

Refusjonsrapport – Arimidex (anastrozol), adjuvant behandling av brystkreft

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere Arimidex (anastrozol) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt a.

Indikasjon det er søkt refusjon for: Adjuvant behandling hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft

Bakgrunn:

Brystkreft er en ondartet svulst som oppstår i brystet. Det finnes flere typer, men de fleste utgår fra brystkjertlene. Biologisk er brystkreft karakterisert ved svært varierende sykdomsforløp. I den ene enden av skalaen finnes rasktvoksende svulster med tidlig spredning, mens det i den andre enden av skalaen finnes langsomtvoksende svulster som forblir lokale i brystkjertelen.

Brystkreft er den hyppigste kreftform hos kvinner i Norge, og utgjør om lag 23 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Hvert år diagnostiseres mer enn 2700 nye tilfeller, og antallet nye tilfeller (insidens) er jevnt økende.

Målsettingen med behandlingen er å etablere kontroll over brystkreftsykdommen og bedre muligheten for helbredelse. I dette ligger intensjonen om å forhindre plager av lokal svulst, forebygge tilbakefall av lokal svulst og forhindre videre spredning. Den viktigste behandling ved brystkreft er kirurgi og eventuelt strålebehandling. Kirurgi er fortsatt hovedmetoden for å oppnå kontroll over kreftsvulst i bryst og armhule.

Selv om leveutsiktene ved brystkreft er bedret gjennom de siste tiår, vil en relativt stor andel av pasientene måtte påregne tilbakefall av sykdommen. På grunn av gunstige effekter av tilleggsbehandling (adjuvant) med kjemoterapi og hormonell (endokrin) behandling, får brystkreftpasientene i dag tilbud om slik behandling i en eller annen form. Flere nyere kliniske studier viser at adjuvant behandling med aromatasehemmere gir en noe bedre effekt på sykdomsfri overlevelse av brystkreft etter operasjon enn tamoksifen.

Anastrozol er en selektiv, ikke-steroid aromatasehemmer som reduserer produksjonen av østradiol. Dette medfører et vesentlig lavere nivå av sirkulerende østradiol, noe som hos kvinner med brystkreft har vist seg å være gunstig. Hos postmenopausale brystkreftpasienter har en daglig dose på 1 mg anastrozol redusert østradiolkonsentrasjonen med mer enn 80 %.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Resultat:

Effekten av anastrozol har blitt undersøkt i ATAC-studien (Arimideks Tamoksifen Alone Combination). Dette er en randomisert, dobbelblind, multisenterstudie der 9366 brystkreftpasienter ble fordelt til fem års behandling med enten anastrozol eller tamoksifen, eller en kombinasjon av disse to.

De første resultatene etter 33 måneders behandling viste en bedre effekt av anastrozol over tamoksifen på det primære endepunktet sykdomsfri overlevelse (DSF). De seneste resultatene (68 måneder median oppfølging) viser at hazard ratio med hensyn på DSF var 0,87 (95 % KI 0,78-0,97 p=0,01) for totalpopulasjonen og 0,83 (95 % KI 0,73-0,94 p=0,005) for hormonreseptorpositive pasienter. Effektforskjellene mellom anastrozol og tamoksifenbehandling i absolute verdier utgjør 2,4, 2,8 og 3,7 % etter henholdsvis 4, 5 og 6 års oppfølging.

Søker har benyttet en kostnad-effekt analyse for å vise at behandling med anastrozol er kostnadseffektivt sammenlignet med tamoksifen. Kostnadseffektivitetsanalysen er basert på en Markovmodell.

Resultatene indikerer at behandling med anastrozol synes å gi en mer-effekt i form av at gjennomsnittspasienten får hhv. lengre sykdomsfri overlevelse og flere leveår. Selv om anastrozol koster 10 ganger mer enn tamoksifen, gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive. Dette skyldes de helsemessige gevinstene som medfører at annen dyr kreftbehandling kan reduseres, men også redusert produksjonstap for samfunnet ved at flere kvinner kommer tilbake i arbeid.

Vedtak:

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynligshetsovervekt for at behandling med anastrozol er kostnadseffektiv adjuvant behandling av kvinner med østrogenreseptorpositiv brystkreft.

Statens legemiddelverk vedtar at Arimidex (anastrozol) innvilges refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav a) for behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv tidlig invasiv brystkreft.

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjon omfatter kun adjuvant behandling hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft og behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.

Og forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 2009-07-01
- Innen 2009-01-01 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av anastrozol, der man også sammenligner kostnadseffektiviteten av initiell adjuvant behandling med sekvensiell adjuvant behandling. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Arimidex (anastrozol).

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Innholdsfortegnelse

1 OPPSUMMERING	1
INNHALDSFORTEGNELSE.....	4
2 SØKNADSLØGG	5
3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....	5
3.1 <i>Brystkreft</i>	5
3.2.2 <i>Adjuvant systemisk behandling</i>	8
4 BEHANDLING MED ARIMIDEX (ANASTROZOL).....	9
4.2 EFFEKTSTUDIER, DESIGN OG RESULTATER	10
4.3 DOSERING	12
4.4 BIVIRKNINGER	12
4.5 INTERAKSJONER	13
5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ARIMIDEX (ANASTROZOL)	13
5.1 REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	13
5.2 HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED VURDERTE BEHANDLINGSALTERNATIV	14
5.3 STUDIENS KOSTNADSPERSPEKTIV	15
5.4 KOSTNADER.....	15
5.5 LEGEMIDDELETS KOSTNADSEFFEKTIVITET	17
5.6 SENSITIVITETSANALYSE (DISKONTERING ETC.).....	18
6 DISKUSJON.....	18
6.1 EN TOTALVURDERING	18
7 KONKLUSJON	23
8 REFERANSER.....	24

2 Søknadslogg

Refusjonssøker: AstraZeneca A/S.

Preparat: Arimidex

Virkestoff: Anastrozol

Indikasjon det er søkt refusjon for: Adjuvant behandling hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft.

