

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Talzenna (talazoparib)

Utvärderad indikation

Talzenna är indicerat i kombination med enzalutamid för behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) med *BRCA1/2*-mutation, där kemoterapi inte är ett lämpligt alternativ.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras i kombination med enzalutamid för patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) med *BRCA1/2*-mutation, där kemoterapi inte är ett lämpligt alternativ.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Talzenna (<i>talazoparib</i>), hård kapsel, ATC-kod: L01XK04
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med <i>BRCA1/2</i> - muterad, metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) där kemoterapi inte är ett lämpligt alternativ. Cirka 3 000 män behandlas för mCRPC varje år, varav 10-15 procent har <i>BRCA1/2</i> -mutation.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----] år 2028 vid fastställt AUP.
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	18 juni 2024

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Talzenna Kapslar	0,1 mg	30	5 759,93	5 952,18
Talzenna Kapslar	0,25 mg	30	14 399,82	14 808,07

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Adele Alchahin (medicinsk utredare), Oskar Hellquist (hälsoekonom) och Per Claesson (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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	Eftersom svårighetsgraden för sjukdomen inte kommer att ha betydelse för beslutet, i och med att den hälsoekonomiska bedömningen utgörs av en kostnadsjämförelse, gör TLV ingen bedömning av denna.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon är ett relevant jämförelsealternativ. Val av jämförelsealternativ baseras på TLV:s senaste beslut (dnr 1518/2023).
Relativ effekt och säkerhet	<p>Effekt och säkerhet av talazoparib i kombination med enzalutamid hos mCRPC-patienter med <i>BRCA</i>-mutation (<i>BRCAm</i>) har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie, TALAPRO-2. Studien visar en statistiskt signifikant längre progressionsfri överlevnad och en trend mot längre överlevnad för mCRPC patienter med <i>BRCAm</i> som behandlas med talazoparib i kombination med enzalutamid, jämfört med placebo i kombination med enzalutamid.</p> <p>Eftersom det saknas direkt jämförande studier mellan talazoparib i kombination med enzalutamid och relevant jämförelsealternativ har företaget kommit in med indirekta jämförelser. Företagets indirekta jämförelse påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt när talazoparib i kombination med enzalutamid jämförs med olaparib i kombination med abirateron och prednisolon för mCRPC patienter med <i>BRCAm</i>. TLV bedömer sammantaget att behandlingseffekten av talazoparib i kombination med enzalutamid vid behandling av mCRPC patienter med <i>BRCAm</i> är jämförbar med olaparib i kombination med abirateron och prednisolon avseende rPFS och OS. Dock är den relativa effekten behäftad med viss osäkerhet eftersom den inte baseras på direkt jämförande studier.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Kostnadsjämförelse.
Viktigaste kostnaderna	<p>Läkemedelskostnader.</p> <p>Både Talzenna och Xtandi omfattas av sekretessbelagda avtal (sidoöverenskommelser). Uppgifter om Talzennas sidoöverenskommelse är inkluderade i kostnadsjämförelsen. Uppgifter om Xtandis sidoöverenskommelse har inte tillförts detta ärende, då den inte är avgörande för TLV:s förslag till beslut.</p>
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Med beaktande av befintlig sidoöverenskommelse för Talzenna visar TLV:s kostnadsjämförelse att kostnaden för Talzenna i kombination med Xtandi är lägre än kostnaden för Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m (förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan föreslås därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras i kombination med enzalutamid för patienter med <i>BRCA1/2</i> -muterad, metastaserad kastrationsresistent prostatacancer där kemoterapi inte är ett lämpligt alternativ. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Prostatacancer	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	7
7	Hälsoekonomi	11
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	11
7.2	Kostnader	11
7.2.1	Dosering	11
7.2.2	Kostnad för läkemedlet	11
7.2.3	Vårdkostnader och resursutnyttjande	12
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	13
8.1	Företagets kostnadsjämförelse	13
8.1.1	Antaganden i företagets kostnadsjämförelse	13
8.1.2	Resultatet i företagets kostnadsjämförelse	13
8.2	TLV:s kostnadsjämförelse	13
8.2.1	Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse.....	13
8.3	Samlad bedömning av resultaten	14
9	Regler och praxis.....	15
9.1	Den etiska plattformen	15
9.2	Författningstext m.m.	15
10	Referenser.....	16
	Bilagor	17
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	17

1 Företagets ansökan

Talzenna ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för behandling av bröstcancer (dnr 3108/2020). TLV beslutade vid det tillfället att Talzenna endast ska subventioneras för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

Företaget ansöker nu (dnr 4221/2023) om en utökad subvention för en begränsad patientgrupp. Denna ansökan avser Talzenna i kombination med enzalutamid för behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) för vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerat.

2 Prostatacancer

Nedanstående sammanfattning utgår till största delen från det nationella vårdprogrammet för prostatacancer (2023-12-05, version 8.1).

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige med omkring 10 000 nya fall per år[1-3]. Prostatacancer är starkt åldersberoende. Sjukdomen förekommer sällan före 50 och nästan aldrig före 40 års ålder[3]. År 2021 levde ca 125 000 män med diagnostiserad prostatacancer i Sverige. Ökningen beror dels på att det finns allt fler äldre män i befolkningen, dels på att män diagnostiseras i ett tidigare skede idag än tidigare samt att män med avancerad prostatacancer lever längre tack vare bättre behandling[3].

Prostatacancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken bland män i Sverige. Omkring fem procent av svenska män avlider av prostatacancer[3]. Hälften av dem som avlider av prostatacancer är över 82 år; tre fjärdedelar är över 75 år. Överlevnaden för prostatacancer när den är lokaliserad är cirka 85 procent, men prognosen försämras kraftigt när cancer sprider sig utanför prostatan och utvecklar metastaser. Femårsöverlevnaden vid spridd cancer är runt 31 procent[4]. Omkring 10 till 20 procent av patienterna med prostatacancer utvecklar kastrationsresistent sjukdom, vilket är ett avancerat stadium för vilken hormonell behandling inte är effektiv (kastrationsresistent). Kastrationsresistent prostatacancer är obotlig. Mediaöverlevnad för män med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) är runt 18 månader[4]. I en svensk studie, publicerad i tidskriften *Scand J Urol*, (ref) rapporterades dock en kortare överlevnad än så. Medianöverlevnaden i studien var 13 månader bland män med mCRPC[5].

Ärftligheten är en stark riskfaktor för prostatacancer. En av de två gener som har klinisk betydelse vid prostatacancer är *BRCA1*. Mutation i genen *BRCA1* ger måttligt förhöjd risk för prostatacancer medan mutation i *BRCA2* medför cirka tre gångers förhöjd risk för prostatacancer. Vid mutation i *BRCA2* uppträder cancer ofta i låg ålder, är lågt differentierad och sprider sig snabbt. Män med mutation i *BRCA2* har betydande risk för att bland annat drabbas av prostatacancer redan i 50-årsåldern, utveckla metastaser av prostatacancer samt kastrationsresistent prostatacancer med särskilt dålig prognos. Mutationer i *BRCA2* förekommer hos omkring fem procent av män i sextioårsåldern med spridd prostatacancer. Bland yngre patienter är förekomsten högre. I studier uppskattas att 10–15 procent av patienterna med mCRPC uppvisar *BRCAm*[3].

¹ BRCA: Breast Cancer gene = bröstcancer gen, BRCA 1 och 2 är gener som kodar för tumörsuppressorproteiner som är delaktiga i effektiv reparation av dubbelsträngsbrott i DNA. Mutationer i dessa gener ökar risken för bland andra bröst- och äggstockscancer

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan talazoparib i kombination med enzalutamid och relevant jämförelsealternativ baserar TLV sin hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse/prisjämförelse. Eftersom svårighetsgraden för sjukdomen därmed inte kommer att ha betydelse för beslutet gör TLV ingen bedömning av denna.

3 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Talzenna är talazoparib. Talzenna fick centralt marknadsgodkännande den 20 juni 2019. Den uppdaterade indikationen som ansökan avser erhöll marknadsgodkännande den 5 januari 2024.

3.1 Indikation

Godkända indikationer för Talzenna enligt produktresumén:

Bröstcancer:

Talzenna är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med medfödd *BRCA1/2*-mutation som har *HER2*-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienterna ska tidigare ha behandlats med en antracyclin och/eller en taxan som (neo)adjutant 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.

Prostatacancer:

Talzenna är indicerat i kombination med enzalutamid för behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) för vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerat.

3.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Talzenna, talazoparib, hämmar PARP-zymer (Poly (ADP-ribose) polymerase), PARP1 och PARP2. PARP-enzymerna är involverade i signalvägarna för respons på cellulära DNA-skador som DNA-reparation, gentranskription och celledöd. När PARP-enzymerna hämmas blockeras effektiv reparation av DNA-skador i cancercellerna, vilket leder till ökad instabilitet i genomet. Efter ett antal celldelningar blir genomets instabilitet så stor att cancercellen dör.

Enzalutamid verkar genom att blockera androgenreceptorer (ex testosteronreceptorer) samt hämmar vandring av dessa in till cellkärnan och bindning till DNA[6]. Detta resulterar i att androgensyntes (bildning av testosteron) hämmas och därmed även androgenpåverkan, och sammantaget en långsammare tillväxt av cancer.

3.3 Dosering/administrering

För mCRPC är rekommenderad dos 0,5 mg talazoparib i kombination med 160 mg enzalutamid en gång dagligen. Patienterna ska behandlas fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Kapsel med styrkan 0,1 mg är avsedd för dosjusteringar och är inte utbytbar mot andra styrkor.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående behandlingsrekommendationer baseras på det nationella vårdprogrammet för prostatacancer (2023-12-05, version 8.1). Delar av underlaget är återgivet i sin helhet och i vissa fall ordagrant[3].

Kastrationsbehandling (medicinsk eller kirurgisk) utgör grunden för farmakologisk behandling vid mCRPC.

Män med mCRPC i gott allmäntillstånd (ECOG²0–1) bör erbjudas första linjens behandling antingen med docetaxel, enzalutamid eller abirateron med prednisolon. Män med nedsatt allmäntillstånd (ECOG 2) bör erbjudas sådan behandling om nedsättningen i allmäntillståndet bedöms bero på prostatacancer. Val av behandling beror bland annat på om någon av dessa behandlingar har givits i ett tidigare skede. Omkring en tredjedel av patienterna har primär behandlingsresistens mot abirateron och enzalutamid.

Andra och tredje linjens behandling beror bland annat på vilket preparat som använts i första linjen. Aktuella preparat är docetaxel, abirateron, enzalutamid, kabazitaxel (endast om docetaxel tidigare givits) och radium-223 (i andra linjen enbart om cytostatika inte har kunnat eller inte kan användas). Behandling med abirateron och prednisolon efter progress på enzalutamid och tvärtom rekommenderas inte på grund av brist på klinisk evidens.

