



SOBI - Swedish Orphan Biovitrum AS  
Østensjøveien 18Bryn  
0661 OSLO

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Seksjon/saksbehandler:</b>
	23.02.2016	15/11497-6	Seksjon for legemiddelrefusjon/ Rita Hvalbye/Fredrik Holmboe

## REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 26-08-2015 om forhåndsgodkjent refusjon av netupitant/palonosetron (Akyneo) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er netupitant/palonosetron (Akyneo) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast i forbindelse med sterkt emetogen cisplatinbasert cancer kjemoterapi. Forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med moderat emetogen cancer kjemoterapi.

### Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-53	Kvalme, forstoppelse eller diaré ved kreftsykdom		-53	Kvalme, forstoppelse eller diaré ved kreftsykdom	

### Vilkår:

9 Behandlingen skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 376235

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*



Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for netupitant/palonosetron (Akynto) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-03-2016. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

### **Begrunnelse**

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

### *Kjemoterapiindusert kvalme (CINV)*

De aller fleste cytostatika gir kvalme og brekningstendens. CINV (Chemoterapy- induced nausea and vomiting) blir vanligvis klassifisert som akutt eller forsinket. Den akutte fasen strekker seg fra 0-24 timer og den forsinkede fasen fra 24 timer til 4-7 døgn etter at kjemoterapi er gitt. CINV er svært vanlig men intensiteten og tidsforløpet for den kvalmefremkallende virkningen varierer for de forskjellige kjemoterapibehandlingene.

Problemet er størst ved høydosert intens kjemoterapi og øker ved kombinasjon av flere legemidler. Kjemoterapi kan grupperes etter deres evne til å fremkalle kvalme og oppkast: høyemetogen, moderat emetogen, lav- eller minimalt emetogen kjemoterapi.

Moderat emetogen kjemoterapi kjennetegnes av at mellom 30-90 % av pasientene opplever kvalme og brekninger dersom kvalmeforbyggende behandling ikke gis. For høyemetogen kjemoterapi vil mer enn 90 % av pasientene oppleve kvalme og brekninger uten kvalmeforbyggende behandling (1, 2).

### *Behandling (3)*

For å forebygge CINV brukes kvalmestillende legemidler (antiemetika). De vanligst brukte legemidlene er serotoninantagonister, (for eksempel ondansetron, og palonosetron,) dopaminantagonister (for eksempel metoklopramid), neurokininantagonister (for eksempel aprepitant) og kortikosteroider (for eksempel deksametason). Hvilken antiemetisk behandling som bør velges avhenger av flere faktorer. Både type cytostatika, doser, kombinasjoner og pasientens tidligere erfaringer spiller inn. Norsk Legemiddelhandbok (3) angir følgende anbefaling:

Ved høyemetogene cytostatika som cisplatin oppnås best kontroll over kvalme og brekninger med trippelbehandling med en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist, deksametason og en NK1-antagonist



(aprepitant). For de fleste antiemetika vil det være behov for daglig tilførsel og avslutning 2–3 dager etter kur. For palonosetron vil det være nok å gjenta behandlingen dag 3.

Basert på internasjonale retningslinjer og når kjemoterapi gis i løpet av én dag, anbefales følgende antiemetiske behandling:

1. *Sterk kvalme/brekninger:*
  - 5-HT<sub>3</sub>-antagonist dag 1, f.eks. ondansetron 8 mg x 2 peroralt eller i.v. (alternativt tropisetron 5 mg peroralt, granisetron 3 mg i.v. (eller 3,1 mg/24 t transdermalt fra 24-48 timer før cytostatikakur) eller palonosetron 0,25 mg i.v.)
  - Deksametason 12 mg peroralt dag 1. 8 mg peroralt dag 2 og 3
  - Aprepitant 125 mg peroralt dag 1. 80 mg peroralt dag 2 og 3
2. *Moderat kvalme.* (Kombinasjoner uten cisplatin, men med f.eks. doksorubicin og/eller syklofosamid, taxaner):
  - 5-HT<sub>3</sub>-antagonist dag 1, f.eks. ondansetron 8 mg i.v./peroralt to ganger daglig
  - Deksametason 8 mg i.v. dag 1. 8 mg peroralt dag 2 og 3
  - Evt. Aprepitant 125 mg peroralt dag 1. 80 mg peroralt dag 2 og 3

Dette er i tråd med de internasjonale retningslinjene (2).