ATC-nr: L02 BG03

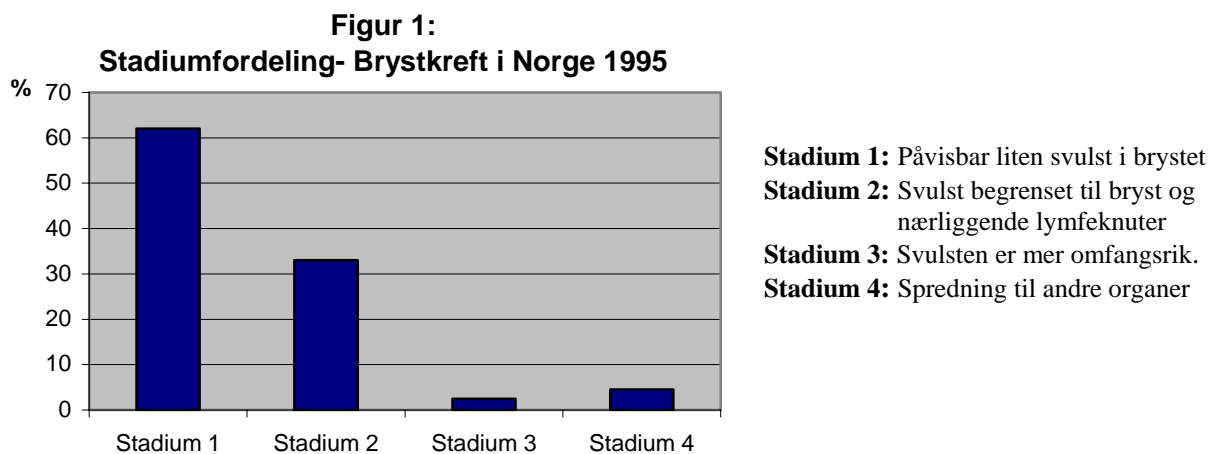
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2005-12-15
Saksbehandling startet: 2005-12-16
Vedtak fattet: 2006-06-02
Saksbehandlingstid: 164 dager

Dokumentasjonsgrunnlaget for aromatasehemmere (generelt) som adjuvant behandling av kvinner med brystkreft, har vært diskutert i Blåreseptnemnda våren 2006.

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Brystkreft

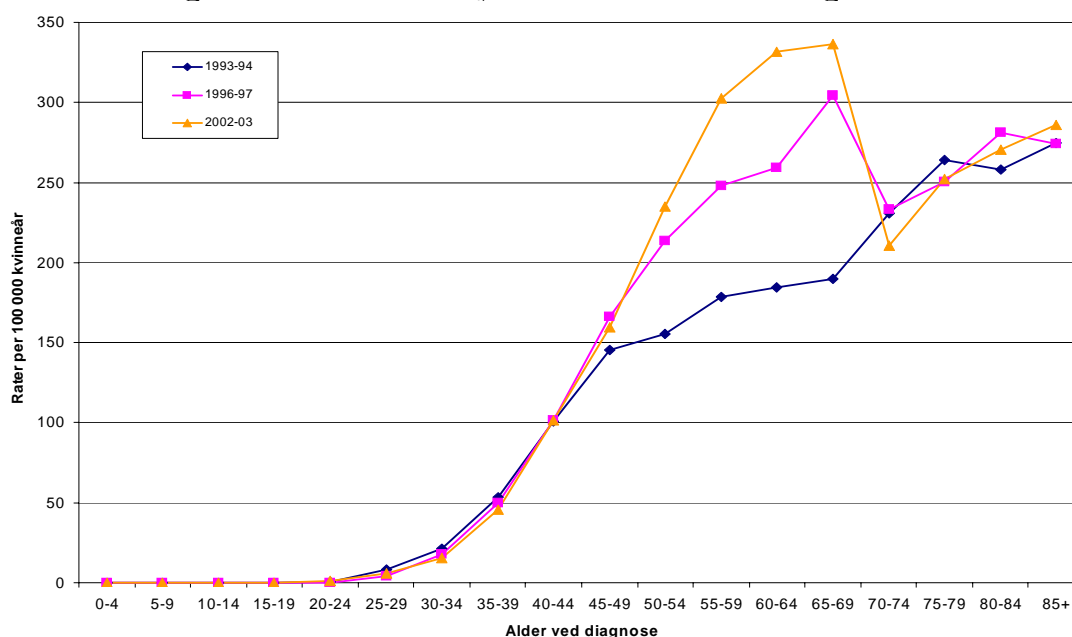
Brystkreft er en ondartet svulst som oppstår i brystet. Det finnes flere typer, men de fleste utgår fra brystkjertlene. Biologisk er brystkreft karakterisert ved svært varierende sykdomsforløp. I den ene enden av skalaen finnes rasktvoksende svulster med tidlig spredning, mens det i den andre enden av skalaen finnes langsomtvoksende svulster som forblir lokale i brystkjertelen. Personer med forhøyet risiko for å få brystkreft (arvelig) tilbys en adekvat oppfølging for å kunne stille diagnosen brystkreft så tidlig som mulig. Tidlig diagnose er, tross store forskjeller i biologi, den viktigste faktor for å bedre prognosen for pasienter med brystkreft. Dette er vist i flere screeningundersøkelser. Utvikling av brystkreft deles ofte inn i fire stadier, og leveutsiktene avhenger av hvilket stadium kreften er i når den oppdages. For brystkreft i 1. og 2. stadium er utsiktene gode, fordi kreftsvulsten er begrenset til brystkjertelen (stadium 1) og nærliggende lymfekjertler (stadium 2). Andelen kvinner som får stillet diagnosen i tidlig stadium er økende. I 1995 hadde mer enn 60 % av kvinnene ved diagnosetidspunktet påvisbar kreft kun i selve brystet (stadium 1). Mammografiscreening er sannsynligvis forklaringen på dette. Den observerte økningen i antall nye tilfeller av brystkreft i de senere årene utgjøres hovedsakelig av kvinner med brystkreft i stadium 1.



Kilde Blåboka Norsk Bryst Cancer Gruppe

Forekomst

Brystkreft er den hyppigste kreftform hos kvinner i Norge og utgjør om lag 23 % av alle krefttilfeller hos kvinner¹. Beregninger viser at hver 11. kvinne vil utvikle brystkreft. Hvert år diagnostiseres mer enn 2700 nye tilfeller, og antallet nye tilfeller (insidens) er jevnt økende² (se figur 2). Rundt 30 000 kvinner i Norge lever i dag med diagnosen brystkreft, og det er først og fremst kvinner over 50 år som rammes. Trolig utgjør denne gruppen ca 80 % av alle brystkrefttilfellene. Majoriteten av kvinnene har brystkreft begrenset til bryst og nærliggende områder, det vil si stadium 1 og stadium 2 (se figur 1). Dødeligheten av brystkreft utgjør ca 700 tilfeller per år³.

