

# Rapport og vedtak fra Statens legemiddelverk vedrørende søknad om opptak av fulvestrant (Faslodex) på listen over refusjonsberettigede legemidler etter §9 i forskrift om godtgjørelse av utgifter til viktige legemidler

## 1 OPPSUMMERING

**Formål:** Å vurdere fulvestrant (Faslodex) 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 punkt 9 maligne svulster, leucæmia, lymfomatose, myelomatose o.l.

### **Indikasjon:**

Fulvestrant (Faslodex) er indisert ved behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.

### **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 å 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.

En av de viktigste legemiddelgruppene innen hormonell behandling av østrogenfølsom brystkreft, er antiøstrogener. For brystkreftpasienter som har fått tilbakefall eller progresjon av sykdommen kan behandling med aromatasehemmere eller progesteroner være alternativ.

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

Fulvestrant representerer det første legemidlet i en ny klasse av antiøstrogener som betegnes østrogenreseptorantagonister. Kliniske studier på postmenopausale kvinner med primær brystkreft, har vist at fulvestrant signifikant nedregulerer ER-protein i østrogenreseptorpositive svulster sammenlignet med placebo. Studier viser at fulvestrant trolig ikke er kryssresistent med andre hormonelle behandlinger slik som eksempelvis tamoksifen er. Dette gir en ny behandlingsmulighet for kvinner som tidligere har respondert på hormonell behandling, men hvor sykdommen har progrediert.

**Resultat:**

Effekten av fulvestrant ble undersøkt i to randomiserte, kontrollerte multisenter studier. I studiene ble fulvestrant direkte sammenlignet med den selektive aromatasehemmeren anastrozol hos postmenopausale kvinner med lokalavansert eller metastaserende brystkreft.

I evalueringsrapporten til de europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) konkluderes det med at månedlig injeksjon av 250 mg fulvestrant er vist å være minst like effektiv (non-inferiority) som daglig behandling med 1 mg anastrozol hos postmenopausale kvinner med lokalavansert eller metastaserende brystkreft. EMA understreker at effekt kun er vist for pasienter som har østrogenreseptorpositiv kreft.

Den helseøkonomiske modellen som er lagt ved refusjonssøknaden er en markov-modell med monte carlo simulering der fulvestrant direkte blir sammenlignet med anastrozol. Refusjonssøker har utført en kostnad-effekt analyse hvor resultatene indikerer at behandling med fulvestrant synes å gi en mer-effekt i form av at gjennomsnittspasienten får flere levemåreder og økt helserelatert livskvalitet.

Legemiddelverket har den oppfatning at det er knyttet usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten ved bruk av fulvestrant til behandling av avansert brystkreft. Brystkreft er en alvorlig sykdom der behandlingsmulighetene for avansert sykdom i dag er begrenset. Behandling med fulvestrant kan representere et nytt behandlingstilbud for denne gruppen pasienter.

**Vedtak:**

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

*Postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling, eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.*

Med følgende refusjonsvilkår:

- Postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling, eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.
- Behandling kan kun igangsettes av spesialist i onkologi, eller spesialist i generell kirurgi ved sykehus som behandler pasienter med brystkreft
- Før behandling med Faslodex (fulvestrant) igangsettes skal progresjon av sykdom under eller etter annen endokrin adjuvant behandling dokumenteres.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket. Det stilles derfor krav om at senest 1 år etter at oppfølgingsstudier av effekt og sikkerhet av fulvestrant i høyere dosering er avsluttet, skal refusjonssøker sende inn en ny helseøkonomisk analyse av fulvestrant, jf legemiddelforskriften §14-24. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for fulvestrant (Faslodex).

## Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLØGG .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....</b>	<b>5</b>
3.1	BRYSTKREFT .....	5
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	6
3.2.1	<i>Kirurgi og strålebehandling .....</i>	<i>6</i>
3.2.2	<i>Adjuvant systemisk behandling.....</i>	<i>7</i>
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED FULVÆSTRANT .....</b>	<b>8</b>
<b>4.1</b>	<b>INNLEDNING.....</b>	<b>8</b>
4.2	EFFEKTSTUDIER, DESIGN OG RESULTATER .....	8
4.2.1	<i>Valg av sammenligningspreparat.....</i>	<i>8</i>
4.2.2	<i>Endepunkt.....</i>	<i>9</i>
4.2.3	<i>Resultater .....</i>	<i>9</i>
4.2.4	<i>Dosering.....</i>	<i>10</i>
4.3	EMEAS EVALUERINGSRAPPORT .....	10
4.4	BIVIRKNINGER.....	11
4.5	INTERAKSJONER.....	11
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV FULVES TRANT .....</b>	<b>12</b>
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT .....	12
5.2	HELSEEFFEKTER , HELSEGEVINST OG KOSTNADER VED VURDERTE BEHANDLINGALTERNATIV .....	14
5.3	STUDIENS KOSTNADSPERSPEKTIV .....	15
5.4	KOSTNADER .....	15
5.4.1	<i>Direkte kostnader .....</i>	<i>15</i>
5.4.2	<i>Indirekte kostnader.....</i>	<i>15</i>
5.4.3	<i>Ubestemte kostnader .....</i>	<i>15</i>
5.4.4	<i>Legemiddelets kostnadseffektivitet.....</i>	<i>16</i>
5.5	SENSITIVITETSANALYSE.....	16
5.6	DISKONTERING .....	16
<b>6</b>	<b>DISKUSJON .....</b>	<b>17</b>
6.1	FOREKOMST AV SYKDOM.....	17
6.2	AKTUELLE KANDIDATER FOR BEHANDLING MED FULVÆSTRANT .....	17
6.3	KLINISK DOKUMENTASJON AV FULVÆSTRANT .....	17
6.4	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DEN HELSEØKONOMISKE ANALYSEN .....	18
<b>7</b>	<b>VEDTAK.....</b>	<b>20</b>
<b>8</b>	<b>REFERANSER .....</b>	<b>21</b>

