

Refusjonsrapport – Aromasin (eksemestan), adjuvant behandling av brystkreft

1 Oppsummering

Formål:

Å vurdere Aromasin (eksemestan) 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.

Indikasjon det er søkt refusjon for:

Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2 - 3 års adjuvant tamoksifen behandling.

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.

Eksemestan er en aromatasehemmer som har anti-tumoreffekt ved at østrogennivåene i brystvevet nedsettes gjennom å hemme enzymet som danner østrogen. Østrogenreduksjon via hemming av aromatase er en effektiv og selektiv behandling mot hormon-avhengig brystkreft hos postmenopausale kvinner. Hos postmenopausale brystkreftpasienter har en daglig dose på 25 mg eksemestan redusert østrogennivåene med ca 98 %

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Resultat:

Effekten av eksemestan ble undersøkt i IES (Intergroup Exemestan Study) studien som er en randomisert, multisenter, dobbeltblind studie. I studien inngikk 4724 postmenopausale kvinner med brystkreft med positiv eller ukjent østrogen-reseptorstatus som hadde vært sykdomsfrie etter å ha fått adjuvant tamoksifen terapi i 2 til 3 år, randomisert til å motta 3 til 2 år med eksemestan eller tamoksifen for å fullføre totalt 5 år med hormonbehandling.

Etter 30,6 måneder median oppfølging viste resultatene at behandling med eksemestan ga bedre effekt (hazard ratio 0,68 95 % KI 0,56-82 $p < 0,001$) enn tamoksifen på det primære endepunktet sykdomsfri overlevelse (DSF).

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

Resultatene indikerer at behandling med eksemestan synes å gi en mer-effekt i form av at gjennomsnittspasienten får hhv. lengre sykdomsfri overlevelse og flere levemåneder/år. Selv om eksemestan 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.

Vedtak:

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

Statens legemiddelverk vedtar at Aromasin (eksemestan) innvilges refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav a) for indikasjonen behandling av:

Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2 - 3 års adjuvant tamoksifen behandling.

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjonen er indikasjonsspesifikk og refusjon omfatter kun behandling av:
 - Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2 - 3 års adjuvant tamoksifen behandling.

Og forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 2009-07-01.
- Innen 2009-01-01 skal refusjonssøker sende inn en ny helseøkonomisk analyse av eksemestan. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Aromasin (eksemestan).

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
3.2 EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	7
3.2.1 Kirurgi og strålebehandling.....	7
3.2.2 Adjuvant systemisk behandling.....	8
4 BEHANDLING MED AROMASIN (EKSEMESTAN).....	9
5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV EKSEMESTAN	13
6 DISKUSJON.....	18
7 KONKLUSJON	23
8 REFERANSER.....	24

2 Søknadslogg

Refusjonssøker: Pfizer A/S.

Preparat: Aromasin
Virkestoff: Eksemestan

Indikasjon det er søkt refusjon for: Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2 - 3 års adjuvant tamoksi-fenbehandling.

ATC-nr: L02B G06

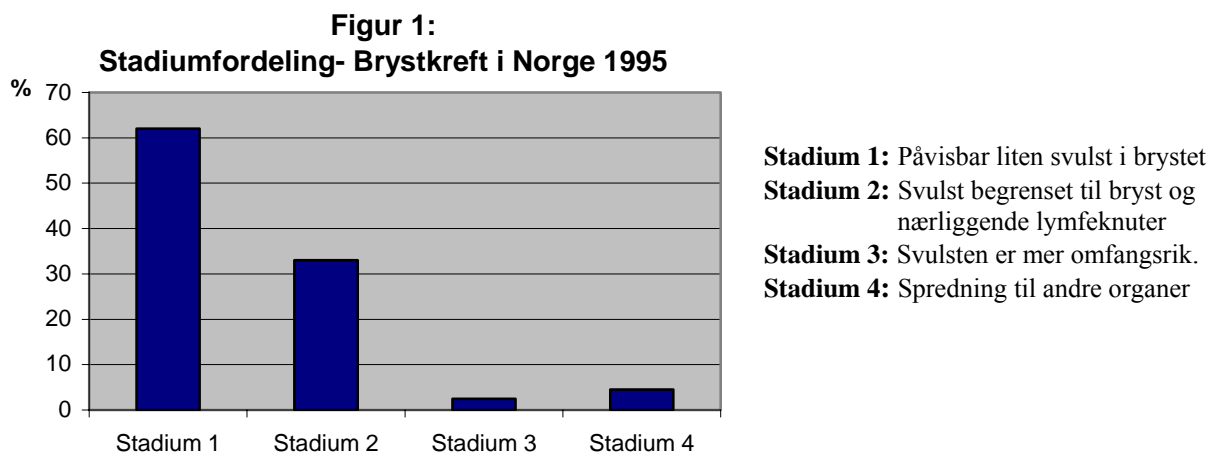
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2004-11-11
Saksbehandling startet 2004-11-15
Vedtak fattet: 2006-05-15
Saksbehandlingstid: 174 dager