Figur 2: Forekomst av brystkreft blant kvinner i Norge

Kilde Kreftregisteret 2006

RS
Jan06

Etiologi

Det er ingen sikker kunnskap om årsakene til kreftsykdommen, men risiko synes å være knyttet til arv, hormonelle og sosioøkonomiske forhold, høyde og vekt. Av kvinner som rammes av denne kreftformen, regner en i dag med at fem til ti prosent av tilfellene skyldes arv. Hormonelle forhold som tidlig menstruasjon, sen førstegangsfødsel, barnløshet og sen overgangsalder øker også risikoen for brystkreft.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Målsettingen med behandlingen er å etablere kontroll over brystkreftsykdommen og bedre muligheten for helbredelse. I dette ligger intensjonen om å forhindre plager av lokal svulst, forebygge tilbakefall av lokal svulst og forhindre videre spredning.

Den viktigste behandling ved brystkreft er kirurgi og eventuelt strålebehandling. Kirurgi er fortsatt hovedmetoden for å oppnå kontroll over kreftsvulst i bryst og armhule. Strålebehandling kan gis både før og etter operasjon, eller som eneste form for lokal behandling. Postoperativ strålebehandling er mest brukt, og kan redusere antall tilbakefall og øke overlevelsen ved brystkreft i stadium 2.

3.2.2 Adjuvant systemisk behandling

Selv om leveutsiktene ved brystkreft er bedret gjennom de siste tiår, vil en relativt stor andel av pasientene måtte påregne tilbakefall av sykdommen. Innen 10 år etter diagnostisering/behandling vil ca 25 % av pasienter i stadium 1 og 50-75 % av pasientene i stadium 2 oppleve tilbakefall. På grunn av gunstige effekter av tilleggsbehandling (adjuvant) med kjemoterapi og hormonell (endokrin) behandling får brystkreftpasientene i dag tilbud om slik behandling i en eller annen form. Flere nyere kliniske studier viser at adjuvant behandling med aromatasehemmere gir en noe bedre effekt på sykdomsfri overlevelse av brystkreft etter operasjon enn tamoksifen^{4 5 6}.

Hormonbehandling

Brystkjertelvevets vekst og funksjon er avhengig av et komplekst samspill mellom mange hormoner. Denne følsomheten for hormoner vil et svulstvev beholde i varierende grad. Derfor vil et sentralt terapeutisk angrepspunkt ved brystkreft være behandling som på forskjellige måter hindrer eksempelvis østrogenets stimulerende virkning på brystkreftceller. I behandling av hormonfølsom brystkreft hos postmenopausale kvinner er følgelig hormonbehandling blitt et naturlig valg.

Antiøstrogen

Tamoksifen har i mer enn 30 år vært gullstandarden i endokrin adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv (ER+) brystkreft. Inntil nylig har 5 år med post-operativ tamoksifenbehandling hos kvinner med ER+ brystkreft vært standard behandling. Adjuvant behandling med tamoksifen har i studier vist at risikoen for tilbakefall, inkludert kontralateral brystkreft (kreft i det andre brystet), er redusert med 47 %, og risiko for død med 26 %⁷. På tross av de gunstige effektene av adjuvant tamoksifenbehandling, opplever mange pasienter tilbakefall, alvorlige bivirkninger som dyp venetrombose og endometrie cancer⁸. Et annet problem med tamoksifen kan være utvikling av resistens mot legemidlet. Flere nyere kliniske studier viser at adjuvant behandling med tredjegenarasjons aromatasehemmere gir en noe bedre effekt på sykdomsfri overlevelse av brystkreft etter operasjon enn tamoksifen^{4 5 6}.

Aromatasehemmere

Aromatasehemmere har anti-tumoreffekt ved at østrogennivåene i brystvevet nedsettes gjennom å hemme enzymet som danner østrogener. Aromatasehemmere kan inndeles i to hovedgrupper: De såkalte ikke-steroidreversible hemmerne som anastrozol og letrozol, og de irreversible aromataseinaktivatoren som eksemestan. Aromatasehemmere virker kun på østrogensyntesen hos postmenopausale kvinner og hos menn, og har liten effekt på østrogenspeilet til premenopausale kvinner. Dette skyldes trolig at den hemmende effekten blir kompensert av andre fysiologiske mekanismer. Følgelig skal aromatasehemmere kun brukes av postmenopausale kvinner og eventuelt av menn.

Progesteroner

De mest brukte progesteronene er megestrol acetat og medroksyprogesteron. På grunn av høy forekomst av bivirkninger ved bruk av disse legemidlene blir progesteroner lite benyttet og da kun ved terapivikt som tredje/fjerde-linjebehandling.

Aktuelle kandidater for adjuvant behandling med aromatasehemmere

Adjuvant behandling av brystkreft med aromatasehemmere er indisert for bruk hos postmenopausale kvinner som har en hormonfølsom krefttype. Dette utgjør ca 64 % av alle pasienter med brystkreft. Av disse vil om lag 75 % ha brystkreft i stadium 1 eller stadium 2, og det forventes at de fleste vil få tilbud om endokrin behandling etter operasjon for å redusere risikoen for tilbakefall. Behandlingsregime, inkludert behandling med aromatasehemmere, vil variere på bakgrunn av blant annet prognose. Gitt tall fra kreftregisteret vil det til enhver tid utgjøre ca 6000 pasienter. Refusjonssøker har antatt at ca ¼ del vil behandles med anastrozol innen 2010. Gitt 6000 aktuelle kandidater for behandling med aromatasehemmere og like markedsandeler for de ulike aromatasehemmerne, anslår Legemiddelverket det derfor å være ca 2000 pasienter som vil få adjuvant behandling med anastrozol.

4 Behandling med Arimidex (anastrozol)

4.1. Innledning

Brystkreft er den vanligste kreftformen hos kvinner, og hver 11. kvinne vil i løpet av livet utvikle sykdommen. En økende populasjon av eldre kvinner kan føre til en stigende forekomst av postmenopausal brystkreft.

Indikasjon

Arimidex (anastrozol) er indisert for

- *Adjuvant behandling hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft.*
- Behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.

Indikasjonen det søkes refusjon for er uthevet i *kursiv*, øvrig indikasjon er tidligere innvilget refusjon. I denne rapporten omtales kun adjuvant behandling med anastrozol.

Virkemekanisme

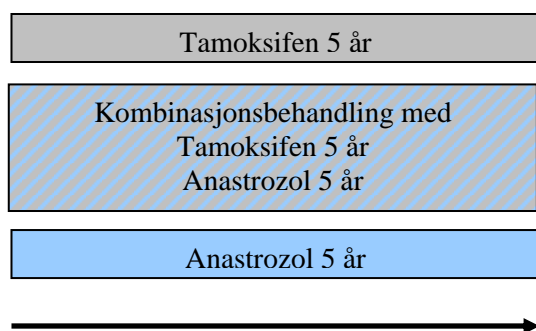
Anastrozol er en selektiv, ikke-steroid aromatasehemmer som reduserer produksjonen av østradiol. Dette medfører et vesentlig lavere nivå av sirkulerende østradiol, noe som hos kvinner med brystkreft har vist seg å være gunstig. Hos postmenopausale brystkreftpasienter har en daglig dose på 1 mg anastrozol redusert østradiolkonsentrasjonen med mer enn 80 %⁹.