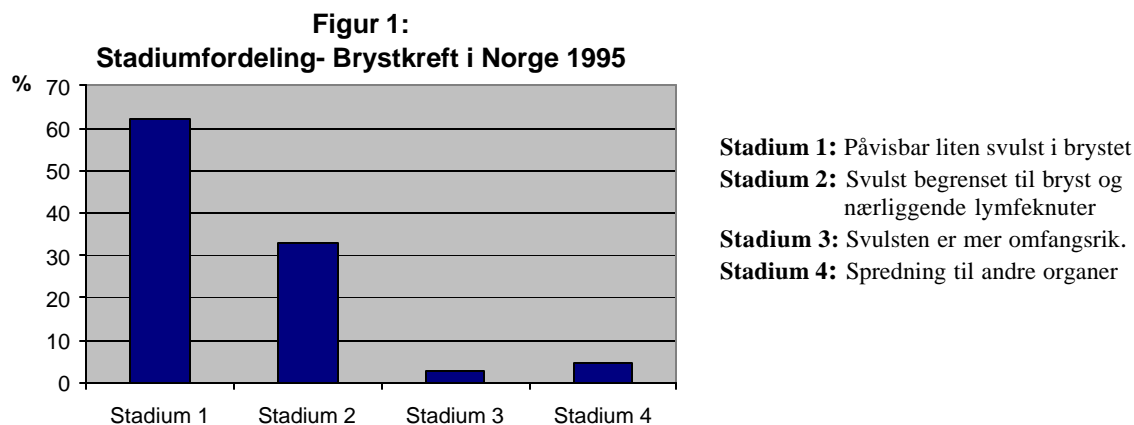
## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	AstraZeneca.
Preparat:	Faslodex
Virkestoff:	Fulvestrant
Indikasjon:	Faslodex (fulvestrant) er indisert ved behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen
ATC-nr:	L02B A03
Legemiddelform, styrke:	Injeksjonsvæske, oppløsning, 250 mg/5 ml.
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk 2004-11-24 og funnet gyldig 2004-12-03. Vedtak og rapport er sendt til Helsedepartementet 2005-05-27 Saksbehandlingstiden for refusjonssøknaden var 168 dager.

## 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 (arv) 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 vil avhenge 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). I 1995 hadde mer enn 60% av kvinnene ved diagnose tidspunktet påvisbar kreft kun i selve brystet (stadium 1). Dette er en klar forbedring fra tidligere, og viser trolig effekten av innføring av mammografiscreening. 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 kvinner<sup>1</sup>. Beregninger viser at hver 11. kvinne vil utvikle brystkreft<sup>1</sup>. Hvert år diagnostiseres mer enn 2700 nye tilfeller, og antallet nye tilfeller (insidens) er jevnt økende<sup>2</sup>. Rundt 25 000 kvinner i Norge har diagnosen brystkreft, og det er først og fremst kvinner over 50 år som rammes. Trolig utgjør denne gruppen ca 80 % av alle brystkrefttilfellene og ca 32% av disse befinner seg i stadium 2 (se figur 1). Tall fra kreftregisteret viser at forekomsten av kvinner med brystkreft i stadium 2 i 2001 var 7764.

### *Aktuelle kandidater for behandling med fulvestrant*

Behandling med fulvestrant kan på bakgrunn av godkjent indikasjon være aktuelt for postmenopausale kvinner der kreften betegnes som østrogenreseptorpositiv, klassifisert til å være i stadium 2 eller eventuelt i en mer langtkommen fase og at kvinnen ikke kan opereres. Dette medfører at antall aktuelle kandidater for fulvestrant vil kunne være begrenset.

## 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

### 3.2.1 Kirurgi og strålebehandling

Målsettingen med behandlingen er å etablere kontroll over brystkreftsykdommen og å 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 armhulen<sup>1</sup>. 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<sup>3</sup>. På grunn av gunstige effekter av tilleggsbehandling (adjuvant) med kjemoterapi<sup>4</sup> og hormonell (endokrin) behandling<sup>5</sup> får brystkreftpasientene i dag tilbud om slik behandling i en eller annen form.

#### *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*

En av de viktigste legemiddelgruppene innen hormonell behandling av østrogenfølsom brystkreft har vært og fortsatt er antiøstrogenet tamoksifen. Antiøstrogen har en klar anti-tumor effekt og kan redusere risikoen for kolateral brystkreft<sup>1</sup>. Et problem med tamoksifenbehandling kan være utvikling av resistens mot legemidlet. For brystkreftpasienter som har fått tilbakefall eller progresjon av sykdommen etter tamoksifenbehandling kan behandling med aromatasehemmere eller progesteroner være et alternativ.

#### *Aromatasehemmere*

Aromatasehemmere har anti-tumoreffekt ved at østrogennivåene i brystvevet nedsettes gjennom å hemme enzymet som danner østrogen. Aromatasehemmere kan inndeles i to hovedgrupper: De såkalte ikke-steroidreversible hemmerne som anastrozol og letrozol, og de irreversible aromataseinaktivatorene som eksemestor<sup>2</sup>.

#### *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 kun ved terapivikt som tredje/fjerde-linjebehandling.

## 4 BEHANDLING MED FULVESTRANT

### 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 brystkreft, særlig blant postmenopausale kvinner.

#### *Indikasjon*

Fulvestrant (Faslodex) er indisert ved behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.

