anser TLV att relevant jämförelsealternativ till Talzenna är platinumbaserad och icke-platinumbaserad cytostatika. Platinumbaserad behandling bedöms vara relevant jämförelsealternativ för ungefär hälften av

den aktuella patientpopulationen. Icke-platinumbaserad cytostatika bedöms vara relevant jämförelsealternativ till resterande av den aktuella patientpopulationen.

Hösten 2019 startades en studie "Nordic Trip" som är en transnationell randomiserad fas-3 studie som studerar effekten av kapecitabin i tillägg till optimal karboplatinbaserad preoperativ kemoterapi vid tidig trippelnegativ bröstcancer. Både företaget och TLV:s expert menar att platinumbaserad cytostatika och Talzenna kommer att användas för behandling i olika linjer för trippelnegativa patienter, där platinum ges (neo)adjuvant eller i första linjen följt av en PARP-hämmare i ett senare stadium. Utfallet av studien kan möjligen innebära att platinumbaserad cytostatika och kapecitabin i framtiden blir relevant som jämförelsealternativ för en mindre andel av den aktuella patientgruppen. Eftersom Nordic Trip-studien inte är avslutad och utvärderad baserar TLV valet av jämförelsealternativen på rådande behandlingsrekommendationer och klinisk praxis.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att platinumbaserad och icke-platinumbaserad kemoterapi är de relevanta jämförelsealternativen till Talzenna.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s 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 svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kortare förväntad livslängd med försämrad livskvalitet.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
EMBRACA	Fas III, öppen, randomiserad, kontrollerad	Talazoparib jämfört med provarens val av kemoterapi	Patienter med gBRCA-muterad HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter genomgång av kemoterapi	PFS talazoparib: 8,6 månader, standardkemoterapi: 5,6 månader. OS talozoparib: 19,3 månader, standardkemoterapi 19,5 månader

Förkortningar: gBRCA = medfödd BRCA mutation, HER2 = human epidermal receptor 2; PFS = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad.

#### Metod [1]

EMBRACA var en öppen, randomiserad, multicenterstudie med två parallella armar där man jämförde talozoparib med provarens val av kemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin) hos patienter med BRCA-muterad (germinalcell) HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som fått högst tre tidigare kemoterapiregimer för sin metastaserande eller lokalt avancerade sjukdom. Patienterna måste tidigare ha behandlats med en antracyclin och/eller en taxan (såvida dessa inte var kontraindicerade) som neoadjuvant eller adjuvant behandling och/eller vid metastaser. Patienter som tidigare behandlats med platinum för framskriden sjukdom fick inte ha några tecken på sjukdomsprogression under platinumbehandlingen. Patienterna fick inte tidigare ha behandlats med PARP-hämmare.

Av de 431 patienterna som randomiserades i EMBRACA-studien hade 408 (95 procent) en skadlig eller misstänkt skadlig germinalcells-BRCA-mutation, centralt bekräftad med en analys i den kliniska prövningen. Av dessa bekräftades 354 (82 procent) med användning av ett test, BRCAAnalysis. BRCA-mutationsstatus (positivt resultat BRCA1 eller BRCA2) var densamma i båda behandlingsarmarna.

Totalt randomiserades 431 patienter i förhållandet 2:1 till att få talozoparib kapslar 1 mg en gång dagligen (med eller utan föda) eller kemoterapi med standarddoser fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Av de 431 patienterna som randomiserades i EMBRACA fick 287 talozoparib och 144 fick kemoterapi. Randomiseringen stratifierades efter tidigare kemoterapi för metastaserande sjukdom (0 respektive 1, 2 eller 3), trippelnegativ sjukdomsstatus (TNBC respektive icke-TNBC), och anamnes på metastaser i centrala nervsystemet (ja eller nej). Patientdemografi, baslinjevärde och sjukdomskaraktäristika var generellt lika mellan studiearmarna, se tabell 2.

**Tabell 2. Patientdemografi, baslinjevärde och sjukdomskaraktäristika i EMBRACA-studien [1]**

	<b>Talazoparib (n = 287)</b>	<b>Kemoterapi (n = 144)</b>
Medianålder (år [intervall])	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
Åldersgrupp (år), n (%)		
< 50	182 (63,4 %)	67 (46,5 %)
50 till < 65	78 (27,2 %)	67 (46,5 %)
≥ 65	27 (9,4 %)	10 (6,9 %)
Kön, n (%)		
Kvinnor	283 (98,6 %)	141 (97,9 %)
Män	4 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Etnicitet, n (%)		
asiatisk	31 (10,8 %)	16 (11,1 %)
Mörkhyade eller afroamerikaner	12 (4,2 %)	1 (0,7 %)
Vita	192 (66,9 %)	108 (75,0 %)
Övriga	5 (1,7 %)	1 (0,7 %)
Ej angivet	47 (16,4 %)	18 (12,5 %)
ECOG-funktionsstatus, n (%)		
0	153 (53,3 %)	84 (58,3 %)
1	127 (44,3 %)	57 (39,6 %)
2	6 (2,1 %)	2 (1,4 %)
Saknas	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)
Hormonreceptorstatus, n (%)		
HER2-positiva	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Trippelnegativa	130 (45,3 %)	60 (41,7 %)
Hormonreceptorpositiva (ER-positiva eller PgR-positiva)	157 (54,7 %)	84 (58,3 %)
BRCA-status enl. bedömning av lokalt eller centralt laboratorium, n (%)	287 (100,0 %)	144 (100,0 %)
BRCA1-mutationspositiva	133 (46,3 %)	63 (43,8 %)
BRCA2-mutationspositiva	154 (53,7 %)	81 (56,3 %)
Tid från första bröstcancerdiagnos till diagnos av avancerad bröstcancer (år)		
n	286	144
Median	1,9	2,7
Minimum, maximum	0; 22	0; 24
Kategorier för tid från första bröstcancerdiagnos till diagnos av avancerad bröstcancer		
< 12 månader	108 (37,6 %)	42 (29,2 %)
≥ 12 månader	178 (62,0 %)	102 (70,8 %)
Antal tidigare cytostatikabehandlingar för lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom		
0	111 (38,7 %)	54 (37,5 %)
1	107 (37,3 %)	54 (37,5 %)
2	57 (19,9 %)	28 (19,4 %)
3	11 (3,8 %)	8 (5,6 %)
≥ 4	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Antal patienter som tidigare behandlats med följande, n (%)		
Taxan	262 (91,3 %)	130 (90,3 %)
Antracyklin	243 (84,7 %)	115 (79,9 %)
Platina	46 (16,0 %)	30 (20,8 %)

Förkortningar: n = antal; BRCA = bröstcancerigen; ER = östrogenreceptor; HER2 = human epidermal tillväxtfaktor-receptor 2; PgR = progesteronreceptor

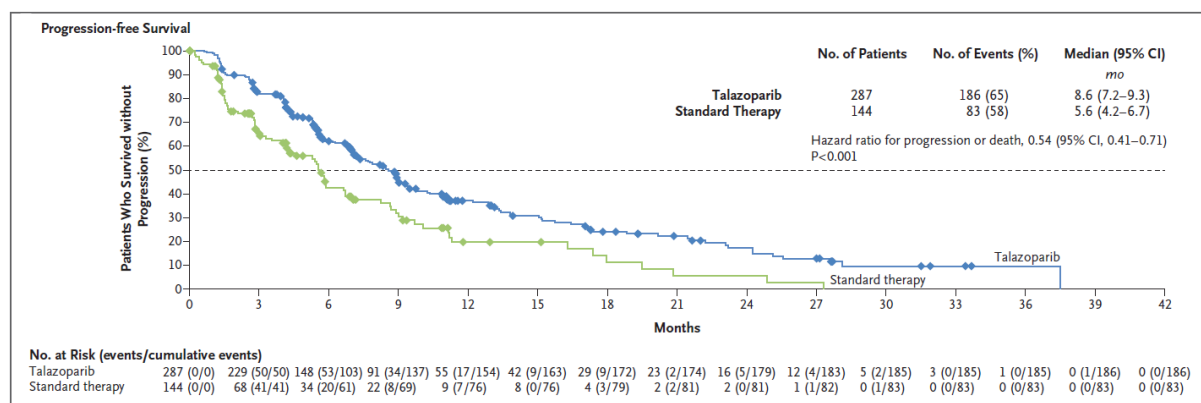
Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderad med användning av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST version 1.1) bedömt vid blindad oberoende central granskning. PFS definierades som tiden från randomiseringen till första dokumenterade radiologisk progression eller död på grund av någon orsak, vilket som skedde först. Sekundära effektmått var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR), klinisk nyttofrekvens (CBR), responsduration (DOR), säkerhet och farmakokinetik.

## Resultat

Patienterna i jämförelsearmen fick kemoterapi enligt följande fördelning: kapecitabin (44 procent), eribulin (40 procent), gemcitabin (10 procent) och vinorelbin (7 procent). 18 patienter från gruppen som tilldelats provarens val av kemoterapi och en patient från gruppen som tilldelats talazoparib återtog samtycke och fick ingen behandling.

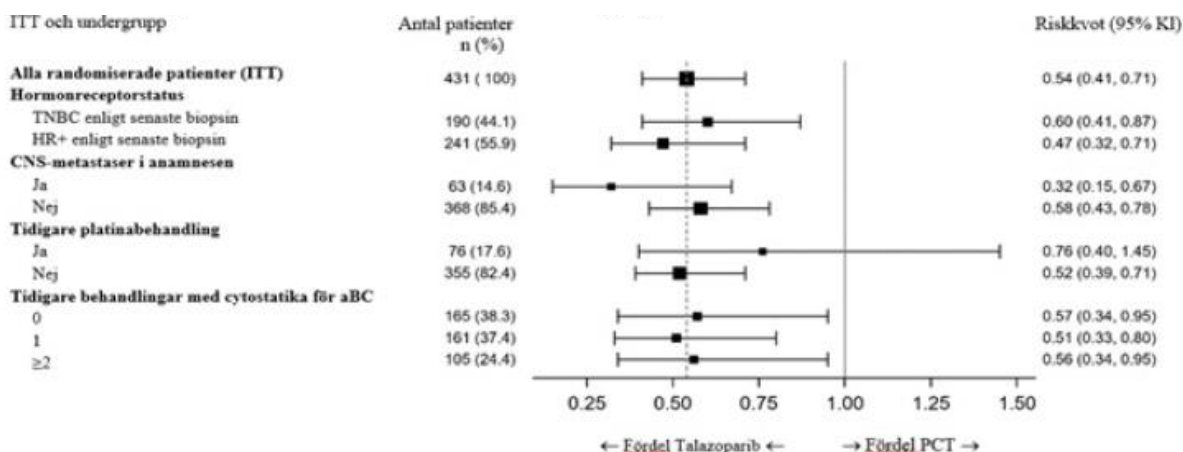
### Progressionsfri överlevnad

Den primära slutsatsen om radiologisk progressionsfri överlevnad utvärderades efter 269 progressionsfall eller död (medianuppföljning för progressionsfriöverlevnad var 11,2 månader). Median PFS i talazoparib-gruppen var statistiskt signifikant längre för gruppen som fått provarens val av kemoterapi (8,6 månader [95 % KI, 7.2–9.3] jämfört med 5,6 månader [95 % KI, 4.2–6.7]; hasardkvot (HR) för sjukdomsprogression eller död var 0,54; 95 % KI, 0.41–0.71;  $P < 0,001$ ). 37 procent av patienterna i talazoparib-gruppen och 20 procent av patienterna som fått provarens val av kemoterapi hade ingen sjukdomsprogression eller död efter ett års behandling, bedömt av en blindad central oberoende granskare (figur 1).