Effekten av behandling i andra och tredje linjen är i regel sämre och kortvarigare. Det beror både på att fler cancerkloner blir behandlingsresistenta och att patienternas allmäntillstånd försämras av sjukdom och behandlingsbiverkningar.

5 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om en begränsad subvention för Talzenna i kombination med Xtandi (enzalutamid) för behandling av patienter med mCRPC som har *BRC*A_m, för vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerat. Företaget anger att Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon är relevant jämförelsealternativ till Talzenna i kombination med Xtandi. Företaget motiverar sitt val av jämförelsealternativ baserat på TLV:s tidigare beslut (dnr 1518/2023) där Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon beviljades subvention för samma patientpopulation som denna ansökan avser. Vidare motiverar företaget valet av relevant jämförelsealternativ med att Talzenna i kombination med Xtandi, och Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon har samma verkningsmekanism och är avsedda för samma patientpopulation, då både Talzenna och Lynparza är godkända för samma indikation.

TLV:s diskussion

TLV bedömer - i enlighet med företagets förslag - att Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon är ett relevant jämförelsealternativ till Talzenna. TLV baserar valet av jämförelsealternativ på TLV:s senaste beslut (dnr 1518/2023) avseende Lynparza.

TLV har tidigare bedömt att Xtandi (dnr 4852/2014) och abirateron (dnr 4774/2014) har jämförbar effekt.

² ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Lynparza i kombination med abirateron och prednison är ett relevant jämförelsealternativ. Val av jämförelsealternativ baseras på TLV:s senaste beslut (dnr 1518/2023).

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännandet för talazoparib i kombination med enzalutamid för behandling av patienter med mCRPC som inte är aktuella för kemoterapi baseras på fas III-studien TALAPRO-2 (NCT03395197) med stöd från fas II-studien TALOPRO-1 (NCT03148795). Det kliniska underlaget i aktuell ansökan för Talzenna vid behandling av patienter med mCRPC med *BRCA1/2* mutation baseras på resultat från TALOPRO-2[7]. Studien presenterar resultat som följts upp fram till 16 augusti 2022. I företagens underlag presenteras ytterligare data med uppföljning av patienter fram till en senare databrytpunkt, 3 oktober 2022. Företaget redovisar resultat för det primära effektmåttet, radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS) och den totala överlevnaden (OS).

Tabell 1 Sammanfattning över aktuell studie

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall för patienter med HRR genförändring och <i>BRCAm</i>
TALAPRO-2[7] NCT03395197	<p>Randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebo-kontrollerad fas III-studie.</p> <p>Patienterna randomiserades 1:1 till att få 0,5mg talazoparib + 160mg enzalutamid eller placebo + 160mg enzalutamid</p> <p>Kohort 1: Randomisering oberoende av HRR genförändring Kohort 2: randomisering av patienter med HRR genförändring.</p>	Placebo + enzalutamid	<p>Patienter med mCRPC som har HRR genförändring med <i>BRCA</i>-mutation (kohort 1, databrytpunkt 16 augusti 2022) n= 59</p> <p>Talazoparib+enzalutamid, n=27</p> <p>placebo + enzalutamid, n= 32</p> <p>Kohort 2 (databrytpunkt 3 oktober 2022):</p> <p>Talazoparib+enzalutamid, n= [--]</p> <p>Placebo+enzalutamid, n= [--]</p>	<p>rPFS <i>BRCAm</i> (kohort 1) 0,23 (95% KI (0,20-0,53);, $p=0,0002$)</p> <p>Subgruppsanalys (<i>BRCAm</i>) från kohort 2, databrytpunkt 3 oktober 2022</p> <p>rPFS (BICR, <i>BRCAm</i>): HR: [-----], 95% KI [-----], [-----]</p> <p>OS, <i>BRCAm</i>: HR: [----], 95% KI [-----], $p= [-----]$</p>

Förkortningar: HRR: homolog recombinant reparation; n= antal; KI:konfidensintervall; HR: hasardkvot; rPFS: radiologisk progressionsfri överlevnad.

Metod

I TALAPRO-2 utvärderades effekt och säkerhet av talazoparib i kombination med enzalutamid jämfört med placebo i kombination med enzalutamid hos patienter med mCRPC. Studien är uppdelad i två delar. Del ett är en öppen och icke-randomiserad studie med syfte att utvärdera säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik och dosbestämning.

Del två är en klinisk fas III-studie som inkluderar två kohorter. I kohort 1 har man randomiserat 805 patienter oberoende av *HRR*³-status. Patienter randomiserades 1:1 till att få

³ HRR: homologous recombinational repair: homolog recombinant reparation är en alternativ process för reparation av DNA i vilken *BRCA1* och *BRCA2* är en del av.

talazoparib i kombination med enzalutmid (n= 402) och placebo i kombination med enzalutamid (n= 403). Av det totala antalet patienter hade 169 en påvisad genförändring av *HRR* (vilket inkluderar *BRCA1* och *BRCA2*). Den publicerade studien som är sammanfattad i tabell 1 är begränsad till databrytpunkten 16 augusti 2022 och är därmed baserad på data från kohort 1. I kohort 2 randomiserades enbart mCRPC patienter med *HRR*-genförändring. De 169 patienterna från kohort 1 kombinerades sedan med de 230 patienterna som ingick i kohort 2. Totalt var det 155 patienter som hade en *BRCAm* och analyserades vid databrytpunkten från den 3 oktober 2022.