4.2 Effektstudier, design og resultater

Design

I ATAC- studien (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination)⁴, en randomisert, dobbelt-blind, multisenterstudie, ble effekten av anastrozol undersøkt. I studien inngikk 9366 postmenopausale kvinner med operabel brystkreft i tidlig fase. Behandlingen pågikk i fem år, og total oppfølgingstid vil være 10 år. ATAC-studien var opprinnelig en tre-armet studie, der anastrozol ble gitt som monoterapi i en arm, anastrozol og tamoksifen i kombinasjon i en annen, mot fem år adjuvant behandling med tamoksifen som monoterapi. Kombinasjonsarmen (tamoksifen og anastrozol) ble avsluttet etter den første analysen etter 33 måneder median oppfølging, da behandlingen ikke ga bedre effekt enn monoterapi med tamoksifen.

Figur 1: Studiedesign ATAC-studien



Endepunkt

Det primære endepunkt var sykdomsfri overlevelse (disease-free survival), definert som tid fra randomisering til tilbakefall/nydiagnostisering av brystkreft uavhengig av lokalisasjon, eller død uavhengig av årsak. Sekundære endepunkter inkluderte blant annet forekomst av primær kontralateral brystkreft.

Resultater

De første resultatene etter 33 måneders behandling viste en bedre effekt av anastrozol over tamoksifen på det primære endepunktet sykdomsfri overlevelse (DSF). Med endepunktet DSF menes residivfri overlevelse der residiv betyr både lokalt tilbakefall og fjernmetastaser. De seneste resultatene (68 måneder median oppfølging) viser at hazard ratio med hensyn på DSF var 0,87 (95 % KI 0,78-0,97 p=0,01) for totalpopulasjonen og 0,83 (95 % KI 0,73-0,94 p=0,005) for hormonreseptorpositive pasienter. Effektforskjellene mellom anastrozol og tamoksifenbehandling i absolutte verdier utgjør 2,4, 2,8 og 3,7 % etter henholdsvis 4, 5 og 6 års oppfølging.

Det er ikke vist at behandling med anastrozol gir effekt med hensyn på totaldødelighet. Forfatterne bak ATAC-publikasjonene mener det kan være flere årsaker til dette. Blant annet hadde studiepopulasjonen generelt god prognose da 61 % av pasientene var lymfeknute-negative og 64 % hadde tumorer <2 cm i diameter. De mener det derfor er for tidlig å forvente

forskjeller i overlevelse. Det påpekes også at det tok minst 7 år før signifikante overlevelses-data ble vist for tamoksifenbehandling versus placebo

Tabell 1: Oversikt over endepunkter fra ATAC-studien

Oversikt endepunkter fra ATAC studien: Analyse etter avsluttet 5 års behandling				
Effekt endepunkter	Antall hendelser (frekvens)			
	Intention-to-treat populasjon		Hormonreseptor-positiv tumor status	
	Arimidex (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Arimidex (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Sykdomsfri overlevelse	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Hazard ratio	0.87		0.83	
2-sidig 95% CI	0.78 til 0.97		0.73 til 0.94	
p-value	0.0127		0.0049	
Fjernmetastase-fri overlevelse	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Hazard ratio	0.94		0.93	
2-sidig 95% CI	0.83 til 1.06		0.80 til 1.07	
p-value	0.2850		0.2838	
Tid til residiv	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Hazard ratio	0.79		0.74	
2-sidig 95% CI	0.70 til 0.90		0.64 til 0.87	
p-value	0.0005		0.0002	
Tid til fjernmetastaser	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Hazard ratio	0.86		0.84	
2-sidig 95% CI	0.74 til 0.99		0.70 til 1.00	
p-value	0.0427		0.0559	
Primær kontralateral bryst	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Odds ratio	0.59		0.47	
2-sidig 95% CI	0.39 til 0.89		0.30 til 0.76	
p-value	0.0131		0.0018	
Totaloverlevelse	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Hazard ratio	0.97		0.97	
2-sidig 95% CI	0.85 til 1.12		0.83 til 1.14	
p-value	0.7142		0.7339	

4.3 Dosering

Anbefalt dose er én tablett (1 mg) daglig. Anbefalt behandlingsvarighet av pasienter med tidlig brystkreft er fem år, men optimal behandlingstid er ennå ikke klarlagt.

Definert døgndose for anastrozol er fastsatt av WHO til å være 1 mg. Dette tilsvarer én tablett daglig. Den definerte døgndose (DDD) må generelt betraktes som en teknisk verdi som ligger nær opp til et gjennomsnitt av de dosene som benyttes. Dette kan innebære at DDD ikke nødvendigvis er den mest forskrevne eller brukte dose. Når det gjelder bruk av anastrozol som adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med brystkreft, vil trolig den daglige dosen den enkelte pasient tar ikke avvike vesentlig fra DDD. Salget i DDD av anastrozol har økt vesentlig fra 2004 til 2005. Trolig skyldes dette at preparatet i 2005 fikk indkassjonsutvidelse som omfatter adjuvant behandling (tidligere bare avansert brystkreft), samt at spesialistmiljøet innen diagnostikk og behandling av brystkreft i Norge, NBCG (Norsk Bryst Cancer Gruppe) endret sine retningslinjer for adjuvant behandling¹.

4.4 Bivirkninger

Anastrozol var i ATAC-studien generelt godt tolerert. Det var signifikant færre pasienter som avbrøt behandlingen med anastrozol enn med tamoksifen på grunn av bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene var blant annet hetetokter, muskel- og skjelettpåvirkninger, kvalme, humørforandringer, og blødningsforstyrrelser.

Hjerte-karibivirkninger

Da østrogen generelt påvirker en rekke fysiologiske prosesser, kan man ikke utelukke uønskede effekter når østrogensyntesen hemmes. I enkelte studier av aromatasehemmere^{6 10}, er det blant annet vist tegn til oversykkelighet av hjerte-karsykdommer. Behandling med aromatasehemmere over tid kan medføre at lipidprofilen endres i uønsket retning. Geisler og Lønning har i en oversiktsartikkel¹¹ gjennomgått flere studier av behandling med både tamoksifen og ulike aromatasehemmere med hensyn på hjerte-karsykdom. Deres konklusjon er at man i dag ikke vet om det er noen forskjell i økt risiko mellom behandling med tamoksifen eller aromatasehemmere.