Figur 1. Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS), bedömt av en blindad central oberoende granskare (ITT-analys), EMBRACA september 2017. Förkortningar: CI=konfidensintervall; ITT=intent-to-treat; mo=månader; PFS=progressionsfri överlevnad.

En serie förbestämda PFS-analyser utfördes baserat på prognostiska faktorer och egenskaper vid baslinjen med syfte att undersöka behandlingseffektens konsekvens inom grupperna. I merparten av patientundergrupper sågs en lägre risk för sjukdomsprogression eller död i talazoparib-gruppen (figur 2). Hasardkvoten för PFS för patienter som tidigare fått platinumbaserad kemoterapi visade en sämre effekt än de som inte hade fått platinum (HR =0,76, 95 % KI 0,40–1,45). Dock var patientantalet lägre och därmed också konfidensintervallet bredare i denna grupp jämfört med gruppen som inte hade fått platinum.



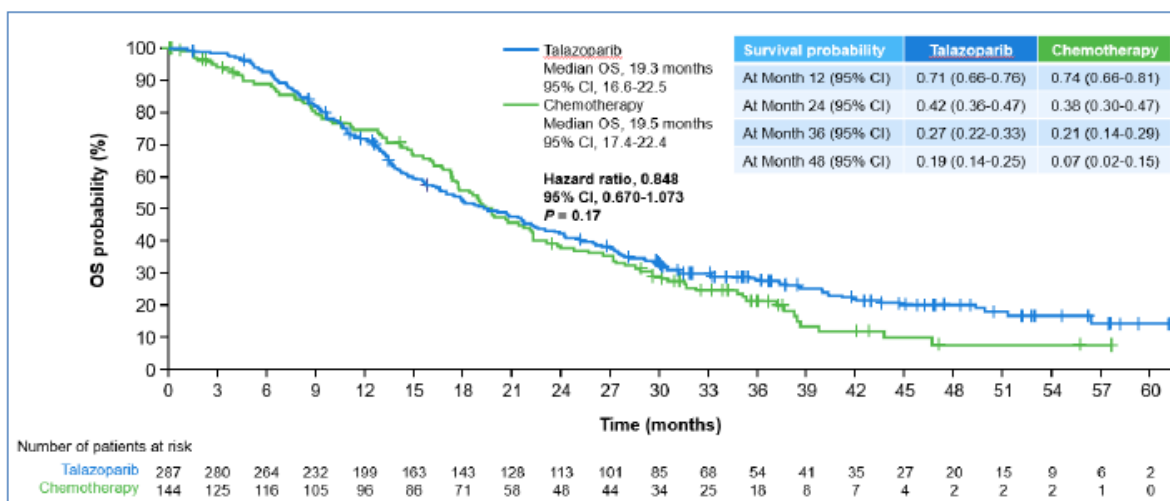
**Figur 2. Diagram över PFS-analyser i olika undergrupper från EMBRACA-studien.**

Förkortningar: aBC=avancerad bröstcancer; KI=konfidensintervall; CNS=centrala nervsystemet; HR+=hormonreceptorpositiv; ITT=intent-to-treat; PCT=läkarens val av behandling (kemoterapi); PFS=progressionsfri överlevnad; TNBC=trippelnegativ bröstcancer [1].

Den objektiva responsfrekvensen var signifikant större för talozoparib (63 procent) jämfört med provarens val av behandling (27 procent) (Oddsquoten =5,0; 95 % KI:2,9–8,8;  $P < 0,001$ ). I hela ITT-populationen uppnådde 69 procent av patienterna med talozoparib och 36 procent av patienterna med provarens val av kemoterapi klinisk nytta (komplett respons/partiell respons/stabil sjukdom; oddsquoten=4,3; 95 % KI= 2,7–6,8;  $P < 0,001$ ). Fler patienter fick komplett respons med talozoparib jämfört med patienter med provarens val av kemoterapi (5,5 procent mot 0,0 procent).

### **Total överlevnad**

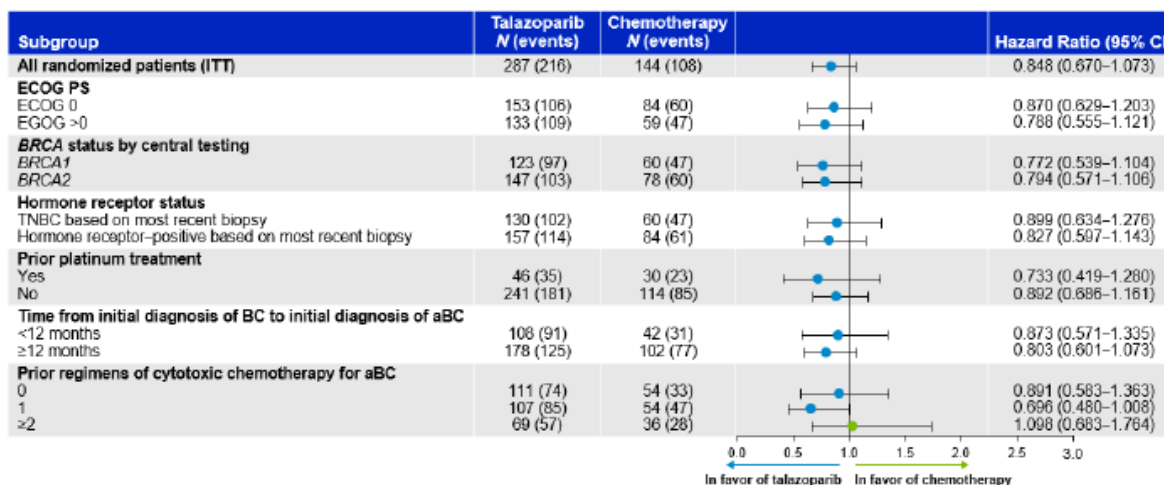
Vid tiden för den finala analysen av total överlevnad hade 324 patienter avlidit (216 i talozoparib-gruppen och 108 i standardkemoterapi-gruppen). Median uppföljningstid var 44,9 månader (95 % KI 37,9–47,0) för talozoparib-gruppen och 36,8 månader (KI 34,3–43,0) för gruppen som fått provarens val av behandling. Det var ingen statistisk signifikant skillnad i total överlevnad mellan de två behandlingsgrupperna. Total överlevnad var i median 19,3 månader (95 % KI 16,6–22,5) för talozoparib-gruppen och 19,5 månader (95 % KI 17,4–22,4) för gruppen med provarens val (hasardquoten för död var 0,848; 95 % KI 0,67–1,07;  $P = 0,17$ ). Sannolikheten för överlevnad var vid 12 månader 71 procent för talozoparib-gruppen och 74 procent för gruppen med provarens val medan den vid 24 månader var 42 procent för talozoparib-gruppen och 38 procent för gruppen med provarens val. Sannolikheten för överlevnad vid 36 månader var 27 procent för talozoparib-gruppen och 21 procent för gruppen med provarens val medan den vid 48 månader var 19 procent för talozoparib-gruppen och 7 procent för gruppen med provarens val (figur 3).



Figur 3. Kaplan-Meier kurvor för total överlevnad (OS) för ITT-populationen, EMBRACA september 2019. Förkortningar: CI=konfidensintervall; ITT-Intend-to-treat; OS=total överlevnad.

Prespecificerade OS-analyser visade generellt konsekventa OS-resultat för de analyserade patientundergrupperna. Patienter som fått två eller fler tidigare behandlingar visade sämre effekt (HR = 1,098, 95 % KI 0,683–1,764) än patienterna som har fått ingen eller en tidigare behandling. Av dessa, erhöles bäst effekt av talozoparib hos patienter som fått en tidigare behandling (HR = 0,696, 95 % KI 0,480–1,006) (tabell 3).

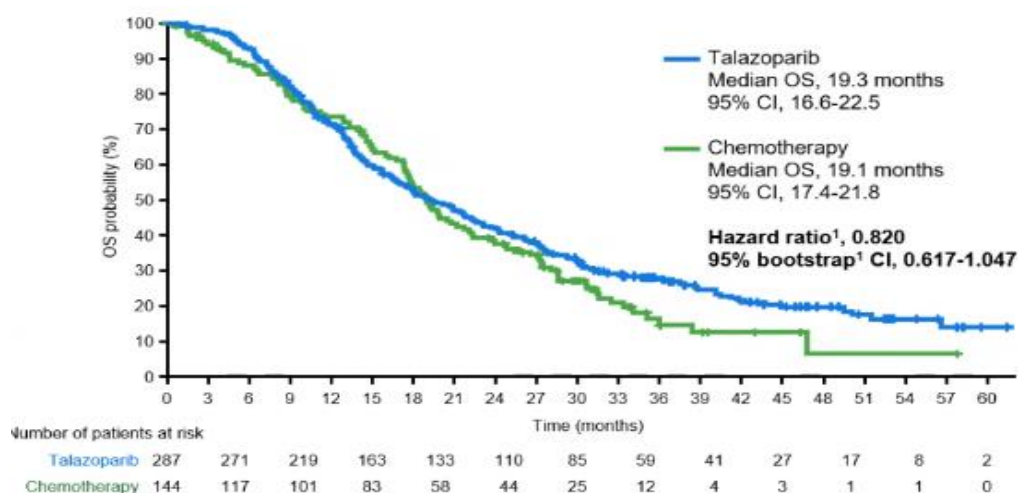
Tabell 3. Diagram över OS-analyser i olika undergrpper.



Förkortningar: aBC = avancerad bröstcancer; BC = bröst cancer; BRCA = breast cancer susceptibility gene, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ITT = intend-to-treat; TNBC = trippelnegativ bröstcancer.

### Efterföljande behandling

Hälften av patienterna i talazoparib-gruppen fick efterföljande behandling med PARP eller platinum jämfört med nästan 60 procent av patienterna i gruppen med prövarens val av kemoterapi. 4,5 procent av patienterna i talazoparib-gruppen fick efterföljande behandling med PARP-hämmare jämfört med 32,6 procent av patienterna i gruppen med prövarens val av kemoterapi. Justeringar för efterföljande behandling med PARP-hämmare visade ingen signifikant skillnad i total överlevnad mellan de två grupperna (figur 4).



**Figur 4. Finala OS-resultat justerade för efterföljande behandling med PARP-hämmare.**

Förkortningar: CI = konfidensintervall; ITT = intent-to-treat; OS = total överlevnad; PARP = poly(ADP-ribose) polymerase [4].