Det primära effektmåttet i den kliniska fas-III studien var rPFS bedömd av en blindad oberoende central utvärdering, BICR⁴. rPFS i studien definierades som tid till sjukdomsprogression efter start av behandling. Några av de sekundära effektmåtten var total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR), tid till PSA respons, tid till cytotoxiskt kemoterapi och tid till progression eller död vid första efterföljande cancerterapi.

Patienter som inkluderades i studien var män med asymtomatisk eller mild symtomatisk mCRPC med ingen påbörjad systemisk behandling efter mCRPC diagnos. Samtliga patienter i TALAPRO-2 studien var tvungna att uppvisa en performance status (PS) i ECOG ≤ 1 vid screening och en förväntad livslängd som är ≥ 12 månader utvärderat av forskargruppen.

Resultat

Medelåldern för patienterna som ingick i studien TALAPRO-2 var 71 år. En tredjedel hade gleasons score under åtta, och två tredjedelar av patienterna hade gleasons score på åtta eller högre. I kombinationsgruppen hade 64 procent av patienterna ECOG status 0 och 36 procent hade ECOG status 1. I placebogruppen var motsvarande skalor 67 respektive 33 procent.

Resultaten för mCRPC patienter med *BRCAm* sammanfattas i tabell 1 för kohort 1 och kohort 2.

Resultaten i den pivotala studien TALAPRO-2 baseras på databrytpunkten 16 augusti 2022. Median uppföljningstid för rPFS för samtliga patienter i talazoparib-gruppen var 24,9 månader (IQR 21,9-30,2) och 24,6 månader (IQR 14,4-30,2) i placebogruppen. Behandling med talazoparib i kombination med enzalutamid resulterade i 37 procent lägre risk för rPFS eller död jämfört med placebo i kombination med enzalutamid (hasardkvot [HR] 0,63; 95% KI 0,51-0,78; $p < 0,0001$). Median för rPFS var inte uppnådd (95% KI 27,5 månader- ej uppnådd) i talazoparibgruppen och var 21,9 månader (16,6-25,1) i placebogruppen.

Från kohort 1 där man randomiserat oberoende av *HRR*-genförändring var det 27 patienter (7 procent) med påvisad *BRCAm* i talazoparibbehandlade gruppen och 32 patienter (8 procent) i placebogruppen. Subgruppsanalyserna visade att patienter med *BRCAm* hade 77 procent lägre risk för rPFS eller död (HR 0,23; 95% KI 0,10-0,53; $p = 0,0002$) i talazoparibgruppen jämfört med placebogruppen.

Total överlevnadsdata var omogen vid databrytpunkten från den 16 augusti 2022; 123 av 402 (31%) patienter i talazoparibgruppen och 129 av 403 (32%) i placebogruppen hade avlidit vid databrytpunkten, HR för död var 0,89 (95 % KI 0,69-1,14; $p = 0,35$) till fördel för talazoparib i kombination med enzalutamid.

Vid databrytpunkten från den 3 oktober 2022 redovisar företaget för mCRPC patienter med *BRCAm* en [----] procent [-----] risk för rPFS (HR: [-----], 95% KI [-----], p [-----]) i talazoparib-gruppen i jämförelse med placebo (figur 1).

⁴ BICR: blinded independent central review

Figur 1: Kaplan-Meier kurva av BICR rPFS för patienter med BRCAm (kohort 2)

Figur 1 sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Totalöverlevnadsdata var fortsatt omogna men visar en trend mot en [-----] total överlevnad i talazoparib-gruppen i jämförelse med placebo (HR: [----], 95% KI [-----], *p* [-----]) (figur 2).

Figur 2: Kaplan-Meier kurvan av OS för patienter med BRCAm

Figur 2 sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Övriga viktiga effektmått var PSA (prostate specific antigen) respons, vilket är en indikator som kan visa sjukdomsprogression. Behandling med talazoparib i kombination med enzalutamid [-----] tiden till PSA-progression [-----] (HR [----]; 95% KI [-----]; *p* [-----]) jämfört med placebo.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterades i studien i talazoparibgruppen ($\geq 30\%$ av patienterna) var anemi, neutropeni och trötthet. Den vanligaste grad 3-4 biverkningen ($\geq 10\%$ av patienterna) var anemi (185 av 398, 46%) och neutropeni (73 av 398, 18%) i talazoparibgruppen. För att säkerställa dosering av talazoparib på individnivå tillät inte protokollet dosjusteringar av talazoparib eller placebo förrän anemi var av grad 3 eller högre. Vid baslinjen hade patienter i talazoparibgruppen grad 1-2 anemi (195 av 398, 49%). Under protokollbehandlingen hade 185 patienter (46%) i talazoparibgruppen utvecklat grad 3-4 anemi efter en median av 3,3 månaders uppföljning där de genomgick dosreduktion av talazoparib efter protokoll. Bara 33 patienter (8%) i talazoparibgruppen avbröt behandling med talazoparib på grund av anemi.

Enligt EMA är säkerhetsprofilen av talazoparib konsekvent med tidigare data från talazoparib i monoterapi. Kombinationen med enzalutamid avsedd att behandla en äldre patientpopulation hade en högre insidens av anemi. Inga nya tillkomna biverkningar av talazoparib och enzalutamid tillkom än det som redan är känt för respektive läkemedel.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Företaget har utvärderat effekten av talazoparib i kombination med enzalutamid, jämfört med olaparib i kombination med abirateron (PROpel), niraparib i kombination med abirateron (MAGNITUDE), abirateron (COU-AA-302) och docetaxel (TAX-327) genom matchade justerade indirekta jämförelser (matched adjusted indirect comparison,). I aktuell utvärdering är jämförelsen mellan talazoparib i kombination med enzalutamid (TALAPRO-2) och olaparib i kombination med abirateron och prednisolon (PROpel) i fokus.