#### *Virkningsmekanisme*

Fulvestrant representerer det første legemidlet i en ny klasse av antiøstrogener som betegnes østrogenreseptorantagonister. Fulvestrant bindes kompetitivt til østrogenreseptorer uten selv å ha østrogenlignende aktivitet (slik som tamoksifen kan ha). Virkningsmekanismen innebærer en nedregulering av østrogenreseptorprotein (ER-protein). Kliniske studier på postmenopausale kvinner med primær brystkreft, har vist at fulvestrant signifikant nedregulerer ER-protein i østrogenreseptorpositive svulster sammenlignet med placebo<sup>6</sup>. Studier viser at fulvestrant trolig ikke er kryssresistent med andre hormonelle behandlinger slik som eksempelvis tamoksifen er<sup>7</sup>. Dette gir en ny behandlingsmulighet for kvinner som tidligere har respondert på hormonell behandling, men hvor sykdommen har progrediert.

### 4.2 Effektstudier, design og resultater

Effekten av fulvestrant ble undersøkt i to randomiserte, kontrollerte multisenter studier; studie 0020 og 0021. I studiene ble fulvestrant direkte sammenlignet med den selektive aromatasehemmeren anastrozol hos postmenopausale kvinner med lokalavansert eller metastaserende brystkreft. Studie 0020, som var en åpen multisenterstudie, ble utført i Europa, Australia og Sør-Afrika, mens studie 0021 var en dobbelt-blind studie utført i Nord-Amerika. Begge studiene var opprinnelig designet for å undersøke muligheten for superiority (mer-effekt) av fulvestrant over anastrozol, men statistisk signifikante forskjeller ble ikke vist.

Derfor utførte en uavhengig ekspertgruppe en retrospektiv endring i studiedesign til non-inferiority (vise tilsvarende effekt). Data fra studiene (0020 og 0021) ble slik som planlagt kombinert for en totalvurdering av effekten til månedlig injeksjon fulvestrant 250 mg<sup>8</sup>.

#### 4.2.1 Valg av sammenligningspreparat

I begge de pivotale studiene ble fulvestrant sammenlignet med anastrozol. Anastrozol var den første tredjegenasjons aromatasehemmer, og er fortsatt en av de mest benyttede. Anastrozol er tidligere sammenlignet med progesteronet megestrol acetat i studier der median tid til progresjon var tilnærmet 5 måneder, og pasientpopulasjonen tilsvarte deltagerne i fulvestrantstudiene. Valg av anastrozol som sammenligningspreparat er av de europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) vurdert å være relevant<sup>9</sup>.



#### 4.2.2 Endepunkt

Det primære endepunkt i studiene var å sammenligne tid til progresjon av sykdom. Tid til progresjon ble definert som antall dager fra randomisering til en objektiv sykdomsprogresjon ble dokumentert, eller til død uavhengig av årsak.

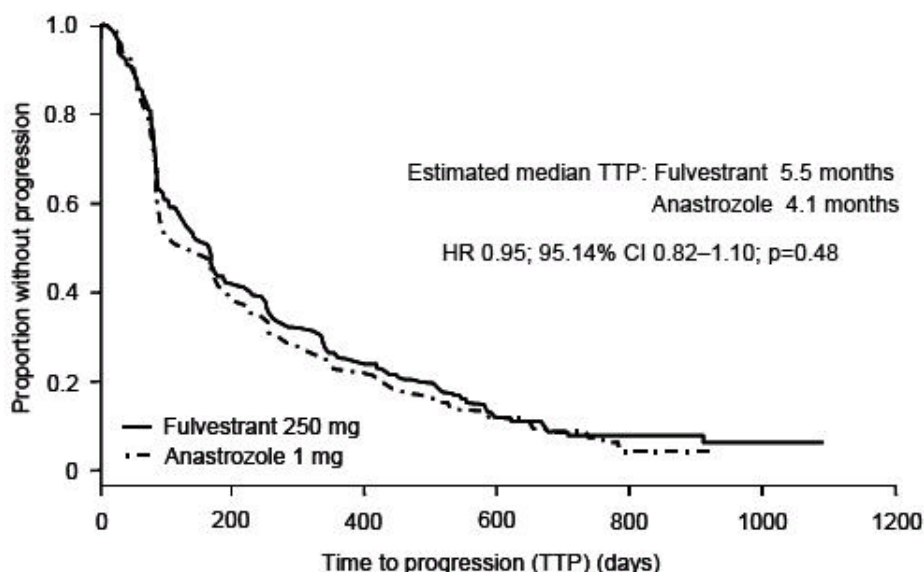
Sekundære endepunkter var blant annet å sammenligne objektiv responsrate, varighet av respons, tid til behandlingssvikt, tid til død, symptomatisk respons, livskvalitet og lokal og systemisk tolerabilitet av legemidlet.

#### 4.2.3 Resultater

Totalt ble 1014 pasienter randomisert og inkludert i studiene 0020 og 0021. Hvorav 428 pasienter ble behandlet med månedlige injeksjoner av 250 mg fulvestrant og 423 pasienter ble behandlet daglig med anastrozol 1 mg tablett. De resterende 163 pasienter fikk månedlig behandling med 125 mg fulvestrant. Denne studiearmen ble avsluttet før planlagt studietid. Dette fordi det ikke ble vist tilstrekkelig effekt av fulvestrant 125 mg hos de 30 første innrullede deltagerne. Gjennomsnittsalderen i begge studier var for pasienter behandlet med fulvestrant 64 år, mens for pasienter behandlet med anastrozol i studie 0020 var 65 år og i studie 0021 61 år. Gjennomsnittlig vekt var for Nord-Amerikanske kvinner 3-5 kg høyere enn for de øvrige deltagerne. Den vanligste hormonelle behandlingen deltagerne tidligere hadde fått var tamoksifen.