### Biverkningar i EMBRACA-studien

Nästan alla patienterna i EMBRACA-studien upplevde någon form av biverkning (98,6 procent av patienterna med talazoparib och 97,6 procent av dem som fått prövarens val av behandling). 31,8 procent av patienterna med talazoparib och 29,4 procent med prövarens val av behandling upplevde allvarliga biverkningar. De vanligaste hematologiska och icke-hematologiska biverkningar i talazoparib-gruppen var anemi (oavsett grad 54,9 procent) respektive trötthet (oavsett grad 51,4 procent). De vanligaste hematologiska och icke-hematologiska biverkningarna i patienter med prövarens val av behandling var neutropeni (oavsett grad 42,9 procent) respektive illamående (oavsett grad 47,6 procent). Talazoparib-dosen modifierades hos 66 procent av patienterna jämfört med 60 procent hos patienterna med prövarens val av behandling. De vanligaste biverkningarna som ledde till att behandling med talazoparib avbröts var anemi (38 procent), neutropeni (19 procent), trombocytopeni (11 procent) och minskat antal blodplättar (7 procent). 7,7 procent av patienterna med talazoparib avbröt behandlingen jämfört med 9,5 procent av patienterna med prövarens val av behandling. Biverkningarna från EMBRACA-studien är sammanfattade av Legemiddelverket i Norge och redovisas i sin helhet i tabell 5.

**Tabell 4. Biverkningar i EMBRACA-studien [5].**

Oönskade effekter	Talazoparib n=286	Prövarens val av behandling n=126
Oönskade effekter av vilken grad som helst	282 (98,6 %)	123 (97,6 %)
Allvarliga biverkningar ITT-populationen	91 (31,8 %)	37 (29,4 %)
HR+/HER2-	48 (30,8%)	21 (28,4 %)
TNBC	43, 3 (33,1 %)	16 (30,8 %)
Allvarliga och drogrelaterade oönskade effekter	26 (9,1 %)	11 (8,7 %)
Allvarliga oönskade effekter grad 3 eller 4	73 (25,5 %)	32 (25,4 %)
Hematologiska oönskade effekter grad 3-4	157 (54,9 %)	48 (38,1 %)
Icke-hematologiska oönskade effekter grad 3-4	91 (31,8 %)	48 (38,1 %)
Oönskade effekter som resulterade i permanent avbrott av medicinering		
ITT-populationen	17 (5,9 %)	11 (8,7 %)
HR+/HER2-	9 (5,8 %)	7 (9,5 %)
TNBC	8 (6,2 %)	4 (7,7 %)

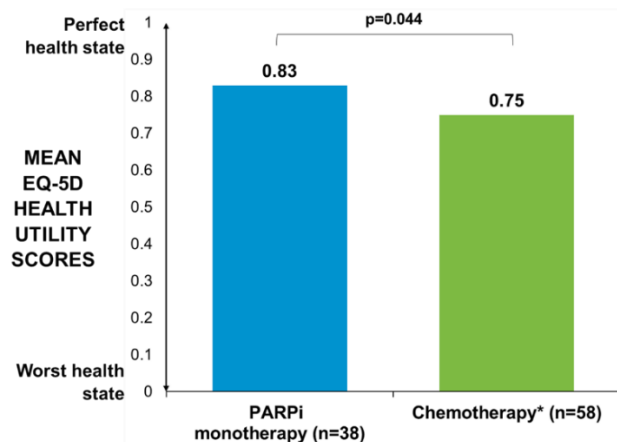


## Hälsorelaterad livskvalitet i EMBRACA-studien och klinisk praxis

I EMBRACA-studien visade behandling med talazoparib en statistiskt signifikant förbättrad total förändring från baslinjen av allmäntillståndet och livskvaliteten (3,0 för talazoparib vs -5,4 för prövarens val av behandling;  $p < 0,001$ ). En signifikant förbättring från baslinje sågs vad gäller funktionella egenskaper (kognitiva, emotionella, sociala, fysiska) och symptom (trötthet, smärta, insomnia, förlust av aptit, biverkningar, bröstsymptom och armsymptom) med Talzenna jämfört med prövarens val av behandling.

Behandling med talazoparib fördröjde signifikant tid till klinisk meningsfull försämring jämfört med prövarens val av behandling vad gäller den allmänna hälsan/livskvaliteteten (talazoparib median 17,1 månader; prövarens val av behandling 7,1 månader, HR = 0,40; 95 % KI 0,28-0,56;  $p < 0,0001$ ), liksom till flera funktionella egenskaper (bland annat fysiska, emotionella, kognitiva, sociala) och symptom (bland annat trötthet, illamående/kräkningar, smärta, insomnia, förlust av aptit, förstoppning, diarre, symptom från bröst och arm) [4, 6].

Hälsorelaterad livskvalitet bland 96 patienter från Tyskland, Frankrike, Italien, Spanien, USA och Israel med medfödd BRCA1/2-mutation som är under behandling för metastaserad bröstcancer med antingen PARP-hämmare, platinumbaserad kemoterapi eller icke-platinumbaserad kemoterapi har mätts med EQ-5D. Av de som behandlades med kemoterapi fick 50 procent platinumbaserad terapi och 50 procent icke-platinumbaserad terapi. Enligt studiens resultat är det under behandling en skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan PARP-hämmare och kemoterapi. Resultaten från analysen visade att den genomsnittliga nyttonivån var högre för de patienter som behandlades med PARP-hämmare (PARPi) jämfört med de som behandlades med kemoterapi (0,83 vs. 0,75,  $p = 0,044$ ; figur 5) [7].



Abbreviations: ABC, advanced breast cancer; *gBRCA1/2*, germline breast cancer susceptibility gene 1 or 2; HER2-, human epidermal growth factor receptor 2 negative; PARPi, poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors; EQ-5D, EuroQol-5 Dimension; IPWRA, inverse probability weighted regression adjustment. \*Includes platinum and non-platinum-based regimens. Bold p-values represent those that are statistically significant ( $p < 0,05$ ).

**Figur 5. Analys av hälsorelaterad livskvalitet hos patienter behandlade med PARP-hämmare (PARPi) eller kemoterapi.**

## TLV:s diskussion

Resultaten från EMBRACA visar en statistiskt signifikant förlängd PFS och en högre andel patienter med komplett och partiell respons i talazoparibgruppen jämfört med gruppen med prövarens val av kemoterapi. Den progressionsfria överlevnaden bedömdes av en blindad oberoende central granskning, vilket minskade risken för bias då EMBRACA var en öppen studie. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad mellan de två grupperna. Företaget menar att OS-resultaten för gruppen med prövarens val av kemoterapi kan ha påverkats av efterföljande behandling med platinum och/eller PARP-hämmare och därför kan vara överestimerade. Vid justeringar av OS-resultaten för efterföljande behandling med PARP-hämmare och/eller platinumbehandling sjönk hasardkvoten numeriskt något, men det var

inte heller i de analyserna någon statistiskt signifikant skillnad. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ansåg att PFS-resultaten från EMBRACA-studien var övertygande. Med hänsyn till den dåliga prognosen för patienter med medfödd BRCA1/2-muterad HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, anser CHMP att effektresultaten från EMBRACA är kliniskt relevanta och att nyttan överväger risken som behandling med Talzenna medför [8].

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativet till Talzenna är platinumbaserad kemoterapi för hälften av patienterna. För resterande patienter bedöms kemoterapiläkemedel, i enlighet med vad som ingick i EMBRACA-studien, vara relevant jämförelsealternativ. I EMBRACA-studien jämförs effekten av Talzenna med effekten av prövarens val av kemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin). Platinumbaserad kemoterapi har således inte inkluderats i studien, vilket påpekades av CHMP i EMA<sup>3</sup>:s utredning om Talzenna [8]. Företaget menar att den kliniska evidensen för effekt av platinumbaserad kemoterapi hos patienter med avancerad/metastaserad bröstcancer med medfödd BRCA-mutation är låg, eftersom det endast finns ett fåtal kliniska studier på denna patientpopulation. Platinumbaserad kemoterapi kan mekanistiskt förväntas ha god effekt i BRCA-muterade patienter på grund av att mutationerna gör att de inte kan reparera den typ av DNA-skada som platinumbehandling orsakar. I en studie där man undersökt effekten av platinumbaserad kemoterapi (cisplatin och karboplatin) hos patienter med metastatisk trippelnegativ bröstcancer såg man att patienter med medfödd BRCA1/2-muterad bröstcancer hade en bättre responsfrekvens med platinumbaserad kemoterapi jämfört med patienter som saknade medfödd BRCA1/2-mutation [9]. I en studie, kallad för TNT-studien, [10] undersöktes effekten av karboplatin jämfört med docetaxel hos patienter med trippelnegativ (östrogenreceptor-, progesteronreceptor- och HER2-negativ) bröstcancer eller med medfödd BRCA-mutation (oavsett HR/HER2 status). Resultaten i studien visade att patienter med medfödd BRCA-muterad bröstcancer hade en effektfördel avseende PFS och dubbelt så hög objektiv responsfrekvens med karboplatin jämfört med docetaxel [10]. I TNT-studien sammanfaller en väldigt liten del av patienterna med patientpopulationen i EMBRACA-studien. Därför är det enligt företaget inte möjligt att göra en indirekt effektjämförelse av Talzenna med platinumbaserad kemoterapi baserat på denna. I avsaknad av en indirekt eller direkt jämförelse av effekt, har TLV inte kunnat uppskatta Talzennas effekt jämfört med platinumbaserad kemoterapi. I brist på evidens samt med hänsyn till resultaten i ovan nämnda studier och vårdprogrammets behandlingsrekommendationer som prioriterar platinumbaserad kemoterapi framför annan kemoterapi för patienter med BRCA-mutation bedömer TLV därför att det inte finns tillräckligt stöd för att anta att effekten av Talzenna är bättre än platinumbaserad kemoterapi. Då inga data finns är det också möjligt att platinumbaserad behandling kan vara bättre än Talzenna. TLV antar utifrån befintligt underlag att Talzennas effekt är jämförbar med platinumbaserad kemoterapi.

Enligt EMBRACA-studien hade patienter som behandlats med Talzenna bättre hälsorelaterad livskvalitet jämfört med patienter som behandlats med prövarens val av kemoterapi. TLV bedömer att resultaten rörande patienternas rapporterade hälsovinster kan förknippas med osäkerheter eftersom EMBRACA-studien var en öppen studie, vilket kan påverka resultaten. CHMP noterade i sin utvärdering av Talzenna att det fanns en statistiskt signifikant skillnad från baslinjen vad gäller livskvalitet som var till Talzennas fördel jämfört med prövarens val av kemoterapi avseende trötthet, smärta, sömnlöshet, systemiska biverkningar, förlust av matlust och symptom i armar och bröst. CHMP konkluderade i sin utvärdering av Talzenna att dessa resultat var förknippade med stora osäkerheter baserat på bland annat att studien var öppen, att stor andel data saknades och att följsamheten till frågeformulären var låg [8]. Som stöd för att behandling med Talzenna har en positiv effekt på patienternas livskvalitet jämfört med kemoterapibehandling har företaget inkommit med en observationsstudie som visade att den genomsnittliga nyttonivån var högre för de patienter som behandlades med PARP-hämmare jämfört med de som behandlades med kemoterapi. Även för de individuella dimensionerna i frågeformuläret sågs högre genomsnittliga värden över alla dimensioner (mobilitet,

---

<sup>3</sup> EMA = European Medicines Agency; Det europeiska läkemedelsverket

smärta/obehag, ångest/depression, självvård)[7]. Baserat på dessa data bedömer TLV att Talzenna kan ha en viss fördel vad gäller hälsorelaterad livskvalitet jämfört med både platinum- och icke-platinumbaserad kemoterapi.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Talzenna, jämfört med provarens val av kemoterapi enligt EMBRACA-studien, ger en PFS vinst på tre månader i median och ingen överlevnadsfördel, även då justeringar görs för efterföljande behandling. TLV bedömer utifrån befintligt underlag att tillräckligt mycket talar för att effekten av Talzenna är jämförbar med platinumbaserad kemoterapi. 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.