Bentetthet

Behandling med aromatasehemmere kan over tid gi akselerert osteoporose. Årsaken til dette er at lave østrogennivåer er assosiert med tap av bentetthet. I de kliniske studiene ATAC⁴, IES⁶ og MA-17⁵ der adjuvant behandling med aromatasehemmere er undersøkt, er det i samtlige studier registrert økt forekomst av brudd, men resultatene var kun signifikant i ATAC. Lønning påpeker i en oversiktsartikkel¹² at det er et problem at pasientene i kontrollarmene i ATAC og IES studiene fikk kontinuerlig behandling med tamoksifen, hvilket sannsynligvis har bidratt til redusert frakturforekomst. Trolig gir også de ulike aromatasehemmerne forskjellig grad av risiko for benbrudd og tap av bentetthet da de har forskjellig struktur. McCloskey har forsøkt å redegjøre for dette i en oversiktsartikkel¹³, men mener det er for tidlig å trekke

konklusjoner om hvorvidt dette er et problem som har klinisk betydning da fenomenet foreløpig er lite studert.

I en liten studie av Lønning og medarbeidere¹⁴ er effekten av eksemestan på bentetthet blant postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft undersøkt. Resultatene tilsier at eksemestan i liten grad øker bentapet, men de anbefaler likevel at bentettheten bør følges under behandling med aromatasehemmer. På bakgrunn av blant annet denne studien anbefaler Norsk Bryst Cancer Gruppe at bentettheten skal måles før behandling med aromatasehemmer startes. Dette gjentas etter 1 år og deretter hvert annet år. Videre anbefaler de i sine retningslinjer at alle pasienter som behandles adjuvant med aromatasehemmere bør få et daglig tilskudd av vitamin D og kalsium¹.

4.5 Interaksjoner

Anastrozol bør brukes med forsiktighet sammen med andre legemidler som metaboliseres via CYP 1 A2, 2 C8/9 og 3A4 og har smal terapeutisk indeks. Tamoksifen og /eller østrogener virker hemmende på den farmakologiske effekten av anastrozol, og skal derfor ikke gis samtidig.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av Arimidex (anastrozol)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søker har benyttet en kostnad-effekt analyse for å vise at behandling med anastrozol er kostnadseffektivt sammenlignet med tamoxifen. Formålet med den helseøkonomiske analysen er å vise en beregnet merkostnad i forhold til helsegevinst ved å behandle en kohort på 1000 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft med anastrozol i stedet for tamoxifen ved adjuvant behandling.

Kostnadseffektivitetsanalysen er basert på en Markovmodell, der man ser for seg effektene av å behandle de samme 1000 kvinnene med hormonreseptorpositiv brystkreft i fem år med enten anastrozol eller tamoksifen. Forløpene i de to behandlingsregimene er like bortsett fra at forhold som er spesielle for anastrozol legges inn i anastrozol-forløpet og tilsvarende for tamoxifen. Kohorten på 1000 pasienter følges i modellen over et tidsperspektiv på totalt 20 år (opprinnelig 15 år). Beregningene tar utgangspunkt i ATAC-studien.

Pasientene kan til enhver tid i modellen befinne seg i en av følgende helsetilstander:

1. Behandling med anastrozol eller tamoxifen
2. Bytte av behandling; fra anastrozol til tamoxifen eller omvendt
3. Lokalt/regionalt/kontralateralt tilbakefall
4. Fjernspredning
5. Død som følge av brystkreft (tilbakefall og fjernspredning)
6. Død av andre årsaker

Ingen pasienter kan befinne seg i mer enn en tilstand samtidig. Alle starter i tilstand 1, og vil etter hvert forflytte seg til andre tilstander. Fra helsetilstandene død, enten som følge av brystkreft eller andre årsaker, er det ingen annen utgang.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Tabell 2: Oversikt over sentrale datakilder i modellen

Parameter	Datakilde	Land
Død av andre årsaker	SSB	Norge
Død av brystkreft	ATAC	Internasjonal
Risiko for tilbakefall	ATAC	Internasjonal

Vi ser av tabell 2 at data for å beregne risiko for død av andre årsaker er hentet fra Statistisk sentralbyrå.

Videre er risikoen for tilbakefall hentet fra ATAC-studien⁶. ATAC-studien er en randomisert, dobbeltblind, multisenterstudie der 9366 brystkreftpasienter ble fordelt til behandling med enten arimidex eller tamoxifen, eller arimidex i kombinasjon med tamoxifen. Det benyttes to forskjellige sannsynligheter for å dø av brystkreft, hhv. sannsynlighet for å dø av brystkreft for kvinner som ikke har utviklet fjernmetastaser og sannsynlighet for å dø av brystkreft etter fjernmetastasering.

Det er foreløpig ikke tilgjengelig effektdata utover årene 1-5. Det er derfor usikkert hvilke effektforskjeller på tilbakefall og fjernspredning man vil se mellom pasientgruppene etter at behandlingen over fem år avsluttes. I den innsendte analysen er det lagt til grunn konstant effektforskjell etter fem års behandling.

Dataene fra ATAC-studien er videre benyttet til å beregne sannsynlighet for å oppleve tilbakefall.

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Selv om søker ikke angir konkret hvilket kostnadsperspektiv som legges til grunn for analysen, følger det av redegjørelsen at søker legger til grunn at analysen vurderer kostnadene fra et samfunnsmessig perspektiv, dvs. at alle relevante kostnader inkluderes uavhengig av hvem som betaler.

5.4 Kostnader

5.4.1 Direkte kostnader

Siden det ikke er gjennomført norske studier på individnivå for å estimere kostnader ved tilbakefall av brystkreft har søker har valgt å kostnadsberegne aktuelle kostnadskomponenter med utgangspunkt i behandlingspraksis, og kombinert dette med offentlige kostnadsdata. I tabell 3 gjengis datakildene for de direkte kostnadene.