Pasientene hadde en median oppfølgingstid på 439 dager i studie 0020 og 510 dager i studie 0021. Dette tilsvarer en median oppfølgingstid på 22,1 måneder. Resultatene fra de kombinerte dataene viste at tid til progresjon var 166 dager for fulvestrantgruppen og 126 dager for anastrozolgruppen (Hazard Ratio 0,95, 0,95% KI 0,82-1,10), men resultatet var ikke signifikant ( $p=0,48$ ). Figur 2 viser et Kaplan-Meier plot av tid til progresjon. Under studieperioden fikk 83% av pasientene i fulvestrantgruppen og 85% av pasientene i anastrozolgruppen progresjon av sykdommen. Tumorprogresjon var den vanligste årsak til forverring i begge behandlingsgrupper. Død som følge av progresjon forekom sjeldnere enn 5 % i begge grupper. Den objektive responsraten for fulvestrant var 19,2% sammenlignet med 16,5 for anastrozol. Median tid til død var 27,4 måneder for pasienter behandlet med fulvestrant og 27,6 for pasienter behandlet med anastrozol. Hazard ratio mellom fulvestrant og anastrozol med hensyn til tid før død var 1,01 (95% KI 0,86-1,19). Analyser fra pasienter med østrogenreseptorstatus viste at bruken av fulvestrant bør begrenses til pasienter med østrogenreseptorpositiv brystkreft.

Figur 2: Kaplan-Meier plot for tid til progresjon kombinerte data fra studie 0020 og 0021.



Kilde: EMEAS public assesment report, scientific discussion.

#### 4.2.4 Dosering

Månedlig injeksjon av 250 mg fulvestrant er i de pivotale studiene vist å ha tilsvarende effekt som 1 mg daglig peroralt inntak av anastrozol. Den optimale dose og behandlingsregimet av fulvestrant med hensyn på nytte/risiko er til nå ikke klarlagt, og innehaver av markedsførings-tillatelsen er pålagt av EMEA å utføre oppfølgingsstudier der dette kan klarlegges. Resultatene fra disse studiene er til nå ikke tilgjengelige.

Definert døgndose (DDD) er for fulvestrant fastsatt av WHO til å være 8,3 mg<sup>10</sup>. Dette tilsvarer en månedlig injeksjon à 250 mg fulvestrant. Den definerte døgndose må generelt betraktes som en teknisk verdi som ligger så nær opp til et gjennomsnitt av de dosene som benyttes. Dette kan innebære at DDD ikke nødvendigvis er den mest forskrevne eller brukte dose. Da fulvestrant administreres fra en ferdigfylt sprøyte som en månedlig injeksjon er det større sannsynlighet at det er overenstemmelse mellom benyttet dose og DDD. Til nå er det samsvar mellom antall solgte døgndoser og antall brukere, men dette kan endres over tid<sup>11, 12</sup>.

#### 4.3 EMEAS evalueringsrapport

I evalueringsrapporten til de europeiske legemiddelmyndigheter (EMA)<sup>9</sup> konkluderes det med at månedlig injeksjon av 250 mg fulvestrant er vist å være minst like effektiv (non-inferiority) som daglig behandling med 1 mg anastrozol hos postmenopausale kvinner med lokalavansert eller metastaserende brystkreft. EMA understreker at effekt kun er vist for

pasienter som har østrogenreseptorpositiv kreft. Dette innebærer at godkjent indikasjon er begrenset til bruk av fulvestrant som annenlinje behandling.

#### 4.4 Bivirkninger

I de kliniske studiene opplevde ca 47% av pasientene bivirkninger. Imidlertid var det kun 0,9% av pasientene som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. De hyppigst rapporterte bivirkningene er hetebølger, kvalme og reaksjoner på injeksjonsstedet.

Det finnes ingen langtidsdata på fulvestrant og effekt på bensubstans. På grunn av fulvestrants virkningsmekanisme, er behandling med fulvestrant forbundet med en potensiell risiko for benskjørhet i likhet med aromatasehemmere.

#### 4.5 Interaksjoner

Av de interaksjonsstudier som er foretatt viser resultatene at dosejustering ikke er nødvendig for pasienter som får fulvestrant samtidig med CYP 3A4 hemmere eller induktorer.

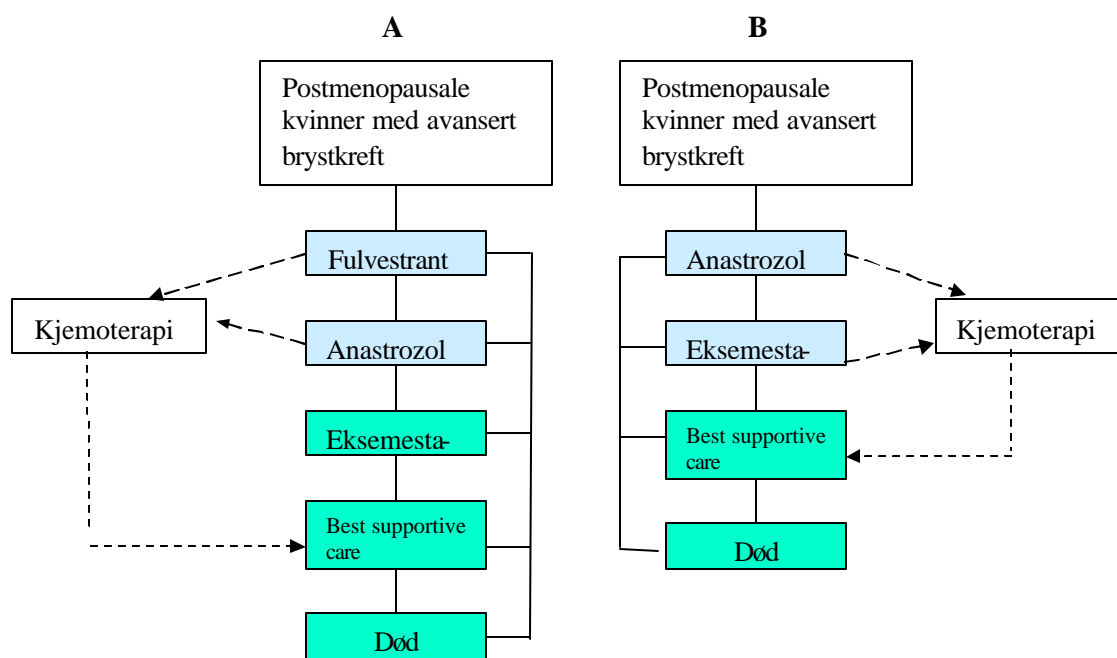
## 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV FULVESTRANT

### 5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Den helseøkonomiske modellen er en markov-modell med monte carlo simulering der fulvestrant (behandlingsforløp A) blir direkte sammenlignet med anastrozol (behandlingsforløp B). De to behandlingsforløpene i modellen er skissert nedenfor (figur 3).

Modellen som er utarbeidet er en simuleringsmodell over 10 år av en kohort på 1000 pasienter. Antall mulige sykler i modellen er 120 (tilsvarer 10 år). Modellen er utført i Treeage.

Figur 3: Modellens ulike behandlingsforløp



□ = 2.linjebehandling    ■ = 3.linjebehandling

Behandlingsforløpet i modellen er basert på hvilket preparat som blir valgt når sykdommen progredierer. En andel pasienter (35%) som ikke har objektiv respons på et endokrint legemiddel vil få kjemoterapi (cellegift). Når ikke lenger endokrin behandling har effekt, vil pasientene få best mulig terminalomsorg (best supportive care). Slik behandling varer frem til pasienten dør. Under best mulig terminalomsorg inngår blant annet lindrende strålebehandling av skjellettmetastaser.

For å belyse den helseøkonomiske gevinsten av fulvestrants manglende kryssresistens med andre endokrine legemidler, representerer behandling med fulvestrant et ekstra ledd i kjeden av mulige endokrine behandlinger. Refusjonssøker begrunner at anastrozol vil komme etter fulvestrant i behandlingsforløpet (behandlingsforløp A) fordi anastrozol er en aromatasehemmer, og har følgelig en annen virkemekanisme enn fulvestrant (anti-østrogen). I både behandlingsforløp A og B er eksemestan lagt i inn etter anastrozol. Eksemestan er også en aromatasehemmer, men har noe forskjellig virkemekanisme enn anastrozol, og brukes blant annet på pasienter der behandling med øvrige aromatasehemmere har sviktet<sup>1</sup>.

#### *Kliniske endepunkter*

Refusjonssøker ønsker å belyse den helseøkonomiske verdien av fulvestrant ved å vise en mulig utvidelse av det terapeutiske vinduet legemidlet kan representere. Modellens endepunkter er derfor livslengde rapportert i måneder, og helserelatert livskvalitet målt i QALY.

#### *Mål på helsetilstand*

Helsetilstandsmålene (utilities) er hentet fra en cost-utility analyse der to cellegiftbehandlinger (2.linje) blir indirekte sammenlignet i behandling av brystkreft<sup>13</sup>. Målene for de ulike helsetilstandene (se tabell 1) er fremkommet ved at 30 britiske kreftsykepleiere var respondenter (proxy patients). De ulike helsetilstandsmål er fremkommet ved bruk av standard gamble.

**Tabell 1: Helsetilstandsmål for ulike tilstander i brystkreftbehandling**

Sykdomsstatus	Helsetilstandsmål (utility)
Stabil	0,62
Responder	0,84
Progrediert	0,33
Død	0,00

Overgangssannsynlighetene som er benyttet i modellen er basert på median tid til progresjon, median responstid og median tid til død. Årsaken til dette er at ikke alle pasientene i datamaterialet analysen bygger på hadde progrediert, eller var døde. Refusjonssøker mener at selv ved å benytte gjennomsnitt vil det ikke påvirke kostnadseffektiviteten av fulvestrant, da legemidlet kan bidra til å utsette behandling med kjemoterapi.

#### *Modellens bygger på forutsetninger som:*

- Effektdataene for bruk av fulvestrant og anastrozol som 2.linjebehandling er hentet fra de kliniske studiene 0020 og 0021<sup>8</sup>.
- Effektdataene i 3.linjebehandling er hentet fra en retrospektiv studie av 55 kvinner med avansert brystkreft<sup>14</sup>, der pasientene mottar forskjellig typer endokrin (hormonell) behandling.
- Det antas at hos 35% av pasientene (både fra 2.linje og 3.linjebehandling) vil sykdommen progredierte etter behandling med enten behandlingsforløp A eller B. Den en-

kelte pasient får høyst 6 kurer med cellegiftbehandling. Deretter vil modellen overføre pasienten til neste steg i behandlingsforløpet som er enten beste terminalomsorg eller død.

- Modellen skiller mellom pasienter som har objektiv respons og stabile pasienter. Stabile pasienter er pasienter som ikke har objektiv respons på fulvestrant, men som ikke progredierer til neste nivå i behandlingsforløpet.
- Modellen antar at 19,2% av pasientene som er behandlet med fulvestrant er objektive respondere<sup>8</sup>.
- Modellen antar at 16,5% av pasientene som er behandlet med anastrozol er objektive respondere<sup>8</sup>.
- Respondere generelt har lengre tid til progresjon enn stabile pasienter.
- Median tid til respons er 4 måneder for 2.linjebehandling i begge behandlingsforløpene. Det er ikke antatt noen median til respons for 3.linjebehandling i noen av behandlingsforløpene.
- Pasienter som i modellen ikke defineres som objektive respondere får tillagt månedlig behandling med pamidronat (bifosfonat – hindrer tumorindisert hyperkalsemi).

## 5.2 Helseeffekter, helsegevinst og kostnader ved vurderte behandlingsalternativ

Den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten til fulvestrant sammenlignet med anastrozol er beregnet i antall levemåneder og i kvalitetsjusterte leveår (QALY). Tabell 2 viser resultatene av den helseøkonomiske analysen med hensyn på beregnede ekstra levemåneder behandling med fulvestrant sammenlignet med anastrozol gir. Gitt modellens forutsetninger og varighet over 10 år, viser analysen at behandling med fulvestrant gir i gjennomsnitt 4,39 ekstra levemåneder sammenlignet med behandling med anastrozol. En ekstra levemåned med fulvestrantbehandling koster i gjennomsnitt 4300 kroner.

**Tabell 2: Inkrementell kostnad-effektivitetsrate av fulvestrant vs. anastrozol med hensyn på levemåneder.**

	<b>Gjennomsnittskostnad</b>	<b>Måneder</b>
Fulvestrant	250 088	27,03
Anastrozol	231 230	22,64
Differanse fulvestrant-anastrozol	18 858	4,39
Inkrementell kostnad-effektratio		4296 kroner/måned

Tabell 3 viser resultatene av den legemiddeløkonomiske analysen med hensyn på kvalitetsjusterte leveår målt i QALY. Gitt modellens forutsetninger og tidsperspektiv på 10 år, viser analysen at behandling med fulvestrant gir i gjennomsnitt 0,253 QALY sammenlignet med tilsvarende behandling med anastrozol. Den inkrementelle kostnad-seffektivitetsratioen viser at kostnaden per QALY er 75 000 kroner.

**Tabell 3: Inkrementell kostnad-effektivitetsrate av fulvestrant vs anastrozol med hensyn på QALY**

	<b>Gjennomsnittskostnad</b>	<b>QALY</b>
Fulvestrant	251 534	0,857
Anastrozol	232 491	0,604
Differanse fulvestrant -anastrozol	19 043	0,253
Inkrementell kostnad- effektratio		75 269 kroner/QALY

### 5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Kostnadsperspektivet i den helseøkonomiske analysen er beregnet fra et samfunnsmessig perspektiv. Kostnad per mer-effekt i levemåneder og QALY er beregnet.

### 5.4 Kostnader

#### 5.4.1 Direkte kostnader

Den helseøkonomiske modellen fokuserer kun på kostnader knytte t til behandling av avansert brystkreft. De direkte behandlingskostnader som er inkludert i modellen omfatter legemiddel-kostnader av fulvestrant, anastrozol og eksemestane. Videre inkluderer modellen kostnader ved terminal pleie, kjemoterapi, strålebehandling og kostnader ved konsultasjon hos spesialist. For pasienter som ikke blir definert som objektive respondere kommer i tillegg behandling med bifosfonat. Etter legemiddelverkets oppfatning er behandling av brystkreft meget komplekst og avansert. De fleste pasienter vil utover de identifiserte behandlinger ha behov for behandling av eksempelvis søvn og smerteplager. Dette vil likevel ikke få betydning for den legemiddeløkonomiske analysen da slik tilleggsbehandling vil være nødvendig for hele pasientgruppen.

Direkte kostnader utenfor helsesektoren som pasientkostnader, kostnader for pårørende og lignende er ikke beregnet.

#### 5.4.2 Indirekte kostnader

Indirekte kostnader i form av eksempelvis produksjonstap er ikke inkludert i modellen. Dette er rimelig da hovedtyngden pasienter enten vil være alderspensjonister, eller snart alderspensjonister.

#### 5.4.3 Ubestemte kostnader

Slike kostnader er ikke inkludert.

#### 5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Den helseøkonomiske hovedanalysens samlede resultater av mer-effekt på antall levemåneder og kvalitetsjusterte leveår, gitt dataene, viser at fulvestrant kan være kostnadseffektiv behandling sammenlignet med anastrozol. Dette fordi de beregnede helseeffekter står i et rimelig forhold til kostnadene.

#### 5.5 Sensitivitetsanalyse

Det er utført sensitivitetsanalyser ved å endre blant annet variabler som kostnader og sannsynligheter. Det er utført 20 simuleringer der de fleste variabler er økt eller redusert med 50%. Legemiddelkostnadene er for 2.linjebehandling endret med 25% og med 50% for 3.linjebehandling. Refusjonssøker benytter også flere toveis sensitivitetsanalyser for å teste styrken av de viktigste faktorer i hovedanalysen.

Generelt viser sensitivitetsanalysene at kostnadseffektiviteten av fulvestrant sammenlignet med anastrozol er robust for de endringer som er utført.

Refusjonssøker fremhever at endringer i legemiddelkostnadene (dvs. fulvestrant og anastrozol) får liten betydning fordi dette blant annet kan skyldes en mer-effekt av fulvestrant ved at tid til progresjon forlenges og dermed bruker pasientene fulvestrant over en lengre tidsperiode. En følge av lengre tid til progresjon kan være utsettelse av terminalpleie og stråleterapi. Dette bidrar til en inkrementell kostnad-effekt ratio i favør av fulvestrant. Refusjonssøker trekker denne konklusjon på bakgrunn av sensitivitetsanalyse av blant annet diskonteringsrenten og prisendringer.

Ved å endre sannsynlighetene i modellen utøver dette en relativt betydelig effekt på den inkrementelle kostnad-effekt ratioen i retning av å gjøre både en ekstra levemåned og et kvalitetsjustert leveår dyrere. Dette kan illustreres ved å redusere det totale antall gjennomsnittlige levemåneder fra 4,39 til 2,72, medfører at en ekstra levemåned med fulvestrant da vil koste 7495 kroner. En tilsvarende reduksjon i QALY medfører at kostnaden per QALY øker fra 75 000 (hovedanalysen) til 169 000 (sensitivitetsanalysen).

#### 5.6 Diskontering

Analysens tidshorisont er 10 år. Det er derfor diskontert for både helseeffekter og kostnader. Renten som er lagt til grunn for diskontering er 4 %. Refusjonssøker begrunner valg av diskonteringsrente med at renten tilsvarer anbefaling i finansdepartementets veiledning for samfunnsøkonomiske analyser<sup>15</sup>. Det er utført sensitivitetsanalyse av diskonteringsrenten i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser<sup>16</sup>.



## 6 Diskusjon

### 6.1 Forekomst av sykdom

Forekomsten av brystkreft er økende og er i dag den hyppigste kreftform hos kvinner<sup>17</sup>. Utvikling og endringer i forekomst er i Norge mulig å følge da leger har plikt til å melde krefttilfeller til Kreftregisteret, jf Lov om helsepersonell og Lov om Helseregistre med tilhørende forskrifter. Dette innebærer at det finnes gode data på forekomst av sykdommen. Masseundersøkelsen mot brystkreft, Mammografiprogrammet, som er et tilbud om røntgenundersøkelse av brystene til kvinner i alderen 50-69 år bidrar vesentlig til at kreftsykdommen oppdages på et tidlig stadium<sup>18</sup>.

### 6.2 Aktuelle kandidater for behandling med fulvestrant

På tross av data fra kreftregisteret vil det være usikkerhet knyttet til forekomst av brystkreft innen de ulike stadier (se 3.1) og om kreftsykdommen er hormonavhengig. Det kan derfor være vanskelig å beregne et mer eksakt antall aktuelle kandidater for behandling med fulvestrant. Det er også usikkerheter knyttet til behandlingsslengde med fulvestrant da det vil være store individuelle forskjeller i både hvem som responderer på behandlingen, og tid til progresjon. Gitt dataene fra de kliniske studiene<sup>8</sup>, og antagelsen om at median tid med bruk av fulvestrant er 6,5 måneder, har refusjonssøker beregnet at det til enhver tid vil være ca 250 kandidater som kan være aktuelle for slik behandling. Hvor stor markedsandel fulvestrant på sikt vil kunne etablere er vanskelig å forutsi. I dag er det 3 øvrige aktuelle legemidler som benyttes ved avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner<sup>1,3</sup>, det vil derfor være en viss konkurranse i markedet.

Faslodex (fulvestrant) er i dag indisert ved behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, eller ved tilbakefall og sykdomsprogresjon under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling. Dette innebærer at behandling med fulvestrant er godkjent som 2.linjebehandling av avansert/metastatisk brystkreft. Gitt Norsk Bryst Cancer Gruppens retningslinjer for endokrin behandling av avansert og metastatisk brystkreft<sup>1</sup>, og de tidligere nevnte data for forekomst av avansert brystkreft, er Legemiddelverket av den oppfatning at aktuelle kandidater for behandling med fulvestrant er reelt.

### 6.3 Klinisk dokumentasjon av fulvestrant

Refusjonssøker bygger sin søknad på den kliniske dokumentasjonen for fulvestrant som ligger til grunn for markedsføringen av preparatet. Dette innebærer at effekten av fulvestrant er vist å være minst like effektiv som anastrozol i behandling av avansert brystkreft. Det er altså ikke dokumentert noen klinisk mer-effekt av fulvestrant, men at legemidlet kan representere en ny behandlingsmulighet for denne pasientgruppen. Da fulvestrant til nå ikke har vist kryssresistens med øvrige endokrine legemidler som brukes ved behandling av brystkreft, kan fulvestrant være et behandlingsalternativ for brystkreftpasienter som er rammet av slik terapiresistens. Legemiddelverket er derfor av den oppfatning, gitt den kliniske dokumentasjonen, at

verdien av behandling med fulvestrant er begrenset til å representere et ekstra ledd i den eksisterende behandlingsskjeden.

#### *Dosering med fulvestrant*

I den kliniske dokumentasjonen er effekten av fulvestrant kun vist ved månedlig injeksjon av 250 mg fulvestrant. Effekt av fulvestrant i lavere dosering er ikke vist. Firmaet er av EMEA oppfordret til å undersøke effekt og sikkerhet av fulvestrant i høyere dosering. Resultater fra disse studiene vil kunne ha betydning for kostnadseffektiviteten til fulvestrant, og dermed også refusjonsverdigheten til preparatet. Legemiddelverket ber derfor refusjonssøker om at slike opplysninger sendes inn så snart de er tilgjengelige.

#### 6.4 Legemiddelverkets vurdering av den helseøkonomiske analysen

Generelt oppfatter Legemiddelverket den helseøkonomiske analysen som fullstendig og oversiktlig, men tidvis litt lite transparent. Dette gjelder særlig i avsnittene der kostnadseffektiviteten av fulvestrant er vist, og i sensitivitetsanalysene. Det fremkommer tydelig hvilke kostnadsparametere som inngår, men ikke hvilke faktiske priser/satser som er benyttet. Legemiddelverket oppfordrer derfor refusjonssøker ved en senere anledning til å vise utregningene som ligger til grunn for resultatene som er presentert. Uklarheter ved refusjonssøknaden er på forespørsel av Legemiddelverket, oppklart av refusjonssøker.

Det er utført en direkte sammenligning av fulvestrant versus anastrozol. Refusjonssøker har utført en kostnad-effekt analyse hvor resultatene indikerer at behandling med fulvestrant synes å gi en mer-effekt i form av at gjennomsnittspasienten får flere levemåneder og økt helse-relatert livskvalitet.

#### *Analysens tidsperspektiv*

Tidsperspektivet i den helseøkonomiske analysen er 10 år, mens effektdataene analysen bygger på er vesentlig kortere. Median oppfølgingsstid totalt var 15,1 måneder og 22,1 måneder for respondere. Legemiddelverket mener man generelt bør utvise forsiktighet ved å ekstrapolere effektdataene utover det som er dokumentert, og at dette kan medføre at analyseresultatene blir mer usikre. Dersom tidsperspektivet likevel utvides vesentlig, bør det gjennomføres sensitivitetanalyser der tidsperspektivet endres. Refusjonssøker har ikke utført en slik sensitivitetanalyse.

#### *Indirekte bruk av QALY*

Fulvestrants mer-effekt uttrykt i QALY er etter Legemiddelverkets oppfatning svært usikker. Begrunnelsen for dette er at helsetilstandsmålene (utilities) for de ulike tilstandene i brystkreftbehandlingen (stabil, responder, progrediert) er hentet fra en undersøkelse av livskvalitet blant pasienter behandlet for brystkreft<sup>13</sup>, der det ikke var mulig å benytte "ekte" pasienter. Derfor ble 30 britiske kreftsykepleiere (uten brystkreft) brukt som respondere (proxy patients). Flere studier har vist at slike spesialsykepleiere er mer egnet som proxy patients enn annet helsepersonell, da de har et nært forhold til den aktuelle pasientgruppen. Likevel er det vist at resultatene fra proxy pasienter varierer med "ekte pasienter" i livskvalitetsstudier<sup>19</sup>.

Refusjonssøker begrunner valget av studie med at de ikke kjenner til andre publiserte studier med slike data. Legemiddelverket er av den oppfatning at dersom slike indirekte data benyttes bør det gjennomføres en validering av dataenes overførbarhet.

#### *Effektdata ved 3.linjebehandling*

I den helseøkonomiske analysen er effektdata av 3.linjebehandling med endokrine legemidler hentet fra en retrospektiv analyse av 55 pasienter med avansert brystkreft<sup>14</sup>. Slik Legemiddelverket oppfatter det er disse dataene ikke fullstendig sammenlignbare med effektdataene til 2.linjebehandling<sup>8</sup>, verken med hensyn på studiedesign, pasientpopulasjon (kun 60% var postmenopausale), alder eller hormonreseptorstatus. Dataene kan kanskje også betraktes som noe gamle da de ble innsamlet i perioden 1985-1990. Da effektdataene som er benyttet ikke kan oppfattes som sammenlignbare kan dette ha påvirket analyseresultatet.

#### *Oppsummering*

Det er knyttet usikkerheter rundt kostnadseffektiviteten ved bruk av fulvestrant til behandling av avansert brystkreft. Dette skyldes blant annet en usikkerhet vedrørende en eventuell mer-effekt av fulvestrant sammenlignet med andre legemidler til behandling av avansert brystkreft. Brystkreft er en alvorlig sykdom der behandlingsmulighetene for avansert sykdom i dag er begrenset. Behandling med fulvestrant kan representere et nytt behandlingstilbud for denne gruppen pasienter.

## 7 VEDTAK

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

*Postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling, eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.*

Med følgende refusjonsvilkår:

- Postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv lokalavansert eller metastaserende brystkreft, ved tilbakefall under eller etter adjuvant antiøstrogenbehandling, eller ved sykdomsprogresjon under behandling med antiøstrogen.
- Behandling kan kun igangsettes av spesialist i onkologi, eller spesialist i generell kirurgi ved sykehus som behandler pasienter med brystkreft
- Før behandling med Faslodex (fulvestrant) igangsettes skal progresjon av sykdom under eller etter annen endokrin adjuvant behandling dokumenteres.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket. Det stilles derfor krav om at senest 1 år etter at oppfølgingsstudier av effekt og sikkerhet av fulvestrant i høyere dosering er avsluttet, skal refusjonssøker sende inn en ny helseøkonomisk analyse av fulvestrant, jf legemiddelforskriften §14-24. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for fulvestrant (Faslodex).

STATENS LEGEMIDDELVERK

Erik Hviding  
seksjonssjef

Kristin Svanqvist  
forsker

## 8 REFERANSER

- 
- <sup>1</sup> Brystkreft – diagnostikk og behandling. Blåboka. Norsk Bryst Cancer Gruppe oppdatert versjon 2005.
  - <sup>2</sup> Lønning PE. Aromatasehemmere i behandling av brystkreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2005;125:723-8.
  - <sup>3</sup> Astri Vilberg (red). Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004.
  - <sup>4</sup> Abe O, Abe R, Enomoto K et al. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930 - 2.
  - <sup>5</sup> Early Breast Cancer Trialist Group. Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451 - 67.
  - <sup>6</sup> Summary of Product Characteristics (SPC) for Faslodex. [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)
  - <sup>7</sup> Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure anti-estrogen with clinical potential. Cancer Res 1991;51:3867-73.
  - <sup>8</sup> Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M et al. Fulvestrant versus Anastrozole for the Treatment of Advanced Breast Carcinoma in Postmenopausal Women. Cancer 2003; 98:229-38.
  - <sup>9</sup> European Public Assessment Report, Scientific Discussion of Faslodex. European Medicines Agency 2005.
  - <sup>10</sup> Nasjonalt folkehelseinstitutt, WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology 2005.
  - <sup>11</sup> Salgstall hentet fra Farmastat , mai 2005.
  - <sup>12</sup> Rikstrygdeverket, personlig meddelelse mai 2005.
  - <sup>13</sup> Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. A New Decision Model for Cost-utility Comparisons of Chemotherapy in Recurrent Metastatic Breast Cancer. Pharmacoeconomics 1996; 9: Suppl 2: 8-22.
  - <sup>14</sup> Iveson TJ, Ahern J, Smith IE. Response to Third-line Endocrine Treatment for Advanced Breast Cancer. Eur J Cancer 1993; 29 A: 572-4.
  - <sup>15</sup> Veiledning i samfunnsøkonomiske analyser. Statens forvaltningstjeneste, Finansdepartementet, Oslo 2000.
  - <sup>16</sup> Statens legemiddelverk. Norske retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse til bruk ved refusjonssøknader. Runskriv 13-2001 av 2001-12-13.
  - <sup>17</sup> De hyppigste kreftformer 1997-2001. Kreftregisteret, Institutt for populasjonsbasert kreftforskning 2005.
  - <sup>18</sup> [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no)
  - <sup>19</sup> Rothman ML, Hedrick SC, Bulcroft KA et al. The validity of proxy-generated scores as measures of patients health status. Med Care 1991; 29:115