## 2 Hälsoekonomi

Företaget har gjort en hälsoekonomisk analys som jämför kostnader och effekter av behandling med Talzenna med läkarens val av icke-platinumbaserad kemoterapi eller platinumbaserad kemoterapi.

Den hälsoekonomiska modellen är en så kallad *partitioned survival model* och består av tre hälsotillstånd; progressionsfri sjukdom (PFS), progredierad sjukdom (PPS) och död. Samtliga patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet.

Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Vid modelleringens start är patienterna i genomsnitt 48 år. [-----].

Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent.

### **TLV:s diskussion**

Utvärderad indikation omfattar såväl patienter som är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi som patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi, vilket är anledningen till att två olika jämförelsealternativ tillämpas. Resultatet för hela utvärderade indikationen beräknas av TLV som ett rakt medelvärde av de två analyserna, då TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Talzenna är platinumbaserad kemoterapi för hälften av patienterna och de kemoterapiläkemedel som ingick i jämförelsearmen i EMBRACA-studien för hälften av patienterna.

## 2.1 Effektmått

### 2.1.1 Klinisk effekt

Effektmåtten i modellen är progressionsfri och total överlevnad (PFS och OS). Studiedata från EMBRACA extrapoleras av företaget parametriskt bortom studiens tidshorisont för att fånga ett livstidsperspektiv. Företaget väljer extrapoleringsfördelningar utifrån vilka fördelningar som har bäst statistisk passform enligt bakomliggande Kaplan-Meier-estimat (KM-estimat) enligt testerna AIC och BIC.

Extrapolering av PFS görs av företaget med lognormal fördelning i båda behandlingsarmarna, se figur 6.

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 6. PFS och extrapolerad (streckad) PFS i företagets hälsoekonomiska modell.

Extrapolering av OS görs av företaget med lognormalfördelning för Talzenna-armen och med en Weibullfördelning för jämförelsearmen, se figur 7.

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

**Figur 7. OS och extrapolerad OS (streckad) i företagens hälsoekonomiska modell.**

Både avseende PFS och OS antar företaget att effekten av platinumbaserad kemoterapi är likvärdig den för övrig kemoterapi.

Företaget menar att det är utmanande att validera överlevnaden då detta är en liten patientgrupp där informationen som finns att tillgå är begränsad. Svårigheten att validera valda extrapoleringsfördelningar belyser företaget med hjälp av amerikanska registerdata [11] över patienter med BRCA-muterad bröstcancer som visar längre överlevnad än vad data från EMBRACA visar, oavsett om Talzenna- eller kemoterapi-armen studeras.

Att det i EMBRACA-studien inte visats någon statistiskt signifikant förlängd överlevnad till fördel för Talzenna, se sidorna åtta och nio, menar företaget inte kan ses som stöd för att det inte finns någon överlevnadsvinst. Företaget hänvisar till ett antal metaanalyser som belyser korrelationen mellan PFS och OS, både avseende median och hasardkvot, hos patienter med avancerad bröstcancer [12, 13].

### **TLV:s diskussion**

KM-estimaterna för PFS är relativt fullständiga och därför kan det vara rimligt att, som företaget gjort, välja extrapoleringsfördelning efter statistisk passform. TLV invänder dock mot antagandet att Talzenna har en fördel jämfört med platinumbaserad kemoterapi vad avser PFS. Någon sådan kan inte anses vara belagd. Enligt TNT-studien [10] har platinumbaserad kemoterapi fördel i PFS gentemot annan kemoterapi vid BRCA-mutation, likt vad Talzenna visat gentemot icke-platinumbaserad kemoterapi i EMBRACA.

Generellt sett är det tveksamt att i en och samma utvärdering använda olika statistiska fördelningar för olika behandlingsarmar, likt vad företaget gör för OS. Detta beror på att tillämpning av olika fördelningar för behandlingsarmarna renderar i skilda strukturella antaganden kring prognostisering. Skillnaden i OS mellan Talzenna- och jämförelse-armen uppstår enligt KM-estimaterna från EMBRACA efter cirka 36 månader och vid denna tidpunkt är det tämligen få patienter som fortfarande följs, framför allt i kontrollarmen, se figur 3. Till följd av dessa studieresultat bedömer TLV att företaget inte övertygande visat att behandling med Talzenna resulterar i förlängd OS vilket är i linje med att den numerära förlängda överlevnad som syns i EMBRACA inte är statistiskt signifikant, trots att analysen vilar på finala data. Studier som visar samband mellan PFS och OS inom bröstcancer, som företaget hänvisar till, är inte av stort värde om läkemedlet i finala data inte kan påvisa någon effekt på OS.

**TLV:s bedömning:** Vad gäller PFS bedömer TLV att företagets extrapolering är rimligt utförd avseende Talzenna och icke-platinumbaserad kemoterapi. Vidare bedömer TLV att Talzenna och platinumbaserad kemoterapi har jämförbar effekt avseende PFS.

Vad gäller OS bedömer TLV att det inte finns tillräckligt stöd för att anta en överlevnads-fördel till fördel för Talzenna. Detta gäller oavsett om jämförelsen görs med provarens val av kemoterapi eller platinumbaserad kemoterapi. Med anledning av denna bedömning extrapoleras OS med hjälp av en lognormalfördelning i samtliga behandlingsarmar.

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den hälsoekonomiska modellen baseras nyttovikterna i det progressionsfria hälsotillståndet på data från EMBRACA-studien mätt med EORTC QLQ-C30. Den hälsorelaterade livskvaliteten var enligt en publikation signifikant bättre i Talzenna-armen än i jämförelsearmen [6]. För att använda livskvalitetsdatan i modellen har företaget mappat den till EQ-5D-3L. Antagandet att patienter i Talzenna-armen har högre livskvalitet än patienter i jämförelsearmen styrks enligt företaget av att data från en opublicerad studie [7] visar att patienter som behandlas med PARP-hämmare har högre livskvalitet än patienter som behandlas med kemoterapi. Studien är baserad på 96 patienter med BRCA-muterad metastaserad bröstcancer.

Nyttovikterna vid ett progredierat hälsotillstånd baseras på företagets systematiska litteraturöversikt. Ett medelvärde av nyttovikterna för progredierat tillstånd i de av företaget identifierade studierna används i modellen.

I tabell 5 ses hälsorelaterad livskvalitet för respektive hälsotillstånd och behandlingsarm.

Tabell 5. Hälsorelaterad livskvalitet i modellen.

Hälsotillstånd	Talzenna	Standardkemoterapi	Källa
Progressionsfri sjukdom	0,75	0,69	EMBRACA
Progredierad sjukdom	[---]	[---]	Företagets systematiska litteraturöversikt

### TLV:s diskussion

#### *Hälsorelaterad livskvalitet för progressionsfria patienter*

CHMP noterade i sin utvärdering av Talzenna att det fanns en signifikant skillnad från baslinjen vad gäller livskvalitet som var till Talzennas fördel jämfört med provarens val av kemoterapi avseende trötthet, smärta, sömnlöshet, systemiska biverkningar, förlust av matlust och symptom i armar och bröst. CHMP konkluderade även att dessa resultat var förknippade med stora osäkerheter baserat på att studien var öppen, att stor andel data saknades, frånvaron av en statistisk analysplan med kontroll för typ 1-fel och att följsamheten till frågeformulären var låg [8]. CHMP ansåg därför att det inte gick att tolka resultaten. Samma brister nämns av Ettl et al (2018) [6]. Trots detta anser författarna att resultaten indikerar högre livskvalitet för patienter som behandlats med Talzenna.

På grund av bristerna som CHMP och Ettl et al (2018) identifierat anser TLV att livskvalitetsdatat från EMBRACA omfattas av betydande osäkerhet. Trots detta anser TLV att det är rimligt att anta en livskvalitetsfördel i PFS för patienter i Talzenna-armen jämfört med patienter som behandlas med kemoterapi. Denna bedömning baserar TLV på att resultaten från EMBRACA stöds av tidigare nämnda forskningsresultat publicerade av Mahtani et al (2020) [7].

### *Hälsorelaterad livskvalitet för progredierade patienter*

Det finns livskvalitetsdata från EMBRACA även för det progredierade tillståndet med resultatet 0,69. Uppföljningstiden har dock viss begränsning då en klar majoritet (90 procent) av datapunkterna hänförs till perioden 5,5 månader efter progression. Att en majoritet av datapunkterna hänförs till perioden 5,5 månader efter progression kan rendera i att livskvaliteten i det progredierade hälsotillståndet överskattas då patienternas hälsa sannolikt försämras över tid efter progression.

Trots bristerna kring datat från EMBRACA för hälsorelaterad livskvalitet i det progredierade hälsotillståndet anser TLV att dessa data är mer relevanta än den systematiska översikt som företaget genomfört. De av företagen tio identifierade studierna hänvisar i stor utsträckning till samma källa [14]. Denna studie är femton år gammal och har friska personer utan bröstcancer som studieobjekt. En annan av studierna i översikten är från 1990-talet och omfattar endast 15 tillfrågade patienter [15].

TLV har identifierat en studie vars resultat indikerar att livskvalitetsvikten som företaget uppskattat för det progredierade hälsotillståndet med hjälp av litteraturoversikten är underskattad [16].

**TLV:s bedömning:** Utifrån underlaget som företaget inkommit med bedömer TLV att det är rimligt att anta att patienter i Talzenna-armen har högre livskvalitet än patienter som behandlas med kemoterapi, oavsett om kemoterapin är platinumbaserad eller inte. Huruvida skillnaden i livskvalitet uppgår till 0,06 i enlighet med resultaten i EMBRACA bedöms dock som osäkert. Men i brist på annan information tillämpar TLV för progressionsfria patienter samma livskvalitetsvikter som företaget. I TLV:s scenarioanalyser och känslighetsanalyser presenteras i vilken omfattning resultatet påverkas ifall livskvalitets skillnaden i PFS mellan behandlingsarmarna förändras.

Vid progredierade tillstånd är resultatet från EMBRACA trots bristerna en bättre källa än genomsnittet från företagens systematiska översikt. TLV antar därför att livskvalitetsvikten för det progredierade hälsotillståndet antar värdet 0,69. Hälsorelaterad livskvalitet för patienter i jämförelsearmarna antas således nästintill vara densamma efter progression som innan progression<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> Avrundat till två decimaler har patienter i jämförelsearmarna exakt samma hälsorelaterade livskvalitet i det progressionsfria hälsotillståndet som i det progredierade hälsotillståndet men ifall värdena inte avrundas till två decimaler utan tre decimaler tillåts finn det en mindre skillnad.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaden per månad för Talzenna 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.

Jämförelsearmen provarens val av kemoterapi består av fyra olika läkemedel. Fördelningen av patienter som får respektive behandling hämtas från EMBRACA-studien. För patienter som behandlas med kemoterapi tillkommer även en administreringskostnad (med undantag för kapecitabin som tas oralt). I tabell 6 ses kostnad samt andelen patienter som får respektive kemoterapibehandling.