*Tilsvarende som for legemidlene som i dag er inkludert i blåreseptordningen (§2) vurderer Legemiddelverket at de faglige kriteriene med hensyn til alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt.*

#### *Behandling med netupitant/palonosetron (Akyzreo)(4)*

Netupitant/palonosetron (NEPA) er en oral, fast kombinasjon av NK-1 blokkeren netupitant (300 mg) og 5-HT<sub>3</sub> blokkeren palonosetron (0,5 mg). Netupitant er en ny, potent og selektiv NK-1-reseptorantagonist med lang halveringstid som binder og blokkerer aktiviteten av humane substans P-reseptorer, mens palonosetron er en 2. generasjons 5-HT<sub>3</sub>-hemmer som virker ved å blokkere 5-hydroksytryptamin på neuroner både i det perifere og sentrale nervesystemet. Sammenlignet med 1.generasjons 5-HT<sub>3</sub>-hemmerne har palonosetron høyere reseptoraffinitet og lengre halveringstid, noe som bidrar til at NEPA beskytter pasienten mot kvalme i hele forløpet, uten gjentatte doseringer.

NEPA doseres som en enkelt kapsel 60 minutter før oppstart av kjemoterapi, og virker profylaktisk mot både akutt og forsinket kvalme og oppkast i forbindelse med moderat og høyemetogen kjemoterapi ved kreftbehandling. De vanligste bivirkningene er hodepine, forstoppelse og fatigue.

#### *Behandling med komparator*

Retningslinjene for forebygging av kjemoterapiindusert kvalme er ulike for moderat- og høyemetogen kjemoterapi. For cisplatinbasert kjemoterapi, som anses som høyemetogen, angir Legemiddelhandboka en anbefaling om trippelbehandling med en 5-HT<sub>3</sub> antagonist, en NK-1 antagonist og deksametason.



Ondansetron er den mest brukte 5-HT<sub>3</sub>- antagonist i norsk klinisk praksis og gis enten peroralt eller intravenøst før oppstart av kuren og deretter 2 ganger daglig i opptil 5 dager. Et annet alternativ er palonosetron som doseres peroralt eller intravenøst før kuren, og deretter gjentas på dag 3 om nødvendig. Aprepitant er den eneste perorale NK-1-hemmeren på markedet, og gis i 2-5 påfølgende dager, avhengig av kurens varighet (125mg dag 1, deretter 80mg). Deksametason gis intravenøst eller peroralt før kur, og de neste dagene.

For moderat emetogen kjemoterapi anbefales en kombinasjon av en 5-HT<sub>3</sub> antagonist og deksametason. Aprepitant er imidlertid anbefalt ved uttalt kvalme/oppkast som ikke forebygges/behandles godt nok med dette regimet. Ved kombinasjon av flere moderat emetogene agens er det også aktuelt å bruke aprepitant fra første kur. Oncolex understreker viktigheten av å starte med optimalt antiemetisk regime fra første kur for å motvirke forsterkning av kvalmereaksjon som ofte skjer ved ny kur – såkalt betinget kvalme(5).

### Klinisk dokumentasjon

Effekten av NEPA sammenlignet med dagens behandling for disse pasientene er undersøkt i tre pivotale studier som presenteres i tabell 1:

Tabell 1: Oversikt over relevante studier

	NETU-07-07(6)	NETU-18-18(7)	NETU-10-29(8)
Design	Internasjonal, multisenter, randomisert, dobbelblind, dobbeldummy fase II studie	Internasjonal, multisenter, randomisert, dobbelblind fase III studie	Internasjonal, multisenter, randomisert, dobbelblind, dobbeldummy, fase III studie
Populasjon	Kjemoterapinaive voksne pasienter med solid tumor som ble behandlet med cisplatinbasert kjemoterapi alene eller i kombinasjon med annen kjemoterapi (HEC <sup>1</sup> )	Kjemoterapinaive voksne pasienter som fikk moderat emetogen (antracyklin-cyklofosfamid) kjemoterapi (MEC <sup>2</sup> ). 97 % av pasientene hadde brystkreft	Voksne kjemoterapinaive pasienter som mottok gjentatte behandlinger med enten HEC eller MEC. ¾ ble behandlet i minst 4 sykluser og 40 % gjennomførte 6 sykluser
Intervensjon	NEPA <sup>3</sup> (100 mg/0,5 mg) NEPA (200 mg/0,5 mg) NEPA (300 mg/0,5 mg) (N=136 for NEPA 300 mg)	NEPA (300 mg/0,5 mg) (n=724)	NEPA (300 mg/0,5 mg) (n=300 – 225 MEC, 75 HEC)
Komparator	Palonosetron (0,5 mg) (n=136)  Aprepitant + ondansetron (32 mg)(n=134)	Palonosetron (0,5 mg) (n=725)	Aprepitant (125 mg dag 1, 80 mg dag 2-3) + palonosetron (0,5 mg) (n=100 – 75 MEC, 25 HEC)
Endepunkter	Primært endepunkt var komplett respons (CR), definert som ingen brekninger eller bruk av redningsmedisin i det totale forløpet (0-120 timer), mens sekundære endepunkter inkluderte respons <sup>4</sup> i akutt og forsinket fase	Primært endepunkt var komplett respons (CR) i forsinket fase.  Sekundære endepunkter var de samme som i NETU-07-07	Sikkerhet i form av rapporterte bivirkninger (særlig fokus på hjertebivirkninger)  Effekt i form av komplett respons og ingen signifikant kvalme i akutt, forsinket og total fase

<sup>1</sup> HEC: høyemetogen kjemoterapi

<sup>2</sup> MEC: moderat emetogen kjemoterapi

<sup>3</sup> NEPA: netupitant/palonosetron

<sup>4</sup> Komplet respons definert som ingen brekninger eller bruk av redningsmedisin



Resultat	NEPA (300 mg/0,5 mg) gav en signifikant høyere andel CR i total fase sammenlignet med palonosetron alene (89,6 % vs. 76,5 %).  NEPA (300 mg/0,5 mg) viste tilsvarende effekt på CR som aprepitant + ondansetron, men numerisk forskjell i favør av NEPA (86,6 % vs. 78,4 %)	NEPA (300 mg/0,5 mg) gav en signifikant høyere andel CR i forsinket fase sammenlignet med palonosetron alene (76,9 % vs. 69,5%). Forskjellen var også signifikant i favør av NEPA i total fase.  NEPA viste dessuten signifikant bedre effekt på ingen signifikant kvalme og komplett beskyttelse i forsinket og total fase.	Frekvensen av, og type bivirkninger var sammenlignbar mellom intervensjons- og komparatorgruppen. Det var ingen tegn på økende andel bivirkninger over flere sykluser.  Effekten holdt seg lik gjennom syklusene for både NEPA og PALO, og var av tilsvarende størrelse med en numerisk forskjell i favør av NEPA i forsinket fase. Tilnærmet lik CR for pasienter på MEC og HEC.
Kommentar	Alle pasienter ble behandlet med deksametason	Pasientene i intervensjons- og komparatorgruppene fikk henholdsvis 12 og 20 mg deksametason dag 1	Alle pasienter ble behandlet med deksametason (dag 1 for MEC og 1-4 for HEC)

Oppsummert viser resultatene i de pivotale studiene at NEPA er en effektiv antiemetisk behandling av CINV i både enkle og gjentatte sykluser, og for pasienter som mottar både MEC og HEC. Behandlingen tåles godt, og har tilsvarende bivirkninger som andre kombinasjoner av NK-1 og 5-HT3-hemmer. Effekten av NEPA er likeverdig for HEC og MEC. For MEC er effekten bedre av NEPA sammenlignet med palonosetron alene (7), og tilsvarende effekt (numerisk høyere verdier for andel som oppnår komplett respons) sammenlignet med aprepitant i kombinasjon med palonosetron (8), spesielt i forsinket fase. Når det gjelder HEC er NEPA vist å ha bedre effekt enn palonosetron alene (6), samt en tilsvarende effekt (numerisk høyere verdier for andel som oppnår komplett respons) enn aprepitant i kombinasjon med palonosetron (8) og ondansetron (6).

#### Vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

De vedlagte kliniske studiene i søknaden er designet i henhold til EMA guideline(2) for legemidler til behandling av CINV, med relevant populasjon, metode og endepunkter. Det er grunn til å tro at populasjonen er relevant for norske forhold, og dosering av både NEPA og komparatorer er i henhold til de respektive preparatomtalene.