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

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Brystkreft

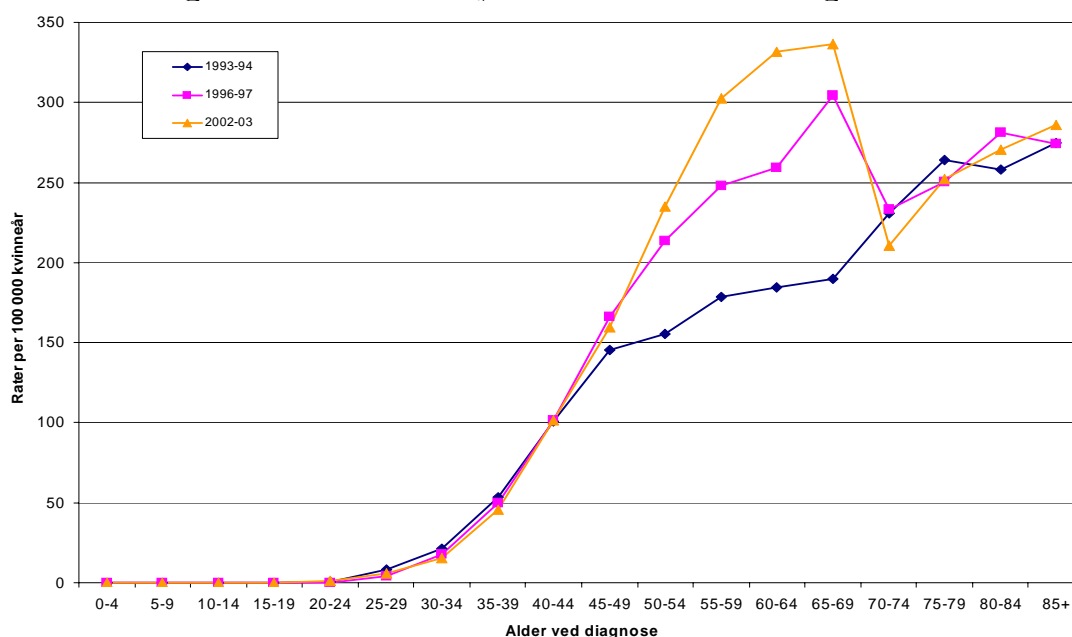
Brystkreft er en ondartet svulst som oppstår i brystet. Det finnes flere typer, men de fleste utgår fra brystkjertlene. Biologisk er brystkreft karakterisert ved svært varierende sykdomsforløp. I den ene enden av skalaen finnes rasktvoksende svulster med tidlig spredning, mens det i den andre enden av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

3.2.1 Kirurgi og strålebehandling

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 tredjegenasjons 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 anslått at om lag 700 pasienter årlig vil starte med eksemestanbehandling for den aktuelle indikasjonen. 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 eksemestan.

4 Behandling med Aromasin (eksemestan)

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

Aromasin (eksemestan) er indisert for

- *Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2 - 3 års adjuvant tamoksifenbehandling.*
- Behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig induisert postmenopausal status med progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogen. Effekt er ikke vist hos pasienter med negativ østrogen-reseptor status.

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

Virkningsmekanisme

Eksemestan er en steroid aromatase-inaktivator som binder seg irreversibelt til aromatase-enzymet slik at muligheten for å lage østrogen ødelegges. Hos postmenopausale kvinner produseres østrogenene primært ved omdannelse av androgener til østrogen ved hjelp av aromatase-enzymet i perifere vev. Østrogenreduksjon via hemming av aromatase er en effektiv og selektiv behandling av hormonavhengig brystkreft hos postmenopausale kvinner.

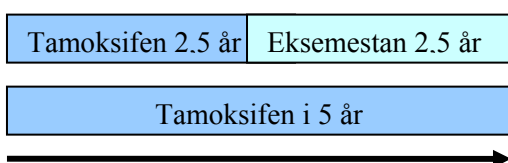
Hos postmenopausale brystkreftpasienter har en daglig dose på 25 mg eksemestan redusert østrogennivåene med ca 98 %⁹. Effekt har ikke blitt påvist hos pasienter med negativ østrogen-reseptorstatus.

4.2 Effektstudier, design og resultater

Design

I IES (Intergroup Exemestan Study)⁶, som er en randomisert, multisenter, dobbeltblind studie, ble effekten av eksemestan undersøkt. I studien inngikk 4724 postmenopausale kvinner med brystkreft med positiv eller ukjent østrogen-reseptorstatus som hadde vært sykdomsfrie etter å ha fått adjuvant tamoksifen terapi i 2 til 3 år, randomisert til å motta 3 til 2 år med eksemestan eller tamoksifen for å fullføre totalt 5 år med hormonbehandling.

Figur 3: Studiedesign IES-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 totaldødelighet og forekomst av kontralateral brystkreft.

Resultater

Etter 30,6 måneder median oppfølging viste resultatene at behandling med eksemestan ga bedre effekt (hazard ratio 0,68, 95 % KI 0,56-0,82, $p < 0,001$) enn tamoksifen på det primære endepunktet sykdomsfri overlevelse (DSF). Oppfølgingstiden fører til en relativ gevinst i sykdomsfri overlevelse på 32 % (4,7 % absolutt forskjell), og var uavhengig av lymfeknutestatus eller tidligere kjemoterapi.

Eksemestan reduserte også signifikant risikoen for kontralateral brystkreft (hazard ratio 0,32, $p = 0,0034$). Analysen viste at generell overlevelse ikke var signifikant forskjellig i de to gruppene, med 116 døde i eksemestangruppen og 137 i tamoksifengruppen (hazard ratio 0,86, $p = 0,23$). På grunn for kort observasjonstid er det per i dag ikke mulig å konkludere med at forskjellen i sykdomsfri overlevelse kan overføres til fordel i total overlevelse for eksemestan.

Tabell 1: Resultater fra IES studien intention to treat populasjonen

Endepunkt Populasjon	Eksemestan Hendelser /N (%)	Tamoksifen Hendelser /N (%)	Hazard Ratio (95% konfidensintervall)	p-verdi*
Sykdomsfri overlevelse^a				
Alle pasienter	213 /2352 (9,1%)	306 /2372 (12,9%)	0,69 (0,58-0,82)	0,00003
ER+ pasienter	164 /2008 (8,2%)	248 /2011 (12,3%)	0,65 (0,53-0,79)	0,00001
Kontralateral brystkreft				
Alle pasienter	8 /2352 (0,3%)	25 /2372 (1,1%)	0,32 (0,15-0,72)	0,00340
ER+ pasienter	5 /2008 (0,3%)	23 /2011 (1,1%)	0,22 (0,08-0,57)	0,00069
Brystkreftfri overlevelse^b				
Alle pasienter	171 /2352 (7,3%)	262 /2372 (11,0%)	0,65 (0,54-0,79)	<0,00001
ER+ pasienter	128 /2008 (6,4%)	215 /2011 (10,7%)	0,58 (0,47-0,73)	<0,00001
Overlevelse uten fjernmetastase^c				
Alle pasienter	142 /2352 (6,0%)	204 /2372 (8,6%)	0,70 (0,56-0,86)	0,00083
ER+ pasienter	107 /2008 (5,3%)	163 /2011 (8,1%)	0,65 (0,51-0,83)	0,00048
Total overlevelse^d				
Alle pasienter	116 /2352 (4,9%)	137 /2372 (5,8%)	0,86 (0,67-1,10)	0,22962
ER+ pasienter	90 /2008 (4,5%)	104 /2011 (5,2%)	0,87 (0,66-1,16)	0,33671

* Log-rank test; ER+ pasienter = østrogenreseptor positive pasienter.

^a Sykdomsfri overlevelse er definert som første forekomst av lokal- eller fjernmetastaser, kontralateral brystkreft, eller død uansett grunn.

^b Brystkreftfri overlevelse er definert som første forekomst av lokal- eller fjernmetastaser, kontralateral brystkreft eller brystkreftdød.

^c Overlevelse uten fjernmetastase er definert som første fjernmetastase eller brystkreftdød.

^d Total overlevelse er definert som død uavhengig av grunn.

4.3 Dosering

Anbefalt dose er én tablett (25 mg) én gang daglig inntil progresjon. I henhold til indikasjonen skal behandling med eksemestan av pasienter med tidlig brystkreft, vedvare i totalt fem år med kombinert sekvensiell adjuvant hormonterapi (tamoksifen etterfulgt av eksemestan), eller frem til tilbakefall oppstår.

Definert døgndose for eksemestan er fastsatt av WHO til å være 25 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 eksemestan 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 eksemestan har økt vesentlig fra 2004 til 2005. Trolig skyldes dette at preparatet i 2005 fikk indikasjonsutvidelse 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

Eksemestan var generelt godt tolerert i alle kliniske studier; bivirkningene var vanligvis milde til moderate⁹. Det var 6,3 % av pasientene som ble behandlet med eksemestan som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. Hos pasienter med tidlig brystkreft var de mest vanlige rapporterte bivirkningene hetetokter (22%), leddsmerter (17%) og tretthet (17%). De fleste bivirkningene kan knyttes til den normale farmakologiske konsekvensen av tap av østrogen, som eksempelvis hetetokter.

*Hjerte-kar**bivirkninger***

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. Følgelig vil lang tid med østrogensuppresjon kunne føre til lavere benmasse. I motsetning til aromatasehemmerens mulige negative effekt på bentetthet, har behandling med tamoksifen en beskyttende effekt mot osteoporose. 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

Eksemestan bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som metaboliseres via CYP 3A4 og har smal terapeutisk indeks. Det finnes ikke klinisk erfaring fra samtidig bruk av eksemestan og andre legemidler til behandling av kreft.

Eksemestan skal ikke gis sammen med legemidler som inneholder østrogen, da disse vil motvirke den farmakologiske effekten.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av eksemestan

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

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

Markovmodellens pasientpopulasjon er kvinner med behandlet operabel brystkreft etterfulgt av 2-3 års adjuvant tamoksifenbehandling. Pasientpopulasjonen tilsvarer pasientene i IES-studien⁶. Etter 2-3 års adjuvant tamoksifenbehandling blir pasientene enten byttet til eksemestan i de resterende 2-3 årene, eller fortsetter på tamoksifen. Begge pasientgruppene fullfører totalt 5 år med adjuvant behandling.

Modellen kjøres i 6 måneders sykluser til alle pasientene er døde. Ved slutten av hver syklus befinner pasientene seg i en av 10 Markovtilstander. Hver Markovtilstand er assosiert med bestemte kostnader og helseeffekter. Når modellen kjøres blir disse registrert og summert fortløpende for alle pasientene.

Endringer i pasientenes tilstand skjer ved eventuelle endringer i tilbakefall eller død. Pasienter som opplever et tilbakefall er ekskludert fra risiko for nye tilbakefall. Modellen begrenser seg til kun å ta hensyn til en type tilbakefall per pasient. Etter at type tilbakefall eller død er bestemt, har alle pasienter som fortsatt er i live én gitt sannsynlighet for å utvikle osteoporose. Pasienter som utvikler osteoporose vil ha sykdommen resten av livet. En overgang fra en tilstand med osteoporose til en tilstand uten osteoporose er ikke mulig i modellen.

Ved slutten av hver syklus befinner pasientene seg i en av følgende Markovtilstander:

- No recurrence, No osteoporosis
- Local recurrence, No osteoporosis
- Distant recurrence, No osteoporosis
- Contralateral breast cancer, No osteoporosis
- No recurrence, osteoporosis
- Local recurrence, osteoporosis
- Distant recurrence, osteoporosis

- Contralateral breast cancer, osteoporosis
- Death from breast cancer
- Death from other causes

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Tabell 2: Oversikt over datakilder

Parameter	Datakilde	Land	År
Mortalitetsrate	SSB	Norge	2003
Risiko for tilbakefall	IES	Internasjonal	2004
Mortalitetsrate etter tilbakefall	Kreftregisteret SEER-Medicare	Norge USA	2002 2004
Kostnader ved tilbakefall	SEER-Medicare ISF	USA Norge	2004 2005
Legemiddelkostnader	SLV	Norge	2005

Vi ser av tabell 2 at data for å beregne mortalitetsrate er hentet fra Statistisk sentralbyrå¹⁵.

Videre er risikoen for tilbakefall hentet fra IES-studien⁶. IES-studien er en internasjonal studie med stor norsk deltakelse. I og med at det ikke er tilgjengelig effektdata utover årene 1-4, er det i analysen lagt til grunn at risikoen for tilbakefall i perioden 5-10 år er lik risikoen for tilbakefall for tamoksifengruppen i årene 1-4 (som jo er høyere enn risikoen for tilbakefall for eksemestangruppen).

For mortalitet etter tilbakefall brukes data fra Det norske Kreftregisteret og SEER-Medicare¹⁶. Etter tilbakefall vil pasientene ha en forhøyet risiko for brystkreftrelatert død avhengig av type tilbakefall. I modellen skilles det mellom *lokalt tilbakefall*, *kontralateralt tilbakefall* og *fjernspredning*, der fjernspredning er mest livstruende og kontralateralt tilbakefall er minst livstruende. Modellen antar at pasienter kun har forhøyet risiko for død 10 år etter tilbakefall.

I modellen varierer sannsynligheten for å dø av fjernspredning og lokalt tilbakefall med tiden, mens sannsynligheten for å dø av kontralateralt tilbakefall er konstant. Pasienter med fjernspredning i modellen antas å ha samme risiko for død som norske pasienter med brystkreft stadium 4. Når det gjelder mortalitetssannsynlighet for lokalt tilbakefall brukes amerikanske data, da det ikke finnes norske data for dette. Søker antar at de amerikanske dataene er representative for norske forhold.

Når det gjelder mortalitetssannsynlighet for pasienter med kontralateralt tilbakefall antas det i modellen at pasientene har en prognose som tilsvarer overlevelsen til norske pasienter som diagnostiseres med brystkreft på et tidlig tidspunkt, dvs. stadium I og II.

I tabell 3 under oppsummeres hvilke helsetilstander som knyttes til de ulike Markovtilstandene.

Tabell 3. Helse ved Markovtilstander

Markov tilstand	Helseeffekt
No recurrence, No osteoporosis	I live, sykdomsfri
Local recurrence, No osteoporosis	I live, forhøyet risiko for brystkreft
Distant recurrence, No osteoporosis	I live, forhøyet risiko for brystkreft
Contralateral breast cancer, No osteoporosis	I live, forhøyet risiko for brystkreft
No recurrence, osteoporosis	I live, forhøyet risiko for brystkreft
Local recurrence, osteoporosis	I live, forhøyet risiko for brystkreft
Distant recurrence, osteoporosis	I live, forhøyet risiko for brystkreft
Contralateral breast cancer, osteoporosis	I live, forhøyet risiko for brystkreft
Death from breast cancer	Død
Death from other causes	Død

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Søker legger til grunn at analysen vurderer kostnadene fra et samfunnsmessig perspektiv, dvs. at alle relevante kostnader regnes med uavhengig av hvem som betaler. Modellen tar imidlertid kun hensyn til direkte kostnader som skyldes medisinsk behandling av brystkreft.

I den grad det faktisk er indirekte kostnader, fanges disse ikke opp av modellen.

5.4 Kostnader

5.4.1 Direkte og indirekte kostnader

I refusjonssøknaden er det som nevnt kun tatt med direkte kostnader som skyldes medisinsk behandling av brystkreft. Søker tar ikke høyde for den potensielle gevinsten ved at flere kan arbeide dersom de velger behandling med eksemestan fremfor tamoksifenbehandling.

Søker anfører at det ikke er gjennomført norske studier på individnivå for å estimere kostnader ved tilbakefall av brystkreft. Søker har derfor benyttet seg av data fra SEER-Medicare¹⁶.

Tabell 4. Kostnader ved Markovtilstander

Markov tilstand	Helseeffekt
Alle i live	Legemiddelkostnad ved adjuvant behandling fra valg av terapi til fullført 5 års behandling
No recurrence, No osteoporosis	Ingen ekstra kostnader
Local recurrence, No osteoporosis	Totalkostnad ved lokalt tilbakefall (registreres en gang per pasient)
Distant recurrence, No osteoporosis	Totalkostnad ved fjernspredning (registreres en gang per pasient)
Contralateral breast cancer, No osteoporosis	Totalkostnad ved kontralateralt tilbakefall (registreres en gang per pasient)
No recurrence, osteoporosis	Årlig kostnad ved behandling av osteoporose
Local recurrence, osteoporosis	Totalkostnad ved lokalt tilbakefall, årlig kostnad for osteoporosebehandling
Distant recurrence, osteoporosis	Totalkostnad ved fjernspredning (registreres en gang per pasient), årlig kostnad for osteoporosebehandling
Contralateral breast cancer, osteoporosis	Totalkostnad ved kontralateralt tilbakefall (registreres en gang per pasient), årlig kostnad for osteoporosebehandling
Death from breast cancer	Død, ingen ekstra kostnader
Death from other causes	Død, ingen ekstra kostnader

SEER-Medicare inneholder data fra 14 helseregistre som dekker ca. 26 prosent av den amerikanske befolkningen. Overlevelsesdata og all medisinsk ressursbruk med tilhørende kostnader i en periode over 10 år etter tilbakefall ble registrert. Kostnader ved tilbakefall ble estimert ved å analysere ressursbruk i forhold til tid etter tilbakefall. Totalkostnaden ble deretter beregnet ved å multiplisere ressursbruk med pasientenes overlevelse og gir et estimat for gjennomsnittskostnad i en pasientpopulasjon der pasientenes oppfølgingstid varierer pga. ulik livslengde. Ved omregning fra USD til NOK er det lagt til grunn en valutakurs på 6.40 NOK/USD. Søker anser kostnadene fra SEER-Medicare studien for å være representative også for norske forhold, samt et konservativt kostnadsestimat for behandling av tilbakefall.

Tabell 5. Kostnader over 10 år per type tilbakefall

Type tilbakefall	Totale behandlingstkostnader i \$	Totale behandlingstkostnader i NOK
Kontralateralt	17 531	112 198
Lokalt	29 165	186 656
Fjernspredning	35 905	229 792

5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Tabell 6. Resultat av modell:

	LYG	Δ Kostnad/LYG	Δ Kostnad/ekstrasykdomsfri måned	Probabilistisk
Eksemestan	35,67 år/100 pasienter	57 638 Kroner	2975 kroner	Gjennomsnittsverdi av 1000 simuleringer: 57 346 Kroner

Resultatene indikerer at behandling med eksemestan synes å gi en mer-effekt i form av at gjennomsnittspasienten får hhv. lengre sykdomsfri overlevelse og flere levmåneder/år. Selv om eksemestan 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.

5.5 Sensitivitetsanalyse (diskontering etc.)

Kostnader og helseeffekter er diskontert med 3 prosent. I sensitivitetsanalysen kjøres modellen også med 0 og 5 prosent rente. Søker har i etterkant foretatt sensitivitetsanalyse med 6 prosents diskonteringsrate. Modellen gir i begge tilfeller resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive.

Det er gjennomført sensitivitetsanalyser i begge analysene. I refusjonssøknaden endres hver enkelt variabel med +/- 20 prosent. Søker har i etterkant foretatt sensitivitetsanalyse der kostnadene endres til +/- 50 prosent av base case. I begge tilfeller gir modellen resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive.

Det er i tillegg utført en probabalistisk sensitivitetsanalyse, der aktuelle variabler i modellen gis en sannsynlighetsfordeling Gitt disse sannsynlighetsfordelingene kjøres en Monte Carlo simulering med 1000 repetisjoner for kostnadseffektivitetsraten til aromasin. Dersom samfunnet er villig til å betale 100 000 kroner per sparte leveår er det i følge simuleringen 90 prosent sannsynlig at aromasin er kostnadseffektiv behandling sammenliknet med tamoxifen. Som vist i tabell 3 holder også et snitt av disse verdiene seg innenfor verdier som vanligvis anses som kostnadseffektive.

6 Diskusjon

6.1 En totalvurdering

Manglende langtidsdata

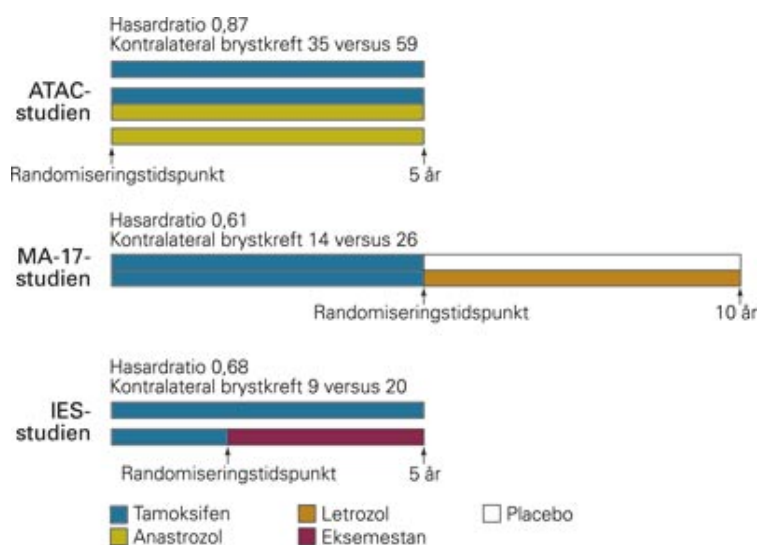
Foreløpig eksisterer det lite data på overlevelse og øvrige langtidseffekter av aromatasehemmere som legemiddelgruppe ved adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft. Dette skyldes i hovedsak at oppfølgingstiden til nå er for kort, men produsenten av eksemestan har antydnet at 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 de det er en plausibel sammenheng mellom fjernspredning og død. Følgelig er effekt på sykdomsfri overlevelse et adekvat endepunkt.

Behandlingsregime

Ledende brystkreftmiljøer oppfatter den største usikkerheten ved adjuvant behandling med aromatasehemmere er knyttet til valg av preparat og behandlingsregime. 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 Lægeforsking 2005;125(6):723-8.



De pivotale studiene dannet også grunnlaget for de ulike aromatasehemmeres 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 (initiell) uten forbehandling med tamoksifen
 - o etter to år med tamoksifen (sekvensiell)
 - o etter 5 år med tamoksifen (forlenget behandling)

- valg av aromatasehemmer

er det foreløpig usikkert^{17 18} 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 langtids effekter 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 som nevnt benyttet en Markovmodell for å vise at eksemestan er kostnadseffektiv adjuvant behandling for postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv invasiv brystkreft, etter tidligere 2-3 års adjuvant tamoksifenbehandling, sammenlignet med ytterligere 2-3 år adjuvant tamoksifenbehandling.

Mangelende 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 eksemestan 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.

På oppfordring fra Legemiddelverket gjennomførte søker cost-utility analyser for eksemestane. Resultatene fra denne analysen ga også verdier som vanligvis oppfattes som kostnadseffektive.

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.

Risikoen for tilbakefall er hentet fra IES-studien⁶ som er en internasjonal studie med stor norsk deltakelse. Dette øker sannsynligheten for at resultatene av studien er representative for norske forhold. I og med at det ikke er tilgjengelig effektdata utover årene 1-4, er det i analysen lagt til grunn at risikoen for tilbakefall i perioden 5-10 år er lik risikoen for tilbakefall for tamoksifengruppen i årene 1-4 (som jo er høyere enn risikoen for tilbakefall for eksemestangruppen). Dermed ekstrapoleres det ingen tilleggseffekt av eksemestan utover det som faktisk ble observert i årene 1-4 i IES studien. Legemiddelverket slutter seg til søkers vurdering om at dette reduserer risikoen for å overdrive den positive effekten av eksemestan i modellen.

Når det gjelder mortalitetssannsynlighet for *lokalt tilbakefall* brukes, som nevnt ovenfor, amerikanske data, da det ikke finnes norske data for dette. Søker antar at de amerikanske dataene er representative for norske forhold. Hvorvidt dette er en rimelig antagelse er usikkert. I mangel av noe annet er det likevel trolig den beste datakilden.

Kostnader

Som nevnt under punkt 5.4 er det:

1. Kun tatt med direkte kostnader som skyldes medisinsk behandling av brystkreft.

- a. Søker tar således ikke høyde for den potensielle reduksjonen i produksjonstap ved at flere kan arbeide (som følge av færre døde og færre tilbakefall) dersom de velger behandling med eksemestan fremfor tamoksifenbehandling.
2. Ikke gjennomført norske studier på individnivå for å estimere kostnader ved tilbakefall av brystkreft.
 - a. Søker har derfor benyttet seg av data fra SEER-Medicare for å estimere kostnader ved behandling av tilbakefall av brystkreft.

I de legemiddeløkonomiske analysene som sendes inn med refusjonssøknader ønskes de samfunnsøkonomiske kostnadene ved et tiltak belyst. Ved at søker utelater den potensielle gevinsten ved at flere kan komme tilbake i arbeid og produksjon dersom de behandles med eksemestan fremfor tamoksifenbehandling fra den økonomiske analysen, blir analysen ufullstendig fra et samfunnsøkonomisk perspektiv.

Det trekker imidlertid i utgangspunktet i søkers disfavør å utelate fra den økonomiske analysen potensielle reduserte samfunnsøkonomiske kostnader ved at flere kvinner kan komme tilbake i jobb som følge av behandling med eksemestan. Preparatet fremstår som mindre kostnadseffektivt enn hva som kan være tilfelle. De faktiske produksjonsgevinstene er imidlertid usikre og vanskelige å beregne. De avhenger blant annet av alderen på kvinnene som oppnår bedre helse eller som ikke dør av brystkreft, dvs. om disse er i yrkesaktiv alder.

Det er videre uheldig at det ikke benyttes norske data for å beregne kostnadene forbundet med ulike typer tilbakefall. Dette øker usikkerheten ved relevansen for kostnadsanslagene som benyttes i modellen. Hovedproblemet er om kostnadsdataene som ligger til grunn for modellens kostnadsanslag er representative for Norge. Søker argumenterer for at det er tilfelle.

Vi slutter oss imidlertid til søkers vurdering om at estimatene for direkte kostnader som er benyttet i modellen, på bakgrunn av hva som er vanlig norsk behandling av tilbakefall og gjeldende takster, fremstår som rimelige.

I modellen genererer pasienter som får tilbakefall en bestemt gjennomsnittskostnad. Kostnadene i modellen oppstår kun en gang og tar inn over seg pasientenes overlevelse gitt tilstanden de er i. Til tross for at den benyttede totalkostnaden for behandling av tilbakefall over 10 år også tar høyde for pasientenes overlevelse, mener Legemiddelverket det hadde vært hensiktsmessig å fordele behandlingkostnadene over tid.

Mange av de som påbegynner behandling for tilbakefall, dør før behandlingen er fullført. Å fordele kostnadene over tid øker sannsynligheten for at de samlede behandlingkostnadene ved tilbakefall ikke tas med dersom pasienten dør 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 behandlingkostnadene ved tilbakefall.

Legemiddelverket mener risikoen for å overvurdere kostnadene ved tilbakefall er større ved den valgte metoden, siden alle som får tilbakefall i modellen generer den angitte kostnaden med en gang. Dermed kan eksemestan fremstå som mer kostnadseffektivt enn det som kan være tilfelle, siden færre antas å få tilbakefall med eksemestan enn med tamoksifen.

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^{19 20 21 22}. I disse artiklene fremstår aromatasehemmere som mindre kostnadseffektive enn det som fremgår av den innsendte analysen for eksemestan. Basert på antagelsen om aromatasehemmerens klasseeffekt, ble refusjonssøker bedt om å kommentere avvikene i kostnadseffektivitetsratioene beskrevet i artikkelen til Kar-non²⁰. Refusjonssøker valgte i sin kommentar til legemiddelverket å fokusere på at artikkelen vurderte kostnadseffektivitet for anastrozol og letrozol, samt andre behandlingsregimer. De stilte seg dessuten kritisk til artikkelens metode for innsamling og behandling av data. Legemiddelverket er fremdeles av den oppfatning at de avvikende resultatene er interessante med hensyn på å vurdere den innsendte legemiddeløkonomiske modellens validitet.

Til tross for søkers noe ufullstendige tilbakemelding, mener Legemiddelverket at avvikene hovedsaklig skyldes en kombinasjon av ulike overgangssannsynligheter som inngår i modellene, ulike kostnader og kvantifisering av disse. Legemiddelverket mener således at mange små forskjeller i modellene, som angitt i ovennevnte artikler, kan gi store utslag i kostnadseffektivitetsratioer.

7 Konklusjon

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

Statens legemiddelverk vedtar at Aromasin (eksemestan) innvilges refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav a) for indikasjonen behandling av:

Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2 - 3 års adjuvant tamoksifenbehandling.

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjonen er indikasjonsspesifikk og refusjon omfatter kun behandling av:
 - Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2 - 3 års adjuvant tamoksifenbehandling.

Og forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 2009-07-01
- Innen 2009-01-01 skal refusjonssøker sende inn en ny helseøkonomisk analyse av eksemestan. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Aromasin (eksemestan).

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
Rådgiver

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 Aromasin. 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. Statistisk sentralbyrå. Dødelighetstabeller 2004.
16. Refusjonssøker har hentet data fra The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER Medicare data). Analysis of SEER- Medicare data modell parameters concerning breast cancer recurrence 2004.
17. Henderson IC. Aromatase inhibitors in the management of early breast cancer: optimizing the clinical benefit. *Semin Oncol* 2004;31(6 Suppl 12):31-4.
18. 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.
19. 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.
20. Karnon J. Aromatase inhibitors in breast cancer: a review of cost considerations and cost effectiveness. *Pharmacoeconomics* 2006;24(3):215-32.

21. 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.
22. 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.