Tabell 3: Oversikt over kilde for direkte kostnader

Kostnadstype	Datakilde
Legemiddelkostnader	Statens legemiddelverk
Behandlingskostnader	Takster/DRG-koder
Sykehusbehandling	DRG

Basert på de kliniske dataene fra ATAC-studien og den helseøkonomiske modellen har søker identifisert følgende kostnadskomponenter:

Tabell 4: Kostnadskomponenter

Kostnadskomponenter
Legemidler
Oppfølging og monitorering av pasientene
Oppdagelse og diagnostisering av tilbakefall
Behandling av tilbakefall
Oppfølging av tilbakefall
Oppdagelse og diagnostisering av fjernspredning
Behandling av fjernspredning
Oppfølging av fjernspredning
Behandling av bivirkninger

I tabell 5 gjengis kostnadene knyttet til de ulike kostnadskomponentene som er beregnet av søker og benyttet i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 5: Kostnader i kostnadseffektivitetsanalysen

Kostnadstype	Kostnad
<i>Helsetilstand 1. Legemiddelbehandling</i>	
Arimidex, per år, adjuvant behandling	Kr. 11 322
Tamoxifen, per år, adjuvant behandling	Kr. 1 382
Legekontroll	Kr. 284
Mammografi	Kr. 589
<i>Helsetilstand 2. Bytte av behandling pga. bivirkninger</i>	
Legekontroll	Kr. 284
<i>Helsetilstand 3. Tilbakefall</i>	
Diagnostisering av tilbakefall	Kr. 1 391
Behandling av lokalt/regionalt/kontralateralt tilbakefall	Kr. 190 135
Legemiddelkostnad for arimidexpasienter etter tilbakefall, per syklus	Kr. 3 125
Legemiddelkostnad for tamoxifenpasienter etter tilbakefall, per syklus	Kr. 3 125
<i>Helsetilstand 4. Fjernspredning</i>	
Diagnostisering av fjernspredning	Kr. 2 097
Behandling av fjernspredning	Kr. 285 307
<i>Helsetilstand 5. Død som følge av brystkreft</i>	
Terminalpleie	Kr. 105 393
<i>Helsetilstand 6. Annen død</i>	
Død sin følge av andre årsaker enn brystkreft	Kr. 0
<i>Bivirkninger</i>	
Ischemisk cerebrovaskulær hendelse	Kr. 42 758
Dyp venetrombose	Kr. 24 108
Endometriekreft	Kr. 78 239
Fraktur i hofte, ryggstøyle, underarm	Kr. 13 040
Andre frakturer	Kr. 6 520
Katarakt	Kr. 13 040
Andre bivirkninger som genererer legekontroll	Kr. 284

5.4.2 Indirekte kostnader

I modellen er det mulig å inkludere indirekte kostnader knyttet til produksjonsbortfall som følge av brystkreft. I beregningen av de indirekte kostnadene legges det til grunn at pasientene trer ut av arbeidsstyrken 14 dager før dødstidspunktet. Det er i tillegg lagt til grunn at pasientene er borte en dag pga. tilbakefall (lokalt eller fjernspredning) og to dager pga. mindre alvorlige og alvorlige bivirkninger.

Det er videre lagt til grunn at kvinner med brystkreft har tilnærmet normal yrkesfrekvens også etter fjernmetastasering. Tall for yrkesfrekvens i hver aldersgruppe er hentet fra SSB. Gjennomsnittslønn er beregnet på bakgrunn av tall fra nasjonalregnskapet (SSB) samt inflasjon – NOK 393 203 i 2005. Kostnad knyttet til tapt arbeidsdag blir NOK1552.

5.4.3 Ubestemte kostnader

Modellen inkluderer ikke denne typen kostnader.

5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Resultatet av analysen vises som merkostnad/vunne leveår. Det er videre gjennomført både en deterministisk og probabilistisk analyse.

Resultatene av modellene er som følger:

Tabell 6: Resultater

Kostnad per vunne leveår	Deterministisk analyse	Probabilistisk analyse
Direkte kostnader	kr. 44 805	kr. 46 469
Direkte + indirekte kostnader	kr. 44 577	- kr.12 141

Resultatene indikerer at behandling med anastrozol synes å gi en mer-effekt i form av at gjennomsnittspasienten får hhv. lengre sykdomsfri overlevelse og flere levemåneder/år. Selv om anastrozol koster omtrent 10 ganger mer enn tamoksifen, gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive. Dette skyldes de helsemessige gevinstene som medfører at annen og dyr kreftbehandling kan reduseres.

Når de indirekte kostnadene tas med i den probabilistiske analysen *tjener* faktisk samfunnet NOK 12 141 per vunne leveår. Dette skyldes at anastrozol reduserer dødelighet også blant yngre kvinner, som har høyere yrkesfrekvens enn kvinnene på 64 år i den deterministiske analysen. Det spiller videre liten rolle for resultatene i den deterministiske analysen om de indirekte kostnadene inkluderes eller ikke.

Tabell 7 viser sannsynligheten for at anastrozol er kostnadseffektivt gitt ulike nivåer på statens betalingsvillighet.

Tabell 7: Sannsynlighet for kostnadseffektivitet.

Betalingsvilje per vunne leveår	Sannsynlighet for kostnadseffektivitet
Kr. 60 000	Ca. 50 %
Kr. 160 000	Ca. 75 %
Kr. 210 000	Ca. 80 %
Kr. 280 000	Ca. 85 %
Kr. 460 000	Ca. 90 %

5.6 Sensitivitetsanalyse (diskontering etc.)

På bakgrunn av Finansdepartementets veiledning for samfunnsøkonomiske analyser har søker lagt til grunn 4 % diskonteringsrente. En årlig diskonteringsrente på 4 % er i modellen omgjort til 1 % per kvartal (4 kvartal i året).

Det er gjennomført sensitivitetsanalyser for den deterministiske analysen. Kostnadsvariablene endres med +/- 50 prosent. Også i dette tilfellet gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive. Resultatet er mest følsomt for endringer i prisen på anastrozol.

Den probabilistiske analysen er i seg selv en sensitivitetsanalyse ved at de fleste variablene som inngår har en sannsynlighetsfordeling. Kostnadene har imidlertid ikke blitt variert. Det er derfor gjennomført en ensidig sensitivitetsanalyse der kostnadene endres med +/-50 prosent. Resultatet er særlig følsomt for endringer i prisen på anastrozol, kostnader ved bivirkninger for anastrozolphasientene og kostnader ved behandling av fjernspredning. Også i dette tilfellet gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive.

6 Diskusjon

6.1 En totalvurdering

Manglende langtidsdata

Foreløpig eksisterer det lite data på overlevelse og øvrige langtidseffekter av aromatasehemmere som legemiddelgruppe ved adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft. Dette skyldes i hovedsak at oppfølgingstiden til nå er for kort, men produsentene av aromatasehemmere har antydnet at resultater fra oppfølgingsstudier vil foreligge innen tre til fem år.