Tabell 6. Kostnad för kemoterapi i jämförelsearmen

Typ av kemoterapi	Andel	Läkemedelskostnad per månad (A)	Administreringskostnad per månad* (B)	Relativ dosintensitet (C)	A+C+B
<b>Icke-platinumbaserad kemoterapi</b>					
kapecitabin	44%	1 669	0	83%	1 387
eribulin	40%	25 546	17 039	90%	40 107
gemcitabin	9%	2 499	17 039	86%	19 196
vinorelbin	7%	1 808	25 549	69%	26 797
<b>Vägt genomsnitt</b>	100%				20 257
Platinabaserad kemoterapi	N.A.	1 505	6 390	92%	7 779

\* Administreringskostnader skiljer sig för de olika kemoterapierna eftersom behandlingen sker med olika intervall. Kostnaden per infusion är hämtad från Södra sjukvårdsregionens prislista 2021 och uppgår till 5 878 kr. Det är en uppdatering som TLV gjort.

Behandling pågår längre i Talzenna-armen. I figuren nedan framgår tid till avslutad behandling för Talzenna och icke-platinumbaserad kemoterapi från EMBRACA samt för platinumbaserad kemoterapi. På grund av att TTD-KM-estimatet från EMBRACA varken är fullständiga för Talzenna- eller icke-platinumbaserad kemoterapi-armen har företaget extrapolerat dessa data med hjälp av en log-logistiskfördelning. Företaget har valt extrapoleringsfördelning med hjälp av testerna AIC och BIC, vilka visar vilken fördelning som har bäst statistisk passform enligt bakomliggande KM-estimat.

Modelleringen av TTD för platinumbaserad kemoterapi är gjord utifrån PFS i TNT-studien [10] där effekten av karboplatin jämfördes med docetaxel hos patienter med medfödd BRCA-mutation (oavsett HR/HER2-status). I TNT-studien saknades information om TTD och företaget har därför antagit att förhållandet mellan dessa kurvor stämmer överens med förhållandet mellan PFS och TTD i kemoterapi-armen i EMBRACA.

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 8. Tid till avslutad behandling, KM och företags modell.



Kostnader för kassation ingår i modellen.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets extrapolering av TTD med hjälp av en log-logistiskfördelning i Talzenna-armen och icke-platiumbaserad kemoterapi-armen är rimlig. Dock bedöms även, utifrån visuell inspektion, extrapolering av TTD med hjälp av en lognormalfördelning kunna vara rimligt. En lognormalfördelning genererar något mer konservativa resultat än en log-logistiskfördelning och då analysen omfattas av betydande osäkerhet anser TLV att en något mer konservativ ansats är rimlig. Med anledning av detta extrapoleras TTD-kurvan i Talzenna- och icke-platiumbaserad kemoterapi-armen med hjälp av lognormalfördelning i TLV:s scenarioanalyser. Samma extrapoleringsfördelning används således för TTD som för PFS.

TLV bedömer att TTD-kurvan för platinum-armen bör vara skattad i relation till PFS-kurvan för platinum-armen i modellen i stället för PFS-armen för platinum-armen i TNT-studien. Vidare antar TLV att förhållandet mellan PFS- och TTD-kurvan i platinum-armen överensstämmer med förhållandet mellan PFS- och TTD-kurvan i icke-platiumbaserad kemoterapi-armen.

TLV har uppdaterat administreringskostnaderna. I TLV:s analyser baseras administreringskostnaderna på uppgifter från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2021 i stället för Södra sjukvårdsregionens prislista för 2019.

## 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I den hälsoekonomiska modellen inkluderas även kostnader för olika typer av vårdbesök, kostnader som uppkommer till följd av biverkningar samt kostnader för behandlingar som uppstår efter att patienter progredierat. Även en engångskostnad för vård i livets slutskede har inkluderats.

### Vårdbesök

I tabell 7 beskrivs typ av vårdbesök samt kostnader för dessa. Andel patienter som antas ha behov av respektive vårdbesök har uppskattats av företaget med hjälp av deras kliniska experter.

Tabell 7. Resursutnyttjande vid vårdbesök.

Typ av resursutnyttjande	Frekvens per månad	Andel patienter		Kostnad	Källa kostnader
		Talzenna	Kemoterapi		
Besök hos onkolog	[---]	[---]%	[---]%	2 138 kr	Södra regionvårds-nämnden 2019
Specialistsjuksköterska	[---]	[---]%	[---]%	938 kr	
Tomografi	[---]	[---]%	[---]%	3 090 kr	
Transfusion av röda blodkroppar*	[---]	[---]%	[---]%	3 477 kr	
Trombocytransfusion*	[---]	[---]%	[---]%	3 477 kr	

\*Ej efter progression

### Biverkningar

I modellen inkluderas kostnader för behandling av biverkningar av grad 3 och 4 som upplevts av åtminstone fem procent av patienterna i någon av armarna i EMBRACA-studien. Kostnaderna för behandling av biverkningar har liten inverkan på resultatet.

### Behandling efter progression

Efter progression antas samtliga patienter få en aktiv behandling. Enligt företagets kliniska experter är tiden utan aktiv behandling väldigt kort. Behandling pågår således nära inpå att patienten avlider. Utifrån detta antar företaget att efterföljande behandling pågår så länge patienten befinner sig i progression.

Typ av efterföljande behandling antas inte skilja sig åt beroende av om patienten initialt behandlats med Talzenna eller kemoterapi. Andelen patienter som får respektive behandling

baseras på andelen som fick efterföljande behandling med olika läkemedel i [-----]. I tabell 9 nedan beskrivs omfattningen av efterföljande behandling. De antar att alla som får någon efterföljande medicin har den från progression till död. Patienter antas [-----]. TLV:s kliniska expert bedömer att läkemedlen och andelarna i tabell 8 är rimliga uppskattningar.

**Tabell 8. Efterföljande behandling.**

Typ av efterföljande behandling	Andel, %
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]
[-----]	[--]

I en alternativ analys har företaget utgått från att varje behandling ges under begränsad tid och behandlingstiden är baserad på medianbehandlingstid från EMBRACA. Medianbehandlingstiden används inte direkt i modellen utan i stället används medianvärdena för att beräkna fram medelbehandlingstid som används i modellen. Behandlingslängden med efterföljande behandling för patienter i Talzenna- respektive icke-platinumbaserad kemoterapi-armen uppgår enligt företagets beräkningar till [--] respektive [--] månader. Längden på efterföljande behandling för patienter i platinumbaserad kemoterapi-armen antas av företaget överensstämma med motsvarande behandlingstid för patienter i icke-platinumbaserad kemoterapi-armen.

**TLV:s diskussion**

[-----]. [-----]. [-----]. Detta resulterar i att modellen har en inbyggd skevhet, vilket betyder att uppskattningen av kostnader för efterföljande behandling omfattas av betydande osäkerhet. Om skevheten renderar i att kostnaderna för efterföljande behandling är överskattade är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår sannolikt underskattad i analysen där Talzenna jämförs med icke-platinumbaserad kemoterapi.

**TLV:s bedömning:** Företagets initiala sätt att beräkna användningen av efterföljande behandling leder till en överskattning av kostnaderna. Med anledning av detta använder TLV i stället den alternativa metoden där behandlingens längden för efterföljande behandlingen är begränsad till [--] respektive [--] månader.

Till följd av att TLV antar att behandling med platinumbaserad kemoterapi resulterar i samma PFS och OS som behandling med Talzenna antar TLV även att behandlingstid med efterföljande behandling i platinumbaserad kemoterapi-armen överensstämmer med motsvarande behandlingstid i Talzenna-armen, det vill säga [--] månader.

[-----] subventioneras ej för behandling av bröstcancer, prövning har ännu inte utförts av TLV. I TLV:s analyser exkluderas därför [-----] ur den efterföljande behandlingen.

Patienter som [-----]  
[-----] av behandling i efterföljande behandlingslinjer.  
Detta betyder att fördelningen av efterföljande behandling som beskrivs i tabell 9 är felaktig för patienter som [-----]. Denna felaktighet är till nackdel för Talzenna-armen [-----]  
[-----]  
[-----].

TLV har uppdaterat kostnaderna för vårdbesök och resursutnyttjande till att gälla för år 2021.

### 2.2.3 Indirekta kostnader

Företaget antar att 22,5 procent av de progressionsfria patienterna är arbetsföra. Samma andel antas i båda armarna. Produktivitetsvinsten beräknas sedan baserat på andelen arbetslösa samt den genomsnittliga lönen i den generella befolkningen i Sverige. Indirekta kostnader inkluderas i företagets grundscenario.

**TLV:s bedömning:** Indirekta kostnader exkluderas ur TLV:s analyser.

## 3 Resultat

---

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att läkemedelskostnaderna för användning av Talzenna minskar jämfört med ansökt pris (AUP).

Företaget presenterar två grundscenarion och skillnaden av dessa består av vilket jämförelsealternativ som tillämpas, antingen icke-platinumbaserad kemoterapi eller platinumbaserad kemoterapi. Analysen gentemot icke-platinumbaserad kemoterapi visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka [-----] kronor. Motsvarande kostnad i analysen gentemot platinumbaserad kemoterapi uppgår till ungefär [-----] kronor. Företagets grundscenarion presenteras i avsnitt 3.1. Utöver sina grundscenarion har företaget även inkommit med känslighetsanalyser, dessa omfattar enbart jämförelser med icke-platinumbaserad kemoterapi och återfinns i avsnitt 3.2. Samtliga av företagets resultat baseras på ansökt AUP.

TLV:s resultat är uppdelat i två delar, scenarioanalyser (avsnitt 3.3) och, känslighetsanalyser (avsnitt 3.4). TLV presenterar scenarioanalyser i stället för grundscenarion till följd av att resultaten omgärdas av alltför hög osäkerhet för att TLV ska kunna fastställa grundscenarion. 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. Resultaten från dessa analyser visar att kostnaderna för behandling med Talzenna inte är rimliga i förhållande till nyttan för hela utvärderade indikationen, trots hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. En majoritet av TLV:s analyser, inklusive känslighetsanalyser, för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi indikerar att kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig i förhållande till nyttan, givet att sidoöverenskommelsen beaktas.

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Jämförelsealternativet utgörs primärt av en korg av icke-platinumbaserade läkemedel, vilka är samma som användes i kontrollarmen i EMBRACA-studien. En jämförelse med platinumbaserade läkemedel görs också.
- Effektdata är hämtad från EMBRACA-studien.
- Platinumbaserad kemoterapi antas ha samma effekt som kontrollarmen i EMBRACA.
- PFS extrapoleras med log-normal fördelning.
- OS extrapoleras med log-normal fördelning i Talzenna-armen och Weibullfördelning i jämförelsearmen.
- Nyttovikter för progressionsfritt tillstånd hämtas från EMBRACA som har mappats från EORTC QLQ C-30 till EQ-5D.
- Nyttovikter för progredierat tillstånd hämtas från litteraturöversikt gjord av företaget.
- Behandlingslängd från EMBRACA för Talzenna och icke-platinumbaserad kemoterapi extrapoleras med log-logistisk fördelning.
- För platinumbaserad kemoterapi antas behandlingslängden vara kortare än för Talzenna, men längre än provarens val av kemoterapi.
- Indirekta kostnader inkluderas.
- Andel som får respektive kemoterapi baseras på [-----]. Behandling med varje efterföljande läkemedel sker från progression till död.