Legemiddelverket vurderer at Netupitant/palonosetron tilfredsstiller legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht. klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

#### Helseøkonomisk analyse

Kliniske studier viser at NEPA har tilsvarende effekt som de andre NK-1 + 5-HT3-kombinasjonene, og en kostnadsminimeringstilnærming anses derfor relevant. Tabellen under viser hva pris er for ondansetron, aprepitant, palonosetron og NEPA.

---

Komplett beskyttelse definert som ingen signifikant kvalme, ingen brekninger og ingen bruk av redningsmedisin.

Ingen kvalme og ingen signifikant kvalme



Tabell 2: Legemiddelkostnader

Virkestoff	Pakning	Antall	AUP	AUP ekskl. mva.	AUP ekskl. mva. /enhet
Ondansetron	8 mg, tablett	10	342,30	273,84	27,38
	8 mg, tablett	30	941,80	753,44	25,11
	8 mg, tablett	50	1 541,40	1 233,12	24,66
	8 mg, tablett	100	3 040,30	2 432,24	24,32
Aprepitant	80 mg kapsel	2	442,90	354,32	177,16
	125 mg, kapsel	5	1 058,90	847,12	169,42
Palonosetron	250 mkg, 5 ml. Oppløsning	1	728,70	582,96	582,96
	500 mkg, kapsel	1	746,00	596,80	596,80
	500 mkg, kapsel	5	3 560,00	2 848,00	569,60
NEPA	300 mg / 0,5 mg, kapsel	1	746,00	596,80	596,80

Tabellen under viser hva kombinasjonsbehandlingen aprepitant+ondansetron koster per syklus. Aprepitant doseres med 125 mg dag én, og 80 mg dag to og tre, og kostnad per syklus varierer utover dette med dosering av ondansetron.

Tabell 3: Pris per syklus for aprepitant+ondansetron med forskjellige priser og doser for ondansetron

Alternative beregninger	Kostnad per beh.syklus (AUP ekskl. mva.)	
	ondansetron	aprepitant+ondansetron
<b>Ondansetron 16 mg (2 tabletter)</b>		
Pris per tablett i 10 stk (27,38)	54,77	578,51
Pris per tablett i 100 stk (24,32)	48,64	572,39
<b>Ondansetron 24 mg dag 1 + 2 x 8 mg i 5 dager (13 tabl)</b>		
Pris per tablett i 10 stk (27,38)	355,99	879,74
Pris per tablett i 100 stk (24,32)	316,19	839,94
<b>Ondansetron 10 stk</b>		
Pris 10 stk	273,84	797,58
<b>Ondansetron 50 stk for 5 behandlingssykluser</b>		
Pris 50 stk/5 sykluser	246,62	770,37

Behandling med NEPA er i samme priskorridor som behandling med aprepitant+ondansetron, litt dyrere dersom det gis lite ondansetron, men rimeligere dersom det er behov for mer. Sammenlignet med palonosetron+ondansetron er NEPA rimeligere.

Dersom sammenligningen gjøres mot ondansetron uten tillegg av aprepitant, som kan være et relevant scenario hos noen pasienter på moderat emetogen kjemoterapi, er NEPA vesentlig dyrere. Aprepitant har imidlertid allerede forhåndsgodkjent refusjon for forebygging av CINV hos pasienter som får både MEC og HEC, noe som innebærer at risiko for overdreven bruk av NK1 antagonist er tilstede også uten at NEPA er tilgjengelig. Legemiddelverket mener i hovedsak at det vil være kombinasjonsbehandlingen aprepitant+ondansetron som er det relevante sammenligningsalternativet.

### Oppsummering

Søker forventer at NEPA vil brukes som et alternativ til pasienter som mottar moderat eller høyemetogen kjemoterapi og har behov for en kombinasjon av en NK-1 hemmer og en 5-HT3-hemmer. Disse pasientene bruker i dag aprepitant i kombinasjon med ondansetron eller palonosetron. Sammenlignet med spesielt kombinasjonen aprepitant og ondansetron, men også



aprepitant og palonosetron er NEPA et enklere legemiddelregime med kun en enkelt kapsel som skal tas 60 min før oppstart av kjemoterapi.

Kliniske studier viser at NEPA har tilsvarende effekt som de andre NK-1 + 5-HT3-kombinasjonene, og en kostnadsminimeringstilnærming anses derfor relevant.

Legemiddelverket vurderer at NEPA i de fleste tilfeller er i samme priskorridor som komparator for pasienter som mottar en kombinasjon av NK-1 + 5-HT3-antagonister. For MEC-pasienter som i dag kun får 5-HT3-hemmer i form av ondansetron, vil NEPA representere et betydelig dyrere alternativ, og det er lite trolig at bruken vil være kostnadseffektiv. Å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for NEPA for hele populasjonen som omfattes av indikasjonen kan potensielt bidra til økt bruk av NK-1 antagonist hos pasienter som mottar MEC, men denne faren for utglidning er allerede til stede i dag i form av aprepitant hvor det heller ikke skilles mellom gruppene med hensyn til refusjon.

Oncolex understreker viktigheten av å begynne med optimal antiemetisk behandling fra første kur for å forebygge utviklingen av betinget kvalme. Dette tilsier at det vil kunne være uheldig å unnlate å behandle en pasient med risikofaktorer for kjemoterapiindusert kvalme som «kun» får moderat emetogen kjemoterapi med NK-1 antagonist i første behandlingssyklus. Legemiddelverket setter som vilkår for refusjon at behandlingen institueres i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

#### *Budsjettkonsekvenser*

Søker har anslått at totalt vil i underkant av [REDACTED] pasienter vil være aktuelle for behandling i 2020.

Dersom NEPA innvilges forhåndsgodkjent refusjon vil disse pasientene i hovedsak behandles med enten NEPA eller kombinasjon av aprepitant og ondansetron (forholdsvis likt fordelt i 2020). Noen vil også få kombinasjonsbehandling med aprepitant og palonosetron.

Dersom NEPA ikke innvilges refusjon vil pasientene i hovedsak behandles med aprepitant og ondansetron. Noen vil få kombinasjonsbehandling med aprepitant og palonosetron, og noen vil kunne få NEPA på individuell refusjon.

Søkers hovedanslag resulterer i en liten budsjettbesparelse, men avhengig av forutsetningene som legges til grunn varierer budsjettvirkningene mellom en liten besparelse og en liten økning. Dersom det i større grad er ondansetron, uten tillegg av aprepitant, som fortreges vil budsjettvirkningene bli større, men det er rimelig å anta at NEPA i hovedsak vil bli brukt som et alternativ til aprepitant+ondansetron/palonosetron og at en slik utglidning ikke vil skje i spesielt stort omfang. Legemiddelverket mener at totalt sett vil en innvilgelse av generell refusjon for NEPA sannsynligvis ha liten innvirkning på Folketrygdens legemiddelbudsjett.

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.



### **Klage**

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

### **Saksbehandlingstid**

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 02-09-2015. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 174 dager angående refusjonssøknaden.

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

*"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."*

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at Deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter at Dere er blitt underrettet om det.

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Audun Hågå  
direktør

Elisabeth Bryn  
avdelingsdirektør

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon





17.02.2016

15/11497-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Rita Hvalbye

side 9 av 10

Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde  
Råd for Kvalitet og Prioritering



1. Lehne G, Melien Ø, Aass N. Og Mella O.(2009). Kvalme og oppkast ved cytostatikabehandling. I: O. Dahl, G. Lehne, I. Baksaas, S. Kvaløy og T. Christoffersen (red.). Medikamentell kreftbehandling Cytostatikaboken.119-30.
2. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology*. 2010;21(suppl 5):v232-v43.
3. Norsk Legemiddelhåndbok. T2.1.5 Profylakse og behandling av kvalme og brekninger. 2015.
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Akynzeo. 2015.
5. Oslo universitetssykehus HF. Behandling av cytostatikainduisert kvalme 2014. Available from: <http://oncolex.no/Tykketarm/Prosedyre katalog/BEHANDLING/Stottebehandling/Antiemetisk%20behandling%20generell?lg=procedure>.
6. Hesketh P, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1340-6.
7. Aapro M, Grunberg S, Manikhas G, Olivares G, Suarez T, Tjulandin S, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Annals of oncology*. 2006;17(9):1441-9.
8. Gralla R, Bosnjak S, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1333-9.