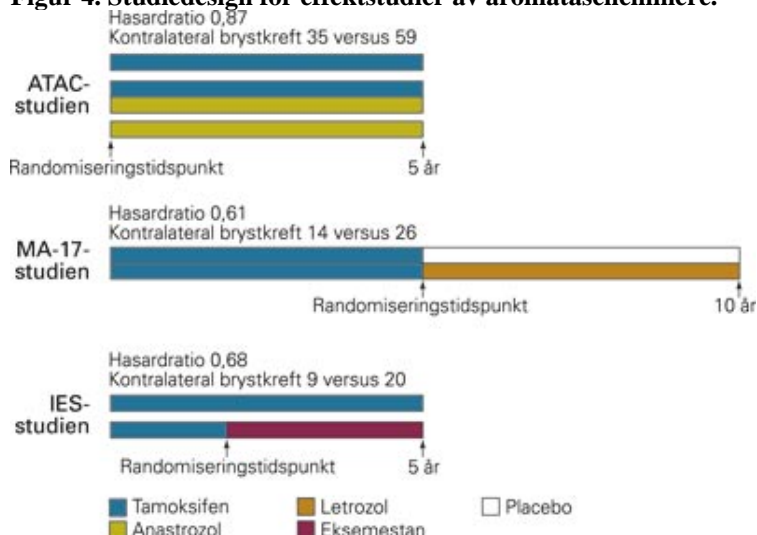
Blåreseptnemnda har vurdert deler av dokumentasjonsgrunnlaget for refusjonssøknaden, og mener det på det nåværende tidspunkt ikke er rimelig å stille krav om langtidsdata på overlevelse. På bakgrunn av de data som foreligger mener nemnda det er en plausibel sammenheng

mellom fjernspredning og død. Følgelig er effekt på sykdomsfri overlevelse et adekvat endepunkt.

Behandlingsregime

Ledende brystkreftmiljøer mener at valg av preparat og behandlingsregime er den største usikkerheten ved adjuvant behandling med aromatasehemmere. I de pivotale kliniske studiene av aromatasehemmere er det tre ulike tredjegerasjons aromatasehemmere (anastrozol, letrozol og eksemestan). Samtlige av aromatasehemmerne har i studiene vært sammenlignet med tamoksifen, men da studiene har svært forskjellig design, kan resultatene ikke sammenlignes direkte (se figur 4).

Figur 4. Studiedesign for effektstudier av aromatasehemmere.



Kilde: Tidsskrift for Den Norske Lægeforening 2005;125(6):723-8.

De pivotale studiene dannet også grunnlaget for de ulike aromatasehemmernes godkjente medisinske indikasjoner. Dette innebærer at per i dag har ingen av aromatasehemmerne identisk indikasjon.

Til det foreligger sammenlignende studier av

- behandlingsregime
 - o adjuvant behandling med aromatasehemmere igangsettes umiddelbart etter operasjon (initieil) uten forbehandling med tamoksifen
 - o etter to år med tamoksifen (sekvensieil)
 - o etter 5 år med tamoksifen (forlenget behandling)

- valg av aromatasehemmer

er det foreløpig usikkert^{15 16} hva som er optimal adjuvant behandling med aromatasehemmere ved tidlig hormonfølsom brystkreft. Norsk Bryst Cancer Gruppe har i sine retningslinjer¹ sidestilt de tre aromatasehemmerne som er på markedet.

Sikkerhet

Det er også knyttet usikkerhet rundt langtidseffekter av adjuvant behandling med aromatasehemmere. Tilgjengelige data indikerer at aromatasehemmere generelt er godt tolerert og ikke assosiert med økt risiko for livmorhalskreft og venetrombose slik som behandling med tamoksifen er. Likevel er en bekymring ved bruk av aromatasehemmere over tid en mulig akselerert osteoporose og en eventuell negativ effekt på plasma-lipidprofil¹².

Modellen

Søker har benyttet en Markovmodell for å vise at anastrozol er kostnadseffektiv adjuvant behandling for postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv invasiv brystkreft sammenlignet med 5 års adjuvant tamoksifenbehandling.

Manglende transparens er ofte et problem med denne typen modeller. Modellene er komplekse og det ligger til grunn omfattende beregninger. Dette gjør det utfordrende å etterprøve de faktiske utregningene.

Det vil alltid være kilder til usikkerhet ved den type simuleringer søker har benyttet seg av. For det første er det usikkert om modellspesifikasjonen er riktig, dvs. om modellen beskriver virkeligheten hensiktsmessig. For det andre er det usikkert om parameterverdiene som benyttes i modellen har riktige tallverdier.

Legemiddelverket mener at den helseøkonomiske analysen som er gjennomført for anastrozol er særlig utsatt for parameter-usikkerhet. Dette skyldes blant annet:

- At modellen brukes til å anslå sparte leveår (LYG) uten at det eksisterer kliniske data for endepunktet.
- Usikkerhet ved estimatene for overgangssannsynligheter for de ulike tilstandene i Markovmodellen.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at utfallet ved bruk av aromatasehemmere vil bli sparte leveår og ikke bare forlenget sykdomsfri overlevelse (DFS). Det er imidlertid ikke konkrete holdepunkter for en slik konklusjon ennå. Et mulig, dog lite sannsynlig, scenario, kan for eksempel være at den helsemessige gevinsten består i at pasienten opplever en forlenget sykdomsfri periode, samtidig som at LYG forblir uendret med aromatasehemmere.

Siden effekt på DFS synes vist, mener Legemiddelverket det derfor kunne vært interessant/hensiktsmessig å vurdere QALY-effekt av preparatene. Forlenget sykdomsfri periode, selv om levetiden ikke forlenges, vil ha positiv effekt på livskvaliteten.

Overgangssannsynligheter

Estimatene for overgangssannsynligheter for de ulike tilstandene i Markovmodellen spiller en viktig rolle i beregningene av legemiddelets kostnadseffektivitet. Tilgangen og kvaliteten på dataene som brukes til å beregne sannsynlighetene har stor betydning for utfallet.

Det er foreløpig ikke tilgjengelig effektdata for tilbakefall utover årene 1-5. Det er derfor usikkert hvilke effektforskjeller man vil se mellom pasientgruppene etter at behandlingen over fem år avsluttes. I den innsendte analysen er det lagt til grunn konstant effektforskjell mht. tilbakefall etter fem års behandling.

Det ekstrapoleres således en tilleggseffekt av anastrozol som det strengt tatt ikke foreligger data for å påberope. Legemiddelverket slutter seg imidlertid til søkers vurdering om at det er lite sannsynlig å forvente en redusert effektforskjell og vurderer derfor risikoen for å overdri-ve den positive effekten av anastrozol i modellen som liten.

Kostnader

Det er de samfunnsøkonomiske kostnadene som ønskes belyst i de innsendte legemiddeløkonomiske analysene. Når færre kvinner får tilbakefall og/eller dør med anastrozol enn med tamoksifen, blir produksjonstapet mindre. Dette er en gevinst for samfunnet. Søker åpner for å ta med den potensielle gevinsten, i form av lavere kostnader, av at flere kvinner kan komme tilbake i arbeid og produksjon dersom de behandles med anastrozol fremfor tamoksifen. Den innsendte legemiddeløkonomiske analysen legger dermed til rette for å beskrive samfunnets reelle ressursoppofrelse ved bruk av preparatet. Dette er ønskelig fra et samfunnsøkonomisk perspektiv.