### 3.1.2 Resultatet från företagets grundscenario

Företagets resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling med Talzenna om cirka [-----] kronor när jämförelsealternativet utgörs av icke-platinumbaserad kemoterapi. Utgörs jämförelsealternativet i stället platinumbaserad kemoterapi uppgår motsvarande kostnad till cirka [-----] kronor. Resultaten återfinns i tabell 9. Företagets resultat baseras på ansökt AUP.

**Tabell 9. Resultat från företagets grundscenario, exklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse.**

	Talzenna	Icke-platinumbaserad kemoterapi	Platinumbaserad kemoterapi	Skillnad vs icke-platinumbaserad kemoterapi	Skillnad vs platinumbaserad kemoterapi
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Efterföljande behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Indirekta kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader totalt	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Totala levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, inklusive indirekta kostnader</b>				[-----] kr	[-----] kr

### 3.2 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser visar en förhållandevis liten spridning, se tabell 10. Samtliga resultat baseras på ansökt AUP.

**Tabell 10. Företagets känslighetsanalyser i jämförelsen mot icke-platinumbaserad kemoterapi, exklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse.**

Känslighetsanalyser		Kostnad/QALY
<b>Företagets grundscenario, inklusive indirekta kostnader</b>		[-----] kr
Indirekta kostnader	exkluderas	[-----] kr
Tidshorisont	6 år	[-----] kr
Modellering av OS	Kaplan-Meier	[-----] kr
	Talzennaarmen: log-normal	[-----] kr
	Jämförelsearmarna: Gompertz	[-----] kr
	Weibull	[-----] kr
Modellering av PFS	log-logistisk	[-----] kr
	generaliserad gamma	[-----] kr
Modellering av PFS och TTD	Kaplan-Meier	[-----] kr
	log-normal	[-----] kr
Modellering av OS, PFS och TTD	Kaplan-Meier	[-----] kr
Efterföljande behandling	Enligt EMBRACA i respektive arm	[-----] kr
Hälsorelaterad livskvalitet	0,45 i progression; från NICE utvärdering av Avastin vid metastaserad bröstcancer	[-----] kr
	Vid progressionsfrihet värderad enligt svensk tariff.	[-----] kr
Andel som får respektive provarens val av kemoterapi	Alla i jämförelsearmen får eribulin (högst kostnad)	[-----] kr
	Alla i jämförelsearmen får kapecitabin (lägst kostnad)	[-----] kr

### 3.3 TLV:s scenarioanalyser

#### 3.3.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Följande antaganden är ändrade från företagets grundscenario:

- Ingen skillnad i överlevnad mellan Talzenna, platinumbaserad kemoterapi och icke-platinumbaserad kemoterapi.
- Ingen skillnad i PFS mellan Talzenna och platinumbaserad kemoterapi.
- Nyttovikter även vid progredierat tillstånd hämtas från EMBRACA.
- Behandlingslängd med platinumbaserad kemoterapi skattas i relation till PFS-kurvan för platinumbaserad kemoterapi-armen.
- Efterföljande behandling under begränsad tid.
- Inga indirekta kostnader inkluderas.
- Uppdaterade administreringskostnader och kostnader för vårdbesök och resursutnyttjande till att gälla år 2021.

#### 3.3.2 Resultat från TLV:s scenarioanalyser

Resultaten från TLV:s scenarioanalyser med icke-platinumbaserad kemoterapi som jämförelsealternativ presenteras i tabell 11 och 13. Resultaten från scenarioanalyserna med platinumbaserad kemoterapi presenteras å andra sidan i tabell 12 och 14. Samtliga resultat är baserade på kostnad efter återbäring. Resultaten baserade på ansökt pris (AUP) presenteras i bilaga 2

Skillnaden mellan de olika scenarioanalyserna är vilken nyttovikt som tillämpas för patienter i Talzenna-armen i PFS samt hur länge patienter i icke-platinumbaserad kemoterapi-armen står på efterföljande behandling:

- Scenario 1 – Livskvalitetvikt i PFS för Talzenna-armen lika med 0,75, tid på efterföljande behandling för patienter i icke-platinumbaserad kemoterapi-armen lika med [---] månader (median)
- Scenario 2 – Livskvalitetvikt i PFS för Talzenna-armen lika med 0,75, tid på efterföljande behandling för patienter i icke-platinumbaserad kemoterapi-armen lika med [---] månader (median)
- Scenario 3 - Livskvalitetvikt i PFS för Talzenna-armen lika med 0,73, tid på efterföljande behandling för patienter i icke-platinumbaserad kemoterapi-armen lika med [---] månader (median)
- Scenario 4 - Livskvalitetvikt i PFS för Talzenna-armen lika med 0,73, tid på efterföljande behandling för patienter i icke-platinumbaserad kemoterapi-armen lika med [---] månader (median)

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar i analyserna med icke-platinumbaserad kemoterapi som jämförelsealternativen mellan cirka 240 000 och 1,1 miljon kronor. 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 beräknas av TLV som ett rakt medelvärde mellan de två jämförelserna för respektive scenario. Detta betyder att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för hela utvärderade indikationen varierar mellan cirka 1,4 och 2,5 miljoner kronor.

**Tabell 11. TLV:s scenarioanalyser (scenario 1). Jämförelsealternativ: icke-platinumbaserad kemoterapi. Inklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse.**

	Talzenna	Icke-platinumbaserad kemoterapi	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
<b>Totala behandlingskostnader</b>	[-----] kr	[-----] kr	18 179 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,27	0,71	0,55
Levnadsår (odiskonterade)	2,51	2,51	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	0,08
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			237 942 kr

**Tabell 12. TLV:s scenarioanalyser (scenario 1). Jämförelsealternativ: platinumbaserad kemoterapi. Inklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse.**

	Talzenna	Platinumbaserad kemoterapi	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
<b>Totala behandlingskostnader</b>	[-----] kr	[-----] kr	197 949 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,27	1,27	0,00
Levnadsår (odiskonterade)	2,51	2,51	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	0,08
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			2 608 783 kr

**Tabell 13. TLV:s scenarioanalyser (scenario 2–4). Jämförelsealternativ: icke-platinumbaserad kemoterapi. Inklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse.**

	Scenario 2	Scenario 4	Scenario 5
Skillnad behandlingskostnader	57 947 kr	18 179 kr	57 947 kr
Skillnad kvalitetsjusterade levnadsår	0,08	0,05	0,05
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat</b>	758 467 kr	347 527 kr	1 107 783 kr

**Tabell 14. TLV:s scenarioanalyser (scenario 2–4). Jämförelsealternativ: platinumbaserad kemoterapi. Inklusiv återbäring till följd av sidoöverenskommelse.**

	<b>Scenario 2</b>	<b>Scenario 4</b>	<b>Scenario 5</b>
Skillnad behandlingskostnader	197 949 kr	197 949 kr	197 949 kr
Skillnad kvalitetsjusterade levnadsår	0,08	0,05	0,05
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat	2 608 465 kr	3 821 704 kr	3 821 704 kr

I samtliga scenarion underskrider antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår 0,1 och resultaten är således känsliga för kostnadsförändringar. Om antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår uppgår till exakt 0,1 skulle en kostnadsökning med 100 000 kronor i Talzenna-armen resultera i att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ökar med en miljon kronor.

Utifrån presenterade resultat är kostnaden för behandling med Talzenna inte rimlig i förhållande till nyttan för hela utvärderade indikationen. Däremot skulle kostnaden kunna vara rimlig för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi. För att utröna huruvida kostnaden för behandling med Talzenna faktiskt är rimlig för behandling av dessa patienter kompletteras TLV:s scenarioanalyser med känslighetsanalyser.



### 3.4 TLV:s känslighetsanalyser

Till följd av att TLV inte bedömer att kostnaden är rimlig för hela utvärderade indikationen kommer TLV enbart presentera känslighetsanalyser för den begränsade patientgruppen, det vill säga patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

En majoritet av TLV:s känslighetsanalyser, se tabell 15, indikerar att kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig i förhållande till nyttan för den begränsade patientpopulationen.

En av de mer intressanta känslighetsanalyserna är den där TTD-kurvan extrapoleras med hjälp av en log-logistiskfördelning, i stället för en lognormalfördelning. Anledningen till att denna analys är intressant är att TLV finner båda dessa fördelningar rimliga och extrapolerar TTD i scenarioanalyserna till följd av att den genererar något mer konservativa resultat. Används en log-logistiskfördelning indikerar även scenario 4, vilket är TLV:s mest konservativa scenario, att kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig i förhållande till nyttan.

Ytterligare antagande som får stor effekt på resultatet är att TLV inte räknar på någon överlevnadsvinst för Talzenna. Känslighetsanalyserna visar att även mindre överlevnadsvinster får stor inverkan på resultatet.

**Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser (jämförelsealternativ: icke-platinumbaserad kemoterapi).**

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår
Extrapoleringsfördelning för TTD	Lognormal	Exponential	31 705 – 806 562 kr
		Log-logistisk	47 176 – 829 159 kr
Extrapoleringsfördelning för samtliga kurvor (PFS, OS, TTD)	Lognormal	Exponential	132 043 – 1 007 072 kr
		Log-logistisk	90 173 – 848 735 kr
Överlevnadsvinst för Talzenna	Ingen	Cirka 20 dagar <sup>5</sup>	173 992 – 762 780 kr
		Cirka 40 dagar <sup>6</sup>	142 992 – 672 780 kr
		Cirka 80 dagar <sup>7</sup>	110 601 – 338 834 kr
Kostnader för efterföljande behandling	Baserat på behandlingstid i studien EMBRACA	Minskning 10%	407 048 – 1 278 746 kr
		Minskning 20%	576 154 – 1 449 710 kr
		Ökning 10%	69 836 – 936 819 kr

<sup>5</sup> OS-HR=1,025, Talzenna hazard som nämnare

<sup>6</sup> OS-HR=1,05, Talzenna hazard som nämnare

<sup>7</sup> OS-HR=1,1, Talzenna hazard som nämnare

### 3.4.1 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som mycket hög vilket i huvudsak beror på fyra faktorer:

- Relativ effekt
- Absolut överlevnad
- Livskvalitet för progressionsfria patienter
- Kostnader för efterföljande behandling

Kostnader för efterföljande behandling tillför enbart osäkerhet till analysen av patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi, eftersom det är inom den analysen som patienter i Talzenna-armen och kontrollarmen antas uppbära olika mycket kostnader för efterföljande behandling.

#### *Relativ effekt*

TLV antar att behandling med Talzenna inte generar längre total överlevnad (OS) än behandling med kemoterapi, oavsett om den är platinumbaserad eller ej. Detta resulterar i att antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår, för Talzenna jämfört med kemoterapi, är få till antalet i TLV:s scenarioanalyser (0,05–0,08). Utifrån studieresultaten från EMBRACA är antagandet om ingen överlevnadsvinst rimligt. Samtidigt är det inte omöjligt att Talzenna genererar en mindre överlevnadsvinst jämfört med kemoterapi även om företaget inte lyckats visa detta och enligt TLV:s känslighetsanalyser, där jämförelsealternativet utgörs av icke-platinumbaserad kemoterapi, renderar även en mindre överlevnadsvinst om cirka 20 dagar i att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår sjunker drastiskt.