TALAPRO-2 är sammanfattad ovan i tabell 1. Studien PROpel är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie som utvärderar effekt, säkerhet och tolerabilitet av olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon jämfört mot placebo i kombination med abirateron och prednison/prednisolon hos vuxna män med tidigare obehandlad mCRPC[8].

Patienter som inkluderades i PROpel-studien var män 18 år eller äldre som inte tidigare behandlats med kemoterapi, nya hormonella läkemedel (NHA) eller annan systemisk behandling för mCRPC. Behandling med NHA var tillåten om behandling skedde minst 12 månader innan inklusion i studien. Patienter som behandlats med docetaxel neoadjuvant/adjuvant för lokaliserad metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) inkluderades i studien. Patienterna som inkluderades i studien skulle också ha bekräftad prostatacancer med minst en bekräftad skelettmetastas, ECOG PS 0–1, en förväntad återstående livslängd på minst 6 månader samt adekvat organfunktion och hematologisk (benmärgs-) funktion. Deltagande i studien var oberoende av mutationsstatus på HRR.

Patienterna som ingick i studien testades efter randomiseringen för *BRCAM* för att explorativa post-hoc subgruppsanalyser skulle kunna genomföras. Testningen var fördefinierad och gjordes på blod och tumörvävnad före studiens primära dataanalys.

Utfallet från PROpel-studien för patienter med *BRCAM* visade en längre rPFS för olaparib i kombination med abirateron jämfört med abirateron (HR 0,23; 95% KI 0,12-0,40). Median rPFS var ej uppnådd, 38,5 månader (95% KI 23,7 – ej uppnådd) för olaparib i kombination

med abirateron jämfört med abirateron på 8,4 månader (95% KI 5,5-14,8). Median för total överlevnad var inte uppnådd för olaparib i kombination med abirateron. För jämförelselalternativet abirateron var median för total överlevnad 23,0 månader (95% KI 17,8–34,2. HR 0,29, 95% KI 0,14-0,56).

Metod

MAIC genomfördes genom en systematisk litteraturoversikt av kliniska studier mellan 9 september 2021 och 3 oktober 2022. Jämförelsestudierna ansågs var tillräckligt lika, men på grund av begränsad rapportering av baslinjekaraktärer i de olika studierna var det begränsat att ta hänsyn till heterogenitet mellan studierna. Företaget använde individuella patientdata (IPD) från TALAPRO-2 och publicerade data från de jämförande studierna. Nyckelvariabler rankades för att matcha TALAPRO-2 studiens variabler. Eftersom studierna inte hade gemensamma jämförelsealternativ genomfördes en icke-förankrad MAIC, vilket kräver justering för att balansera alla prognostiska faktorer och variabler som påverkar utfallet samt behandlingseffekten av utfallet. Rankning av nyckelvariabler matchades till TALAPRO-2 studien. En blindad oberoende central utvärderare (BICR) utvärderade rPFS.

Resultat

När rPFS och OS jämfördes inom subgrupperna med *BRCa*m mellan TALAPRO-2 (kohort2) och PROpel påvisades [-----] mellan behandlingskombinationerna (se tabell 2). HR under 1 indikerar förbättrat utfall för talazoparib i kombination med enzalutamid jämfört med olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon.

Tabell 2 sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Talazoparib i kombination med enzalutamid visade en förlängd radiografisk progressionsfri överlevnad jämfört med olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon, dock var resultatet inte statistiskt signifikanta (figur 3).

Figur 3 sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

För den totala överlevnaden av *BRCAm* subgruppen visade olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon en [-----] överlevnad jämfört med talazoparib i kombination med enzalutamid, dock var denna effektskillnad inte statistiskt signifikant (figur 4).

Figur 4 sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

Företaget har ansökt om en begränsad subvention för patienter med mCRPC som har *BRCAm*. I fas III-studien TALOPRO-2 jämförs effekten av talazoparib i kombination med enzalutamid med effekten av enzalutamid och placebo. Studien designades med avsikt att undersöka effekt i en kohort oberoende av *HRR*-mutation och i en kohort där man randomiserade in mCRPC-patienter med *HRR*-mutationer. I sitt underlag redovisar företaget en effektfördel för kombinationen talazoparib i kombination med enzalutamid med en statistiskt signifikant förlängd radiografisk progressionsfri överlevnad hos mCRPC patienter med *BRCAm*. Data för total överlevnad hos mCRPC patienter med *BRCAm* visar en längre överlevnad med talazoparib jämfört med placebo. Dock var data fortsatt omogen vid den senaste databrytpunkten. Enligt EMA anses resultaten kliniskt relevanta, dock behöver företaget följa upp rPFS och OS data. Dessa förväntas redovisas i november 2024. Syftet med uppföljningsstudien efter marknads-godkännande är att karaktärisera långtidseffekten av talazoparib i kombination med enzalutamid för mCRPC patienter för vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerat.