I og med at omfanget og verdsettelsen av dette kostnadselementet er beheftet med vesentlig usikkerhet, mener Legemiddelverket det er positivt at analysen åpner for å ekskludere disse elementene. Dermed kan elementenes betydning for resultatene identifiseres.

Verdsettelsen av produksjonstapet synes ikke overdrevet. Videre fremstår det som rimelig at betydningen av produksjonstapet er større i den probabilistiske analysen, da denne tar høyde for en større andel kvinner i yrkesaktiv alder.

Som nevnt under punkt 5.4 er det ikke gjennomført norske studier på individnivå for å estimere kostnader ved tilbakefall av brystkreft. Søker har derfor forsøkt å kostnadsberegne aktuelle kostnadskomponenter med utgangspunkt i behandlingspraksis.

Utgangspunktet for kostnadskomponentene som inngår i modellen er vanlig norsk behandlingspraksis for ulike typer hendelser og tilbakefall/fjernspredning. Det er således benyttet norske data for å beregne kostnadene. Til tross for ønsket om uavhengige kostnadsestimater, fremstår kostnadene som inngår i modellen og verdsettelsen av disse som rimelige.

I modellen genererer pasienter som får tilbakefall og fjernspredning en bestemt gjennomsnittskostnad. Mange av de som påbegynner behandling for tilbakefall og fjernspredning, dør før behandlingen er fullført. Å fordele kostnadene over tid øker sannsynligheten for at de samlede behandlingskostnadene ved tilbakefall ikke tas med dersom pasienten dør før fullstendig behandling er fullført. Dersom pasientene som starter på behandling for tilbakefall dør før hele behandlingen ved tilbakefall er fullført, mens modellen tar med kostnadene knyttet til full behandling, overestimeres i så fall behandlingskostnadene ved tilbakefall.

Legemiddelverket mener risikoen for å overvurdere kostnadene ved tilbakefall er større ved den valgte metoden, siden alle som får tilbakefall i modellen genererer den angitte kostnaden med en gang. Dermed kan anastrozol fremstå som mer kostnadseffektivt enn det som kan være tilfelle, siden færre antas å få tilbakefall med anastrozol enn med tamoksifen. Legemiddelverket mener derfor det hadde vært hensiktsmessig å fordele behandlingskostnadene over tid.

Andre kostnads-effektivitetsstudier av aromatasehemmere

Per i dag likestiller NBCGs retningslinjer for adjuvant endokrin behandling av brystkreft alle aromatasehemmerne med hensyn på effekt og følgelig behandlingsregime. Dette på tross av ulik godkjent medisinsk indikasjon for de ulike aromatasehemmerne. Begrunnelsen for dette er antagelsen om at den gunstige mereffekten ved aromatasehemmere er en klasseeffekt.

Legemiddelverket har ikke funnet noen studier der de ulike aromatasehemmerne sammenlignes med hensyn på effekt og kostnadseffektivitet. Derimot har legemiddelverket funnet artikler der dette er diskutert for anastrozol og letrozol^{17 18 19 20}. I disse artiklene fremstår aromatasehemmere som mindre kostnadseffektive enn det som fremgår av den innsendte analysen for anastrozol.

Basert på antagelsen om aromatasehemmernes klasseeffekt, ble refusjonssøker bedt om å kommentere avvikene i kostnadseffektivitetsratioene beskrevet i artikkelen til Karnon¹⁸. Refusjonssøker oversendte utfyllende kommentarer vedrørende de avvikende resultatene. Legemiddelverket anser innspillet som svært nyttig i vår vurdering av den innsendte legemiddeløkonomiske modellens validitet. Legemiddelverket slutter seg til søkers vurdering om at mange små forskjeller i modellene, kan gi store utslag i kostnadseffektivitetsratioer.

7 Konklusjon

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med anastrozol er kostnadseffektiv adjuvant behandling av kvinner med østrogenreseptorpositiv brystkreft.

Statens legemiddelverk vedtar at Arimidex (anastrozol) innvilges refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav a) for behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft.

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjon omfatter kun adjuvant behandling hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft og behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.

Forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 2009-07-01
- Innen 2009-01-01 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av anastrozol, der man også sammenligner kostnadseffektiviteten av initiell adjuvant behandling med sekvensiell adjuvant behandling. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Arimidex (anastrozol).

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

STATENS LEGEMIDDELVERK

Erik Hviding
seksjonssjef

Anders Hansen
forsker

Kristin Svanqvist
forsker

8 Referanser

1. Brystkreft – diagnostikk og behandling. *Blåboka Norsk Bryst Cancer Gruppe oppdatert versjon 2005*.
2. Kreftregisteret. *Personlig meddelelse Steinar Thoresen mars 2005*.
3. www.kreftregisteret.no.
4. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131-9.
5. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-1802.
6. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081-1092.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*;365(9472):1687-1717.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 1998;351(9114):1451-1467.
9. Preparatomtale for legemidler. Summary of Product Characteristic (SPC) for Arimidex. www.legemiddelverket.no.
10. The Breast International Group 1-98 Collaborative G. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747-2757.
11. Geisler J, Lonning PE. Aromatase inhibitors as adjuvant treatment of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;57(1):53-61.
12. Lønning PE. Aromatasehemmere i behandling av brystkreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005;125(6):723-8.
13. McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *European Journal of Cancer*;In Press, Corrected Proof.
14. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5126-37.
15. Henderson IC. Aromatase inhibitors in the management of early breast cancer: optimizing the clinical benefit. *Semin Oncol* 2004;31(6 Suppl 12):31-4.
16. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *British Journal of Cancer* 2006;94:460-4.
17. Bruce EH. Benefit and projected cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy for patients with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2004;101(6):1311-1322.
18. Karnon J. Aromatase inhibitors in breast cancer: a review of cost considerations and cost effectiveness. *Pharmacoeconomics* 2006;24(3):215-32.
19. Karnon J, Delea T, Johnston SR, Smith R, Brandman J, Sung J, et al. Cost Effectiveness of Extended Adjuvant Letrozole in Postmenopausal Women after Adjuvant Tamoxifen Therapy : The UK Perspective. *Pharmacoeconomics* 2006;24(3):237-50.

20. Lonning PE. Comparing cost/utility of giving an aromatase inhibitor as monotherapy for 5 years versus sequential administration following 2-3 or 5 years of tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17(2):217-25.