Ett resultat av TLV:s antaganden kring relativ effekt är att övriga osäkerheters inverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ökar.

#### *Absolut överlevnad*

Absolut överlevnad vid olika tidpunkter kan i modellen styras genom att välja olika extrapoleringsfördelningar. Trots att studiedata från EMBRACA nästintill är fullständiga har val av extrapoleringsfördelning stor inverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, vilket åtminstone delvis framkommer i TLV:s känslighetsanalyser.

#### *Livskvalitet för progressionsfria patienter*

Utifrån underlaget som företaget inkommit anser TLV att det är rimligt att anta att progressionsfria patienter som behandlas med Talzenna har högre livskvalitet än progressionsfria patienter som behandlas med kemoterapi, oavsett om den är platinumbaserad eller ej. TLV bedömer emellertid att skillnaden i livskvalitet skulle kunna vara mindre än 0,06 på årsbasis vilket är vad företaget antagit. I två av TLV:s scenarioanalyser, scenario tre och fyra antas skillnaden i livskvalitet för progressionsfria patienter uppgå till 0,04 i stället för 0,06 och detta resulterar i att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat tydligt ökar. Jämförs exempelvis scenario ett och scenario tre ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med över en miljon kronor för patienter som är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi; enda skillnaden mellan scenario ett och scenario tre är att skillnaden i livskvalitet för progressionsfria patienter är lägre i scenario tre jämfört med scenario ett.

### *Kostnader för efterföljande behandling*

Metoden som används för att uppskatta kostnaderna för efterföljande läkemedelsbehandlingar tar [-----]

-----]  
efterföljande behandling har stor inverkan på resultatet, kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi bidrar denna eventuella felaktighet till betydande osäkerhet.

Även om metoden som används för att uppskatta kostnader för efterföljande behandling inte renderar i några felaktigheter omfattas resultatet ändå av betydande osäkerhet till följd av att hur länge patienter erhåller efterföljande behandling har stor inverkan på resultatet. TLV antar att patienter i Talzenna-armen och platinumbaserad kemoterapi-armen i median står på behandling i [---] månader medan patienter i icke-platinumbaserad kemoterapi-armen antas stå på efterföljande behandlingen i antingen [---] eller [---] månader (median). Denna skillnad om [-----] i median har markant inverkan på resultatet vilket gestaltas av skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelsen med icke-platinumbaserad kemoterapi mellan scenario ett och två, cirka 240 000 respektive 760 000 kronor.

### **3.5 Budgetpåverkan**

Företaget uppskattar antalet patienter per år med medfödd BRCA-muterad bröstcancer till drygt [---] och att samtliga av dessa patienter kommer att identifieras inom några år. Marknadsandelen för Talzenna vid fullskalig försäljning beräknar de till knappt [---] procent. Sammantaget prognostiserar företaget att drygt [---] patienter i den hela populationen kommer att behandlas till ett försäljningsvärde av drygt [---] miljoner kronor, exklusive sidoöverenskommelsen. Vid en begränsning till enbart patienter som inte är lämpliga för platinabaserad kemoterapi uppskattar företaget antalet patienter till [---] per år och ett försäljningsvärde om [---] miljoner kronor per år.

### **3.6 Samlad bedömning av resultaten**

Den hälsoekonomiska analys som företaget har bifogat ärendet baseras delvis på att patienter som är behandlade med Talzenna lever längre än patienter behandlade med kemoterapi. TLV kan inte se att det är ett relevant antagande, eftersom någon statistisk signifikant skillnad i överlevnad inte är visad och att en numerär skillnad mellan överlevnadskurvorna till Talzennas fördel enbart var synbar när det var mycket få patienter vid risk i kemoterapi-armen.

Däremot finns belegg att i den hälsoekonomiska analysen beakta fördelar för Talzenna vad gäller progressionsfri överlevnad gentemot icke platinumbaserad kemoterapi samt hälsorelaterad livskvalitet gentemot både icke platinumbaserad och platinumbaserad kemoterapi.

Avseende kostnader och kostnadsberäkningar finns i huvudsak tre tydliga skiljelinjer mellan företagens och TLV:s analyser:

- TLV uppskattar TTD-kurvan, vilken beskriver hur länge patienter står på behandling samt hur många som behandlas vid respektive tidpunkt, i relation till PFS-kurvan för platinium-armen i modellen i stället för PFS-armen för platinium-armen i TNT-studien [10].
- TLV exkluderar indirekta kostnader ur sina analyser vilka företaget inkluderar.
- TLV använder en annan metod för att beräkna kostnader för efterföljande behandling, jämfört med företaget. Metoden TLV använder är en alternativ metod som företaget inkluderat i modellen och resulterar i att kostnaderna för efterföljande behandling minskar.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att läkemedelskostnaderna för användning av Talzenna minskar jämfört med ansökt pris (AUP).

Till följd av höga osäkerheter presenterar TLV inte grundscenarion utan scenarioanalyser. Parametrarna som skiljer sig åt mellan de olika scenarioanalyserna är progressionsfria patienters livskvalitet och hur länge patienter behandlas med efterföljande behandling. Scenarioanalyserna visar att trots hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är kostnaden för behandling med Talzenna inte rimlig i förhållande till nyttan avseende hela den utvärderade indikationen. Däremot skulle kostnaden kunna vara rimlig för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi. I TLV:s minst konservativa scenarioanalys uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 240 000 kronor medan den mest konservativa scenarioanalysen har en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som uppgår till cirka 1,1 miljoner kronor, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. För att utröna huruvida kostnaden är rimlig för dessa patienter kompletteras scenarioanalyserna med känslighetsanalyser.

En majoritet av TLV:s känslighetsanalyser för den begränsade patientgruppen indikerar att kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig i förhållande till nyttan, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. I känslighetsanalyserna har följande parametrar varierats: extrapoleringsfördelningar, relativ effekt, och kostnader för efterföljande behandling.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig i förhållande till nyttan för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

## 4 Prisnivåer i andra länder

---

### 4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

I tabell 16 följer de uppgifter företaget lämnat in.

**Tabell 16. Internationella priser på Talzenna.**

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

## 5 Regler och praxis

---

### 5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 5.3 Praxis

#### 5.3.1 Exempel på tidigare bifall vid höga kostnader vid svåra sjukdomstillstånd

##### Tagrisso (dnr 1273/2017)

TLV beslutade 2017 att Tagrisso skulle ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av icke-småcellig lungcancer. TLV bedömde att platinumbaserad kemoterapi innehållande premetrexed utgjorde relevant jämförelsealternativ. Svårighetsgraden bedömdes som mycket hög.

Studier visade att Tagrisso hade bättre effekt när det gällde att krympa tumörerna hos patienter med T790M-mutation och bromsa sjukdomsförloppet jämfört med kemoterapi. TLV bedömde emellertid att det fanns osäkerheter kring hur stor behandlingens vinst var efter progression samt hur länge patienter skulle behandlas med Tagrisso.

Landstingen och företaget träffade en sidoöverenskommelse om riskdelning som hanterade osäkerheterna gällande behandlingseffekten. Med hänsyn till riskdelningen i sidoöverenskommelsen bedömdes kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår uppgå till ca 910 000- 960 000 kr. TLV bedömde att kostnaden för Tagrisso var rimlig i förhållande till dess effekt och sjukdomens svårighetsgrad och ledde till 0,58-0,61 ökade kvalitetsjusterade levnadsår.

##### Lynparza (dnr 4034/2014)

Under 2015 beslutade TLV att bevilja subvention för Lynparza, med villkor att företaget skulle inkomma med uppdaterat hälsoekonomiskt underlag till TLV. Lynparza används för behandling av vuxna patienter med recidiverande BRCA-muterad äggstockscancer.

Kostnad per vunnet QALY var i TLV:s grundscenario 964 000 kronor. TLV bedömde att med trovärdiga scenarionalyser, där extrapoleringen av effektdata varierades från TLV:s grundscenario, landade ICER-värdet någonstans mellan 817 000 – 1 225 000 kronor. Alla slutresultat i intervallet var tänkbara. Det breda intervallet var ett uttryck för osäkerheten i extrapoleringen av studieresultat.

Den bästa uppskattningen av kostnad per vunnet QALY av behandling med Lynparza jämfört med ”vänta och se” var cirka 964 000 kronor. En kostnad på 964 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår bedömdes som rimlig med hänsyn tagen till tillståndets svårighetsgrad.

### **5.3.2 Exempel på tidigare avslag vid högsta kostnader vid svåra sjukdomstillstånd**

#### **Xtandi (dnr 2775/2013)**

Under 2014 beslutade TLV att avslå ansökan om subvention för Xtandi. Xtandi används vid behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. En klinisk studie visade en förlängd överlevnad med 4,8 månader i median jämfört med placebo och patienterna visade på en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet och minskad smärta. Osäkerheten om klinisk effekt bedömdes som låg. Med traditionella brittiska värderingarna av hälsotillstånd uppmätta med EQ-5D hamnade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår på åtminstone 1 100 000 kronor och med de nya svenska värderingarna blev kostnaden något lägre. Analysen inkluderade den direkta nyttovinsten av att använda Xtandi. Kostnaden bedömdes inte var rimlig ur ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt helhetsperspektiv.

#### **Zelboraf (dnr 1205/2012)**

Under 2012 avtog TLV företagens ansökan om subvention för Zelboraf. Läkemedlet har indikationen monoterapi hos vuxna patienter med BRAF V600-mutationspositivt icke-resektabelt eller metastaserat melanom. I en jämförande studie visades Zelboraf ha en bättre effekt än dakarbazin vid behandling av BRAF V600-positiva patienter vid icke-resektabelt eller metastaserat melanom. Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Zelboraf jämfört med dakarbazin beräknades vara cirka 1 050 000 kronor och den inkrementella hälsovinsten uppgick till 0,7 kvalitetsjusterade levnadsår. Resultatet var behäftat med påtaglig osäkerhet och utfallet av enskilda variabler hade en mycket stor påverkan på hur kostnadseffektiviteten skulle komma att falla ut i klinisk praxis. Med hänsyn taget till stor osäkerhet kring förväntade hälsovinst och kostnader bedömde TLV att kostnaden var för hög, trots att sjukdomen bedömdes ha en hög svårighetsgrad.

#### **Imbruvica (dnr 2522/2019)**

I mars 2020 avtog TLV företagens ansökan om att Imbruvica vid behandling av cancersjukdomen mantelcellslymfom (MCL) skulle ingå i förmånssystemet. TLV bedömde att det mest relevanta jämförelsealternativet var kemoimmunterapi i form av BR. Vid cytostatikarefraktär MCL bedömde TLV att bortezomib var det mest relevanta jämförelsealternativet. Även BSC bedömdes vara ett möjligt jämförelsealternativ för patienter med cytostatikarefraktär MCL.

TLV bedömde att det baserat på befintligt underlag inte gick att avgöra om Imbruvica hade en effektfördel jämfört med BR eller andra alternativa kemoimmunterapi vid R/R MCL. I TLV:s hälsoekonomiska utvärdering redovisades därför inget grundscenari. Känslighetsanalyser visade emellertid att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår var högre än vad TLV normalt accepterar för en patientpopulation med mycket hög svårighetsgrad.