Eftersom direkt jämförande studier mellan talazoparib och olaparib inte finns tillgängliga, redovisar företaget en indirekt jämförelse i form av en MAIC. De ingående studierna av intresse för denna utredning, TALAPRO-2 och PROpel, har liknande studiekaraktär med avseende på antal patienter, primära effektmått, dokumentation av metastaserad sjukdom och poäng på gleasonskalan samt att patienterna i båda studierna var behandlingsnaiva. Studien TALAPRO-2 skiljer sig från PROpel i antalet *BRCAm* som ingår i studien, samt att man i TALAPRO-2 har randomiserat in patienter till respektive behandlingsarm oberoende av *HRR* mutation (kohort 1) och baserat på *HRR* mutation (kohort 2). Sammanlagt ingick [---] patienter med *BRCAm* i TALAPRO-2 studien som randomiserades in i respektive behandlingsarm. I studien PROpel var det totalt 85 patienter med *BRCAm*. En större patientgrupp bidrar med högre säkerhet i resultaten. Dock kan även en stor skillnad i antalet patienter i de jämförande grupperna bidra med osäkerhet i resultaten.

Resultaten i sin helhet visar ingen signifikant skillnad mellan behandlingskombinationerna talazoparib i kombination med enzalutamid jämfört med olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon hos mCRPC patienter med *BRCAm*.

Indirekta studier är kända för att vara behäftade med viss osäkerhet eftersom de inte är direkt jämförande studier. I en oförankrad MAIC-analys korrigeras faktorer som kan påverka behandlingseffekten och prognostiska faktorer. Det kan leda till att skillnader i utfallsdefinitioner bidrar med systematiska fel. Ansökan i sin helhet baseras på en klinisk studie med god kvalitet, design och överförbarhet till den avsedda patientgruppen. Företagets primära effektmått som påvisas var rPFS där en statistisk signifikant förlängd progressionsfriöverlevnad påvisas i talazoparib-gruppen jämfört med placebo-gruppen. Effektmåttet total överlevnad var ett sekundärt effektmått och var motiverat att följas upp av EMA. Sammantaget bedöms osäkerheten, tillsammans med underlag från den indirekta jämförelsen, vara medelhög till hög.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att den relativa effekten av talazoparib i kombination med enzalutamid kan antas vara jämförbar med jämförelsealternativet olaparib i kombination med abirateron och prednisolon för mCRPC patienter med *BRCAm*.

Säkerhetsprofilen för talazoparib i kombination med enzalutamid har inga nya förekommande biverkningar jämfört med vad som är känt för respektive läkemedel var för sig. EMA konkluderade att kombinationen bidrar till en högre insidens av anemi bland den äldre mCRPC population som behandlas. EMA noterade även en högre frekvens av venös embolism och trombotiska event (0,8-1%). Detta är en biverkan som är känd för PARP-hämmare och har rapporterats för andra PARP-hämmare som är godkända att behandla avancerad prostata cancer i kombination med abirateron, exempelvis olaparib. TLV bedömer att det inte finns tydliga evidens för att säkerhetsprofilen för talazoparib i kombination med enzalutamid skiljer sig från säkerhetsprofilen för jämförelsealternativet olaparib i kombination med abirateron och prednisolon. TLV betraktar därför säkerhetsprofilerna som jämförbara.

TLV:s bedömning:

Företagets kliniska studie visar statistiskt signifikant förlängd radiografisk progressionsfri överlevnad och en längre överlevnad för mCRPC patienter med *BRCAm* som behandlas med talazoparib i kombination med enzalutamid. Företagets indirekta jämförelse påvisar ingen statistisk signifikant skillnad när behandlingskombinationen talazoparib i kombination med enzalutamid jämförs med olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon för mCRPC patienter med *BRCAm*. TLV bedömer sammantaget att den relativa effekten av talazoparib i kombination med enzalutamid vid behandling av mCRPC patienter med *BRCAm* kan antas vara jämförbar med olaparib i kombination med abirateron och prednison/prednisolon avseende rPFS och OS. Dock är bedömningen behäftad med medelhög till hög osäkerhet eftersom den inte baseras på direkt jämförande studier.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Talzenna i kombination med Xtandi och Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon. I analysen inkluderas endast läkemedelskostnader. Resterande kostnader för behandlingarna antas vara desamma.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV bedömer att Talzenna i kombination med Xtandi har jämförbar effekt med Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon baseras även TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Talzenna + Xtandi

Rekommenderad dos av Talzenna för behandling av mCRPC är 0,5 mg dagligen[9]. Vid vissa biverkningar kan läkare minska dosen eller avbryta behandlingen[10]. Dosen kan minskas till 0,35 mg, 0,25 mg eller 0,1 mg dagligen. Den rekommenderade dagliga dosen av Xtandi är 160 mg[9]. Behandlingen ska fortgå fram till progression eller oacceptabel toxicitet.

Lynparza + abirateron + prednisolon

Rekommenderad dos av Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon för behandling av mCRPC är 600 mg dagligen. Detta delas upp på två doser à 300 mg per dag[9]. Läkare kan ordinera en annan dos vid vissa biverkningar, om patienten har problem med njurar eller om patienten tar vissa andra läkemedel[11]. Den rekommenderade dagliga dosen av abirateron är 1000 mg, motsvarande två tabletter om 500 mg. Den rekommenderade dagliga dosen av prednisolon är 10 mg, vilket delas upp i två doser à 5 mg per dag. Behandlingen ska fortgå fram till progression eller oacceptabel toxicitet.

7.2.2 Kostnad för läkemedlet

I tabell 3 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagets kostnadsjämförelse. Samtliga priser är hämtade från TLV:s prisdatabas.

Tabell 3 Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Talzenna	Kapsel, hård	0,1 mg	30 st	5 952,18 kr
		0,25 mg	30 st	14 808,07 kr
Xtandi	Filmdragerad tablett	40 mg	112 st	25 673,25 kr
Lynparza	Filmdragerad tablett	100 mg	56 st	23 989,50 kr
		150 mg	56 st	23 989,50 kr
Abirateron	Filmdragerad tablett	500 mg	56 st	891,25 kr
Prednisolon	Tablett	5 mg	100 st	120,16 kr

Talzenna omfattas av ett sekretessbelagt avtal (sidoöverenskommelse). Detta innebär att den reella kostnaden för läkemedlet är lägre än vad som redovisas i tabell 3. Uppgifter om Talzennas sidoöverenskommelse är inkluderade i företagets kostnadsjämförelse.

Företaget har redovisat kostnaderna per behandlingsalternativ per 30 dagar. Dessa återfinns sammanställda i tabell 4. Första kolumnen redovisar läkemedelskostnaderna vid rekommenderad dos enligt respektive produktresumé. Andra kolumnen redovisar motsvarande kostnader med hänsyn tagen till den relativa dosintensitet som uppmättes för Talzenna i TALAPRO-

2 och den relativa dosintensitet som antogs av TLV i tidigare utredning av Lynparza (dnr 1518/2023). Relativ dosintensitet för Talzenna i TALAPRO-2 uppgick till [-----] procent av den rekommenderade dagliga dosen. Relativ dosintensitet för Lynparza antas av företaget uppgå till 96,5 procent. Relativ dosintensitet för Xtandi, abirateron och prednisolon antas av företaget alla uppgå till 100 procent.

Tabell 4 Läkemedelskostnader per 30 dagar inklusive sidoöverenskommelse för Talzenna.

	Rekommenderad dosering	Relativ dosering
Talzenna	[-----]	[-----]
Xtandi	27 507,05 kr	27 507,05 kr
Talzenna + Xtandi	[-----]	[-----]
Lynparza	51 406,07 kr	49 606,86 kr
Abirateron	954,91 kr	954,91 kr
Prednisolon	72,10 kr	72,10 kr
Lynparza + A + P	52 433,08 kr	50 633,87 kr

TLV:s diskussion

Abirateron ingår i periodens vara-systemet. TLV utgår från ett genomsnittligt försäljningspris för den produkt som är periodens vara i utbytesgruppen med lägst enhetskostnad de tre senaste månaderna (december-februari). Det genomsnittliga priset för de tre senaste månaderna är 881,80 kronor. Det genomsnittliga periodens vara-priset skiljer sig från priset som företaget utgår från, men eftersom priset är så pass lågt i relation till läkemedelskostnaden för Lynparza påverkas inte resultatet nämnvärt.

I TLV:s kostnadsjämförelse redovisas resultatet med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Talzenna (se avsnitt 8.2.1). Även Xtandi omfattas av en sidoöverenskommelse som innebär att kostnaden för användning minskar. Uppgift om Xtandis sidoöverenskommelse har inte tillförts detta ärende, då den inte är avgörande för TLV:s förslag till beslut.

7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnader och kostnader för rutin- och sjukhusvård

Eftersom alla läkemedel i analysen ges oralt har företaget inte inkluderat några administreringskostnader i någon av behandlingsarmarna. Vidare har företaget heller inte inkluderat några kostnader för rutin- och sjukhusvård då kostnaderna för patienterna i båda behandlingsarmarna antas vara desamma.

Kostnader för biverkningar

I företagets kostnadsjämförelse inkluderas inga kostnader för biverkningar. Däremot kan det, enligt företaget, förväntas en viss skillnad i frekvensen av biverkningar mellan behandlingsarmarna. Skillnaden i kostnad för hantering av biverkningar är dock mycket liten.

TLV:s bedömning: I enlighet med vad som diskuteras i avsnitt 6.2 instämmer TLV med företagets antagande om att inte räkna med några kostnader för behandling av biverkningar. Eftersom både Talzenna och Lynparza är PARP-hämmare är det rimligt att anta att biverkningsprofilerna bör se liknande ut. Utöver det är kostnadsskillnaden som uppstår på grund av den eventuella skillnaden i biverkningsfrekvens, enligt företagets beräkningar, väldigt låg och har ingen nämnvärd påverkan på resultatet.

Mot bakgrund av att TLV bedömer att Talzenna i kombination med Xtandi har jämförbar effekt med Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon, samt att biverkningsprofilerna mellan behandlingarna borde vara snarlika, inkluderas endast läkemedelskostnader i TLV:s kostnadsjämförelse.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets kostnadsjämförelse

8.1.1 Antaganden i företagets kostnadsjämförelse

- Behandling sker fram till progression eller oacceptabel toxicitet. Läkemedelskostnader redovisas per 30 dagar.
- Det tillkommer inga administreringskostnader eftersom samtliga behandlingar ges oralt.
- Företaget antar inga skillnader i övriga sjukvårdskostnader.

8.1.2 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

Nedan redovisas resultatet i företagets kostnadsjämförelse med hänsyn tagen till Talzennas sidoöverenskommelse.

När Talzennas sidoöverenskommelse beaktas är kostnaden för Talzenna i kombination med Xtandi cirka [-----] kronor lägre än kostnaden för Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon, vid en behandlingstid om 30 dagar vid rekommenderad dos. Vid justerad dos uppgår skillnaden till cirka [-----] kronor per 30 dagar.

Tabell 5 Resultat i företagets kostnadsjämförelse, inklusive sidoöverenskommelse för Talzenna, exklusive sidoöverenskommelse för Xtandi, SEK.

	Talzenna + Xtandi	Lynparza + A + P	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader, rekommenderad dos	[-----]	52 433,08 kr	[-----]
Läkemedelskostnader, justerad dos*	[-----]	50 633,87 kr	[-----]

*Justerad efter relativ dosintensitet som uppmättes i TALAPRO-2 [-] och som antogs i TLV:s utredning (dnr 1518/2023) (96,5%).

8.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar mellan Talzenna i kombination med Xtandi och Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV:s kostnadsjämförelse inkluderar endast läkemedelskostnader.

8.2.1 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

I tabell 6 och 7 nedan presenteras resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Talzenna. Kostnaderna är redovisade per patient och 30 dagar.

Till ansökt AUP överstiger kostnaden för Talzenna i kombination med Xtandi kostnaden för Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon. När Talzennas sidoöverenskommelse beaktas är kostnaden för Talzenna i kombination med Xtandi cirka [-----] kronor lägre än kostnaden för Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon per 30 dagar.

Tabell 6 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse exklusive sidoöverenskommelser för Talzenna och Xtandi, SEK

	Talzenna + Xtandi	Lynparza + A + P	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader, rekommenderad dos, per 30 dagar	57 123,30 kr	52 422,90 kr	4 700,40 kr

Tabell 7 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse inklusive sidoöverenskommelse för Talzenna, men exklusive sidoöverenskommelse för Xtandi, SEK

	Talzenna + Xtandi	Lynparza + A + P	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnader, rekommenderad dos, per 30 dagar	[-----]	52 422,90 kr	[-----]

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten antas vara jämförbar mellan Talzenna i kombination med Xtandi och Lynparza i kombination med abirateron och prednisolon har TLV utgått från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Kostnadsjämförelsen inkluderar endast läkemedelskostnader.

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Talzenna inte är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) med *BRCA1/2*-muterad där kemoterapi ej är ett lämpligt alternativ.

Talzenna omfattas dock av ett sekretessbelagt avtal (sidoöverenskommelse) som innebär att dess kostnad minskar vid användning. Uppgifter om Talzennas sidoöverenskommelse utgör en del av beslutsunderlaget.

Efter att ha tagit hänsyn till den nämnda sidoöverenskommelsen bedömer TLV sammantaget att kostnaden för Talzenna i kombination med Xtandi är rimlig vid behandling av vuxna patienter med *BRCA1/2*-muterad metastaserad kastrationsresistent prostatacancer där kemoterapi ej är ett lämpligt alternativ.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena till lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § förmånslagen. Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

- [1] Regionalt cancercentrum i samverkan. "Remissrunda – Nationellt vårdprogram för prostatacancer." <https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardprogram/kommande-vardprogram/2023/230415/nvp-remissversion-prostatacancer.pdf> (accessed 12 februari, 2024).
- [2] O. Bratt. "Prostatacancer." Internmedicin. <https://www.internetmedicin.se/onkologi/prostatacancer> (accessed 2024).
- [3] Nationellt Vårdprogram, "Prostatacancer," Regionalt cancercentrum i samverkan, 2023. Accessed: 2024-02-12 [Online]. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/prostatacancer/vardprogram/nvp-prostatacancer2.pdf>
- [4] European Medicines Agency (EMA), "Assessment report, Talzenna," Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2023. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/talzenna-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [5] M. Aly, A. Leval, F. Schain, J. Liwing, J. Lawson, E. Vágó, T. Nordström, T.M. Andersson, E. Sjöland, C. Wang *et al.*, "Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: a population-based observational study in Sweden," (in eng), *Scand J Urol*, vol. 54, no. 2, pp. 115-121, Apr 2020, doi: 10.1080/21681805.2020.1739139.
- [6] Sveriges Kommuner och Landsting, "Zytiga (abirateron) och Xtandi (enzalutamid) vid prostatacancer," Landstingens samverkansmodell för läkemedel, Janusinfo, 2018. [Online]. Available: [https://janusinfo.se/download/18.13c07319172ed4e6191bc83/1612259240086/Abirateron-\(Zytiga\)-180625-INAKTUELL.pdf](https://janusinfo.se/download/18.13c07319172ed4e6191bc83/1612259240086/Abirateron-(Zytiga)-180625-INAKTUELL.pdf)
- [7] N. Agarwal, A. A. Azad, J. Carles, A. P. Fay, N. Matsubara, D. Heinrich, C. Szczylik, U. De Giorgi, J. Young Joung, P.C.C. Fong *et al.*, "Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," (in eng), *Lancet*, vol. 402, no. 10398, pp. 291-303, Jul 22 2023, doi: 10.1016/s0140-6736(23)01055-3.
- [8] F. Saad, N. W. Clarke, M. Oya, N. Shore, G. Procopio, J.D. Guedes, C. Arslan, N. Mehra, F. Parnis, E. Brown, *et al.*, "Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial," (in eng), *Lancet Oncol*, vol. 24, no. 10, pp. 1094-1108, Oct 2023, doi: 10.1016/s1470-2045(23)00382-0.
- [9] European Medicines Agency, "Produktresumé," 2024. Accessed: 24-02-24. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_sv.pdf
- [10] FASS. "Talzenna." FASS.se. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20180430000048> (accessed 24-02-21, 2024).
- [11] FASS. "Lynparza." <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20170407000072> (accessed 24-02-21, 2024).

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.