Avseende subgruppen med cytostatikarefraktära patienter bedömde TLV, baserat på företagens matchade indirekta analys, att Imbruvica var en mer effektiv behandling än bortezomib. I TLV:s grundscenari uppgick kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,028 miljoner kronor för Imbruvica jämfört med bortezomib. Majoriteten av TLV:s känslighetsanalyser visade dock att kostnaden per vunnet QALY kunde vara högre.

### **5.3.3 Begränsad subvention**

Av förarbetena till förmånslagen framgår att det svenska läkemedelsförmånssystemet i huvudsak är produktbaserat. Det innebär att en produkt ska subventioneras om den bedöms som kostnadseffektiv för all sin användning inom den godkända indikationen. Eftersom förmånssystemet utgår ifrån ett produktbaserat förmånssystem måste bedömningar göras på grupp-nivå. TLV har dock om det finns särskilda skäl möjlighet enligt 11 § förmånslagen att besluta om begränsad subvention till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp. I förarbetena till lagen anges som exempel att en avgränsning kan göras till en viss patientgrupp eller till ett visst användningsområde om det t.ex. föreligger stora skillnader i kostnadseffektiviteten mellan olika användningsområden (prop. 2001/02:63 s. 37 ff). En förutsättning för en

sådan begränsning är att den kan utformas så att den får genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv med hänsyn tagen till svårighetsgraden.

Högsta förvaltningsdomstolen konstaterade i RÅ 2008 ref. 85 att för att det ska finnas skäl att avvika från huvudregeln och bevilja begränsad subvention krävs att en sådan begränsning inte medför att syftet med systemet motverkas i alltför hög utsträckning. En begränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar kan inte anses lämplig. Endast om en begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att besluta om begränsad subvention. Efterlevnaden av en begränsning behöver också kunna följas upp för att säkerställa att begränsningen är ändamålsenlig.

TLV har i tidigare beslut som grund för avslag bland annat uttalat ”att begränsningar måste ha förutsättningar för att få genomslag i praktiken och måste kunna avgränsas. Det är dock det sökande företaget som ska visa att förutsättningarna för subvention är uppfyllda, även för en avgränsad patientgrupp”. Om företaget inte kunnat visa varken på patientgruppens storlek, hur den ser ut eller hur den skulle kunna avgränsas har ansökan om subvention avslagits (Neupro dnr 335/2010).



## 6 Sammanvägning

---

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 indicerat för behandling av vuxna med medfödd 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 bedömts vara olämpliga för dessa behandlingar. Patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer ska tidigare ha fått endokrinbaserad behandling, eller ha bedömts som olämpliga för endokrinbaserad behandling.

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 att både platinumbaserad och icke-platinumbaserad cytostatika (som de som ingick i den kliniska studien) är kliniskt relevanta jämförelsealternativ för patienter med Talzennas indikation.

Effekt och säkerhet av talazoparib jämfört med provarens val av kemoterapi (kapecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin) har utvärderats i en öppen, randomiserad, multicenter, fas III-studie, EMBRACA. Studiedata från EMBRACA visar statistiskt signifikant förlängd progressionsfri överlevnad på tre månader i median och förbättrad hälsorelaterad livskvalitet med talazoparib jämfört med provarens val av behandling. Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs avseende total överlevnad mellan talazoparib och provarens val av behandling. Platinumbaserad kemoterapi ingick inte som behandlingsalternativ i EMBRACA.

TLV bedömer att befintligt underlag inte ger tillräckligt stöd för att anta att behandling med Talzenna ger bättre effekt än platinumbaserad kemoterapi hos patienter med BRCA-mutation. TLV antar utifrån befintligt underlag 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 lever längre än patienter behandlade med kemoterapi. TLV kan inte se att det är ett relevant antagande, eftersom någon statistisk signifikant skillnad i överlevnad inte är visad och att en numerär skillnad mellan överlevnadskurvorna till Talzennas fördel enbart var synbar när det var mycket få patienter vid risk i kemoterapiarmen.

Däremot finns belägg att i den hälsoekonomiska analysen beakta fördelar för Talzenna vad gäller progressionsfri överlevnad gentemot icke platinumbaserad kemoterapi samt hälsorelaterad livskvalitet gentemot både icke platinumbaserad och platinumbaserad kemoterapi.

Avseende kostnader och kostnadsberäkningar finns i huvudsak tre tydliga skiljelinjer mellan företagets och TLV:s analyser:

- TLV uppskattar TTD-kurvan, vilken beskriver hur länge patienter står på behandling samt hur många som behandlas vid respektive tidpunkt, i relation till PFS-kurvan för platinum-armen i modellen i stället för PFS-armen för platinum-armen i TNT-studien [10].
- TLV exkluderar indirekta kostnader ur sina analyser vilka företaget inkluderar.
- TLV använder en annan metod för att beräkna kostnader för efterföljande behandling, jämfört med företaget. Metoden TLV använder är en alternativ metod som företaget inkluderat i modellen och resulterar i att kostnaderna för efterföljande behandling minskar.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att läkemedelskostnaderna för användning av Talzenna minskar jämfört med ansökt pris (AUP).

Till följd av höga osäkerheter presenterar TLV inte grundscenarion utan scenarioanalyser. Parametrarna som skiljer sig åt mellan de olika scenarioanalyserna är progressionsfria patienters livskvalitet och hur länge patienter behandlas med efterföljande behandling. Scenarioanalyserna visar att trots hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen är kostnaden för behandling med Talzenna inte rimlig i förhållande till nyttan avseende hela den utvärderade indikationen. Däremot skulle kostnaden kunna vara rimlig för patienter som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi. I TLV:s minst konservativa scenarioanalys uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 240 000 kronor medan den mest konservativa scenarioanalysen har en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som uppgår till cirka 1,1 miljoner kronor, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. För att utröna huruvida kostnaden är rimlig för dessa patienter kompletteras scenarioanalyserna med känslighetsanalyser.

En majoritet av TLV:s känslighetsanalyser för den begränsade patientgruppen indikerar att kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig i förhållande till nyttan, med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. I känslighetsanalyserna har följande parametrar varierats: extrapoleringsfördelningar, relativ effekt, och kostnader för efterföljande behandling.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för behandling med Talzenna är rimlig i förhållande till nyttan för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

## 7 Referenser

---

- [1] FASS.se. (2021-01-27). *Talzenna - Produktresumé*. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20180430000048&docType=6&scrollPosition=317.3553466796875>
- [2] Regionala Cancer Centrum i. Samverkan, "Nationellt vårdprogram Bröstcancer," 2020-10-22 2020.
- [3] F. Cardoso, S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, M. S. Aapro, F. Andre, *et al.*, "5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)," *Ann Oncol*, vol. 31, pp. 1623-1649, Dec 2020.
- [4] J. K. Litton, S. A. Hurvitz, L. A. Mina, H. S. Rugo, K. H. Lee, A. Goncalves, *et al.*, "Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial," *Ann Oncol*, vol. 31, pp. 1526-1535, Nov 2020.
- [5] Statens Legemiddelverk, "Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2018\_129: Talazoparib ved BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Vurdering av innsendt dokumentasjon," [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Talzenna\\_BRCAmutert%20HER2-negativ%20brystkreft\\_2020.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Talzenna_BRCAmutert%20HER2-negativ%20brystkreft_2020.pdf).
- [6] J. Ettl, R. G. W. Quek, K. H. Lee, H. S. Rugo, S. Hurvitz, A. Goncalves, *et al.*, "Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial," *Ann Oncol*, vol. 29, pp. 1939-1947, Sep 1 2018.
- [7] R. Mahtani, A. Niyazov, K. Lewis, J. Pike, A. Rider, B. Arondekar, *et al.*, "Health Status/Utilities in Adult Patients with Germline BRCA1/2 Mutated HER2- Advanced Breast Cancer Treated with PARPi Versus Chemotherapy in a Real-World Setting," poster presented at: *Virtual ISPOR Europe 2020*, 2020 November 16-19..
- [8] EMA, "Talzenna Assessment report H-C-004674-0000: EPAR-Assessment report."
- [9] S. J. Isakoff, E. L. Mayer, L. He, T. A. Traina, L. A. Carey, K. J. Krag, *et al.*, "TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 1902-9, Jun 10 2015.
- [10] A. Tutt, H. Tovey, M. C. U. Cheang, S. Kernaghan, L. Kilburn, P. Gazinska, *et al.*, "Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial," *Nat Med*, vol. 24, pp. 628-637, May 2018.
- [11] R. Quek and J. Mardekian, "Real-world clinical outcomes and treatment patterns among metastatic breast cancer (MBC) patients with germline BRCA mutation (gBRCAmut)," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, pp. e13075-e13075, 2018.
- [12] F. Petrelli and S. Barni, "Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials," *Med Oncol*, vol. 31, p. 776, Jan 2014.
- [13] C. Beauchemin, D. Cooper, M. E. Lapierre, L. Yelle, and J. Lachaine, "Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer," *Onco Targets Ther*, vol. 7, pp. 1101-10, 2014.
- [14] A. Lloyd, B. Nafees, J. Narewska, S. Dewilde, and J. Watkins, "Health state utilities for metastatic breast cancer," *Br J Cancer*, vol. 95, pp. 683-90, Sep 18 2006.
- [15] K. J. Dedes, K. Matter-Walstra, M. Schwenkglenks, B. C. Pestalozzi, D. Fink, P. Brauchli, *et al.*, "Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation," *Eur J Cancer*, vol. 45, pp. 1397-406, May 2009.
- [16] T. Shiroiwa, T. Fukuda, K. Shimosuma, M. Mouri, Y. Hagiwara, H. Doihara, *et al.*, "Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial," *Qual Life Res*, vol. 26, pp. 445-453, Feb 2017.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** 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.

## Bilaga 2 – TLV:s scenarioanalyser exklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse

Tabell 17. TLV:s scenarioanalyser (scenario 1). Jämförelsealternativ: icke-platinumbaserad kemoterapi. Exklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse

	Talzenna	Icke-platinumbaserad kemoterapi	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
			0
Totala behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,27	0,71	0,56
Levnadsår (odiskonterade)	2,51	2,51	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	0,08
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[-----] kr

Tabell 18. TLV:s scenarioanalyser (scenario 1). Jämförelsealternativ: platinumbaserad kemoterapi. Exklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse

	Talzenna	Platinumbaserad kemoterapi	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administreringskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	1,27	1,27	0,00
Levnadsår (odiskonterade)	2,51	2,51	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår	[----]	[----]	0,08
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[-----] kr

Tabell 19. TLV:s scenarioanalyser (scenario 2–4). Jämförelsealternativ: icke-platinumbaserad kemoterapi. Exklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse

	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
Skillnad behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Skillnad kvalitetsjusterade levnadsår	0,08	0,05	0,05
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr

**Tabell 20. TLV:s scenarioanalyser (scenario 2–4). Jämförelsealternativ: platinumbaserad baserad kemoterapi. Exklusive återbäring till följd av sidoöverenskommelse**

	<b>Scenario 2</b>	<b>Scenario 3</b>	<b>Scenario 4</b>
Skillnad behandlingskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Skillnad kvalitetsjusterade levnadsår	0,08	0,05	0,05
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr