

Refusjonsrapport – Femar (letrozol), adjuvant behandling av brystkreft

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere Femar (letrozol) 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. 9 bokstav a).

Indikasjon det søkes refusjon for: Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonenreseptorpositiv brystkreft i tidlig fase.

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 prosent av alle krefttilfeller hos kvinner. Hvert år diagnostiseres mer enn 2 700 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.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Resultat: Effekten av letrozol ved tidlig adjuvant behandling hos kvinner med brystkreft er undersøkt i The Breast International Group (BIG) 1-98 studien (10). Studien er en dobbeltblind, multisenterstudie der over 8 000 postmenopausale kvinner som etter reseksjon av reseptorpositiv brystkreft i tidlig fase ble randomisert til ulike behandlingssarmer.

Letrozol reduserte risikoen for tilbakefall med 19 prosent sammenlignet med tamoksifen (hazard ratio (HR) 0,81; $p=0,003$). Etter median oppfølging på 25,8 måneder var estimatene for fem år disease free survival (DFS) 84,0 prosent for letrozol og 81,4 prosent for tamoksifen. Forbedring av DFS med letrozol sees etter 12 måneder, og vedvarer lengre enn 5 år. Sammenlignet med tamoksifen reduserte letrozol risikoen for tilbakefall signifikant, enten det tidligere var gitt adjuvant behandling med kjemoterapi (HR 0,72; $p=0,018$) eller ikke (HR 0,84; $p=0,044$). For det sekundære endepunktet, total overlevelse, ble det rapportert i alt 358 dødsfall (166 med letrozol og 192 med tamoksifen). Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingene med hensyn på total overlevelse (HR 0,86; $p=0,15$).

Søker har benyttet en kostnad-effekt analyse, basert på en Markovmodell. Formålet med den modellen/helseøkonomiske analysen er å vise en beregnet merkostnad i forhold til helsegevinst ved å behandle kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft med letrozol i stedet for tamoksifen i fem år.

Modellens resultater vedrørende den forventede inkrementelle kostnadseffektiviteten av å behandle kvinner med brystkreft med adjuvant behandling med letrozol er 126 401 kroner per vunnet leveår og 75 426 kroner per vunnet sykdomsfrie leveår sammenlignet med tamoksifen.

Konklusjon og vedtak: Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med letrozol er kostnadseffektiv adjuvant behandling av kvinner med østrogenreseptorpositiv brystkreft.

Statens legemiddelverk vedtar at Femar (letrozol) innvilges pliktmessig refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav a) for indikasjonen adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig fase.

Med følgende forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 2010-01-01.
- Innen 2009-07-01 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av letrozol. Statens legemiddelverk vil da foreta en re-vurdering av refusjonsstatus for Femar (letrozol).

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
Innholdsfortegnelse	4
2 Søknadslogg	5
3 Introduksjon/Bakgrunn.....	5
3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem	5
3.1.1 Forekomst.....	6
3.1.2 Etiologi.....	7
3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter	7
3.2.1 Adjuvant systemisk behandling	8
4 Behandling med Femar (letrozol)	9
4.1. Innledning	9
4.1.1 Indikasjon.....	9
4.1.2 Virkemekanisme.....	10
4.2 Effektstudier, design og resultater.....	10
4.2.1 Design	10
4.2.2 Endepunkt.....	11
4.2.3 Resultater.....	11
4.2.4 Livskvalitetsstudier	13
4.2.5 Bivirkninger	14
4.3 Dosering	14
5 En legemiddeløkonomisk analyse av Femar (letrozol)	15
5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	15
5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	16
5.3 Studiens kostnadsperspektiv	20
5.4 Kostnader	21
5.4.1 Kostnader ved bivirkninger	22
5.4.2 Indirekte kostnader	22
5.4.3 Ubestemte kostnader	23
5.4.4 Generelt.....	23
5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	23
5.6 Sensitivitetsanalyse	24
6 Diskusjon.....	26
6.1 En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)	26
7 Konklusjon og vedtak.....	30
8 Referanser	31

2 Søknadslogg

Refusjonssøker: Novartis Norge A/S
Brynsalleèn 4
Boks 237 Økern
0501 Oslo

Preparat: Femar
Virkestoff: Letrozol
Indikasjon
det søkes refusjon for : Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig fase.

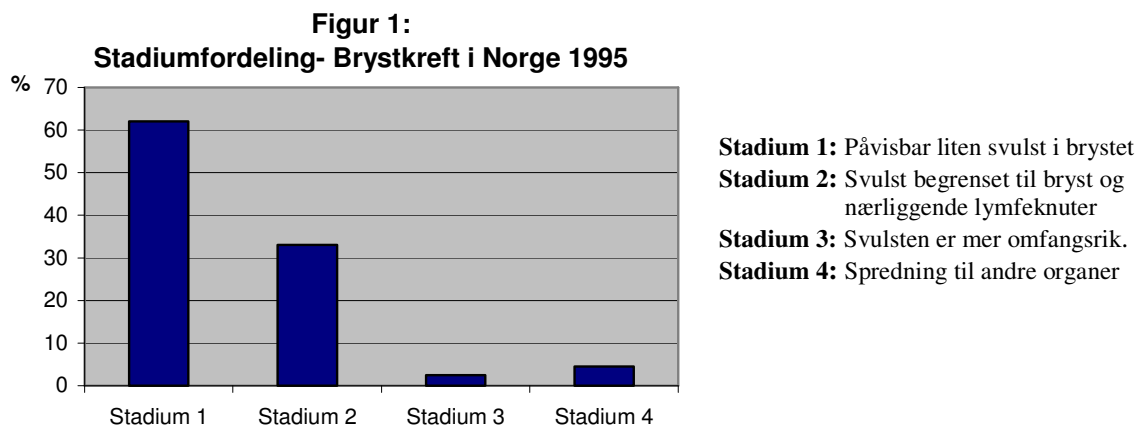
ATC-nr: L02B G04
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2006-10-13
Saksbehandlingstid: 87 dager angående refusjonssøknaden, og 115 dager totalt med pris.

Dokumentasjonsgrunnlaget for aromatasehemmere generelt, som adjuvant behandling av kvinner med brystkreft, ble diskutert i Blåreseptnemnda våren 2006.

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

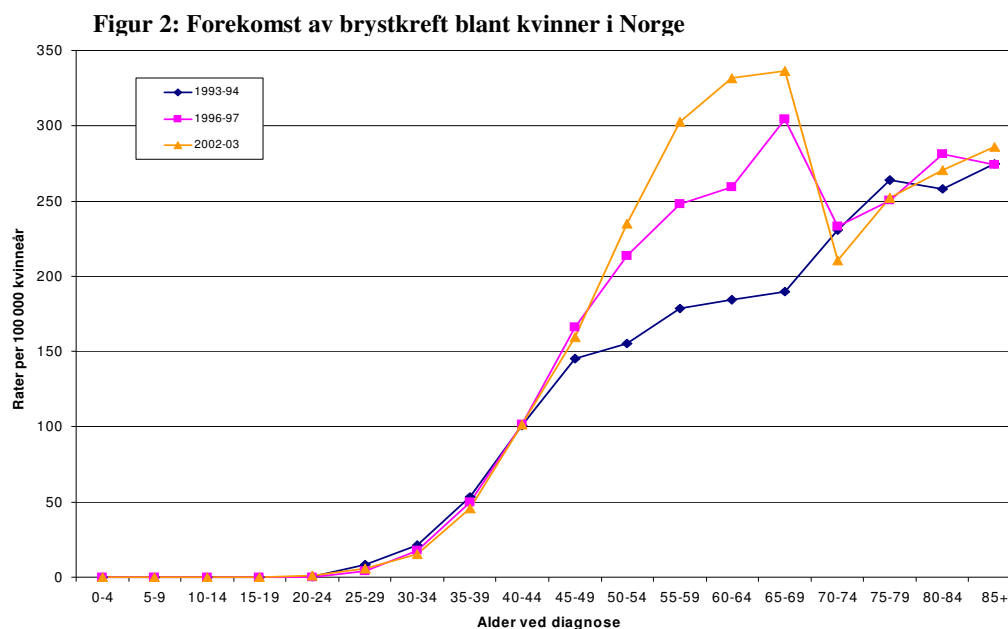
Brystkreft er en ondartet svulst som oppstår i brystet. Det finnes flere typer, men de fleste utgår fra brystkjertlene. Biologisk er brystkreft karakterisert ved svært varierende sykdomsforløp. I den ene enden av skalaen finnes rasktvoksende svulster med tidlig spredning, mens det i den andre enden av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

3.1.1 Forekomst

Brystkreft er den hyppigste kreftform hos kvinner i Norge og utgjør om lag 23 prosent av alle krefttilfeller hos kvinner (1). Beregninger viser at hver 11. kvinne vil utvikle brystkreft. Hvert år diagnostiseres mer enn 2 700 nye tilfeller, og antallet nye tilfeller (insidens) er jevnt økende (2) (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 prosent 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 år (3).



Kilde: Kreftregisteret 2006

RS
Jan06

3.1.2 Etiologi

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

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

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

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

3.2.1 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 prosent av pasientene i stadium 1 og 50-75 prosent 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

Brystkjertelvetts 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 østrogenerets 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 prosent, og risiko for død med 26 prosent (7). På tross av de gunstige effektene av adjuvant tamoksifenbehandling, opplever mange pasienter tilbakefall, alvorlige bivirkninger som dyp venetrombose og endometrie cancer (8). Et annet problem med tamoksifen kan være utvikling av resistens mot legemidlet. Flere nyere kliniske studier viser at adjuvant behandling med tredje generasjons 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 aromataseinaktivatorene 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-/fjerdelinjebehandling.

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 prosent av alle pasienter med brystkreft. Av disse vil om lag 75 prosent 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. 6 000 pasienter.

4 Behandling med Femar (letrozol)

4.1. Innledning

For kvinner som har opplevd brystkreft, vil det være en signifikant risiko for tilbakefall av sykdommen selv om de har gjennomgått operasjon og systemisk kjemoterapi. Dette fordi det kan være udetekterbare mikrometastaser igjen i bryst og tilsluttende vev. Disse kan over tid utvikle seg til større celleforandringer som kan medføre tilbakefall av brystkreft. Saphner og medarbeidere (9) fant i en studie at gjennomsnittlig hazard ratio for tilbakefall etter operasjon var 4,3 prosent de påfølgende 5-12 år. Fordi de fleste brystkrefttilfeller er østrogenavhengige, er adjuvant hormonbehandling vist å være den mest lovende behandling til å forhindre tilbakefall. Til nå har fem år med adjuvant tamoksifenbehandling vært standardterapi hos postmenopausale kvinner. Selv om tamoksifenbehandling reduserer risikoen for tilbakefall kan behandlingen medføre forhøyet risiko for endometriekreft, slag og dyp venetrombose. I løpet av de siste år er det vist at tredjegenasjons aromatasehemmere fremstår som et mer effektivt og bedre tolerert behandlingsalternativ for denne pasientgruppen.

4.1.1 Indikasjon

Femar (letrozol) har per i dag følgende godkjente medisinske indikasjoner:

- *Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig fase.*
- Utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.
- Primær behandling av hormonavhengig avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.
- Behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig induert postmenopausal status med tilbakefall eller progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener.

Effekt er ikke vist hos pasienter med negativ østrogenreseptorstatus. Det påpekes at denne refusjonssøknaden kun omfatter indikasjonen tidlig fase adjuvant behandling som er gjengitt i kursiv.

4.1.2 Virkemekanisme

Letrozol er et potent legemiddel som reduserer nivået av østrogen. Letrozol er klassifisert som en ikke-steroid aromatasehemmer der dannelsen av østrogen hemmes ved kompetitiv binding til hemdelen i cytokrom P450-subenheten av enzymet. Dette medfører at østrogenproduksjonen i alt vev reduseres. Østrogenproduksjonen hos postmenopausale kvinner er avhengig av aromataseenzymet som omdanner adrenale androgener, primært androstenedion og testosteron, til østron (E1) og østradiol (E2). Hemming av østrogenbiosyntesen i perifert- og i cancervev kan derfor oppnås ved spesifikt å hemme aromataseenzymet. Fjerningen av den østrogenmedierte stimuleringen er en forutsetning for tumorrespons i tilfeller der tumorveksten er avhengig av østrogen. Hos friske postmenopausale kvinner vil enkle doser på 0,1, 0,5 eller 2,5 mg letrozol hemme serumkonsentrasjonene av østron og østradiol med 75-78 prosent i forhold til baseline. Maksimal hemming oppnås etter 48-78 timer.

4.2 Effektstudier, design og resultater

4.2.1 Design

Effekten av letrozol ved tidlig adjuvant behandling hos kvinner med brystkreft er undersøkt i The Breast International Group (BIG) 1-98 studien (10). Studien er en dobbeltblind, multisen-terstudie der over 8 000 postmenopausale kvinner som etter reseksjon av reseptorpositiv brystkreft i tidlig fase ble randomisert til et av følgende alternativer:

Alternativ 1:

- A. tamoksifen i 5 år
- B. letrozol i 5 år
- C. tamoksifen i 2 år etterfulgt av letrozol i 3 år
- D. letrozol i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år

Alternativ 2:

- A. tamoksifen i 5 år
- B. letrozol i 5 år

Pasientene ble fulgt over en mediantid på 26 måneder, 76 prosent av pasientene i mer enn 2 år og 16 prosent (1252 pasienter) i 5 år eller lenger. Median varighet av oppfølgingstiden for både letrozol og tamoksifen var 30 måneder.

4.2.2 Endepunkt

Det primære endepunktet i studien var sykdomsfri overlevelse ("disease-free survival", DFS). DFS er tid fra randomisering til tidligste hendelse av lokoregionalt tilbakefall eller fjernmetastaser fra primær sykdommen, utvikling av invasiv kontralateral brystkreft, forekomst av en annen primærtumor andre steder enn i brystet, eller død av hvilken som helst årsak. Sekundære endepunkt inkluderer total overlevelse definert som tid fra randomisering til død uavhengig av årsak, overlevelse uten annen systemisk sykdom, forekomst av en sekundær ikke-brystkreftrelatert kreftform, død uansett årsak og sikkerhet.

4.2.3 Resultater

Letrozol reduserte risikoen for tilbakefall med 19 prosent sammenlignet med tamoksifen (hazard ratio (HR) 0,81; $p=0,003$). Etter median oppfølging på 25,8 måneder var estimatene for fem år disease free survival (DSF) 84,0 prosent for letrozol og 81,4 prosent for tamoksifen. Forbedring av DFS med letrozol sees allerede etter 12 måneder, og vedvarer lengre enn 5 år. Sammenlignet med tamoksifen reduserte letrozol risikoen for tilbakefall signifikant, enten det tidligere var gitt adjuvant behandling med kjemoterapi (HR 0,72; $p=0,018$) eller ikke (HR 0,84; $p=0,044$). For det sekundære endepunktet, total overlevelse, ble det rapportert i alt 358 dødsfall (166 med letrozol og 192 med tamoksifen). Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingene med hensyn på total overlevelse (HR 0,86; $p=0,15$). Fjerntliggende sykdomsfri overlevelse (fjerntliggende metastaser), et surrogat for total overlevelse, var signifikant forskjellig både totalt (HR 0,73; $p=0,001$) og i forhåndsspesifiserte stratifiserte undergrupper. Letrozol reduserte risikoen for systemisk svikt signifikant med 17 prosent sammenlignet med tamoksifen (HR 0,83; $p=0,02$). Selv om letrozol syntes å gi bedre effekt på kontralateral brystkreft, var forskjellen ikke statistisk signifikant (HR 0,61; $p=0,09$). En eksplorativ analyse av sykdomsfri overlevelse ved vurdering av lymfeknutestatus viste at letrozol var signifikant bedre enn tamoksifen i å redusere risiko for tilbakefall hos pasienter med lymfeknute positiv sykdom (HR 0,71; 95 prosent KI 0,59, 0,85; $p=0,0002$), mens det ikke var signifikant forskjell mellom behandlingene hos pasienter med lymfeknutenegativ sykdom (HR 0,98; 95 prosent KI 0,77, 1,25; $p=0,89$). Denne reduserte fordelten hos lymfeknutenegative pasienter ble bekreftet ved en eksplorativ interaksjonsanalyse ($p=0,03$). Pasienter som fikk letrozol hadde færre sekundære, ondartede svulster, sammenlignet med tamoksifen (1,9 prosent vs. 2,4 prosent). Spesielt forekomsten av endometriekreft var lavere med letrozol sammenlignet med tamoksifen (0,2 prosent vs. 0,4 prosent). For et sammendrag av resultatene vises det til tabell 1 og 2.

Kommentarer til tabellene

Dataene i tabell 1 viser resultater fra monoterapigruppene i de to randomiseringsalternativene sammen med data fra de to gruppene som endret behandling, hvor dataene ble samlet 30 dager etter behandlingsskifte. Det vil bli utført analyser av monoterapi vs. endokrine sekvensbehandling når tilstrekkelig antall hendelser er nådd. Analysene som er oppsummert i tabell 3, utelater de to sekvensielle armene i randomiseringsalternativ 1, dvs. tar kun hensyn til monoterapiarmene.

Tabell 1: Sykdomsfri og total overlevelse (ITT-populasjonen)

	Letrozol n=4003	Tamoksifen n=4007	HR (95 prosent KI)	P-verdi ¹
Sykdomsfri overlevelse (primær) - hendelser (protokolldefinert, totalt)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Fjerntliggende sykdomsfri overlevelse (metastaser) (sekundær)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
Total overlevelse (sekundær) - antall dødsfall (totalt)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
Systemisk sykdomsfri overlevelse (se- kundær)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
Kontralateral brystkreft (invasiv) (se- kundær)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

KI = konfidensintervall

¹ Logrank-test, stratifisert ved randomiseringskriterier og bruk av tidligere adjuvant behandling med kjemoterapi

Tabell 2: Sykdomsfri og total overlevelse ved lymfeknutestatus og tidligere adjuvant behandling med kjemoterapi (ITT-populasjonen)

	HR, 95 prosent KI for Hasard-Ratio	P-verdi ¹
Sykdomsfri overlevelse		
Lymfeknutestatus		
- Positiv	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
- Negativ	0,98 (0,77, 1,25)	0,8875
Tidligere adjuvant behandling med kjemoterapi		
- Ja	0,72 (0,55, 0,95)	0,0178
- Nei	0,84 (0,71, 1,00)	0,0435
Total overlevelse		
Lymfeknutestatus		
- Positiv	0,81 (0,63, 1,05)	0,1127
- Negativ	0,88 (0,59, 1,30)	0,5070
Tidligere adjuvant behandling med kjemoterapi		
- Ja	0,76 (0,51, 1,14)	0,1848
- Nei	0,90 (0,71, 1,15)	0,3951
Fjerntliggende sykdomsfri overlevelse		
Lymfeknutestatus		
- Positiv	0,67 (0,54, 0,84)	0,0005
- Negativ	0,90 (0,60, 1,34)	0,5973
Tidligere adjuvant behandling med kjemoterapi		
- Ja	0,69 (0,50, 0,95)	0,0242
- Nei	0,75 (0,60, 0,95)	0,0184

KI = konfidensintervall

¹ Signifikansnivå iht. Cox-modell

Tabell 3: Primæranalyse: Effektendepunkter i henhold til monoterapiarmene i randomiseringsalternativene (ITT-populasjon)

Endepunkt	Behandlingsalternativ	Statistikk	Letrozol	Tamoksifen
Sykdomsfri overlevelse (primær, protokolldefinert)	1	Hendelser / n	100 / 1546	137 / 1548
		HR (95% KI), p	0,73 (0,56, 0,94), 0,0159	
	2	Hendelser / n	177 / 917	202 / 911
		HR (95% KI), p	0,85 (0,69, 1,04), 0,1128	
	Totalt	Hendelser / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95% KI), p	0,80 (0,68, 0,94), 0,0061	
Sykdomsfri overlevelse (ekskludert sekundære maligniteter)	1	Hendelser / n	80 / 1546	110 / 1548
		HR (95% KI), p	0,73 (0,54, 0,97), 0,0285	
	2	Hendelser / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95% KI), p	0,82 (0,67, 1,02), 0,0753	
	Totalt	Hendelser / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95% KI), p	0,79 (0,66, 0,93), 0,0063	
Fjerntliggende sykdomsfri overlevelse (sekundær)	1	Hendelser / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (95% KI), p	0,79 (0,56, 1,12), 0,1913	
	2	Hendelser / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95% KI), p	0,77 (0,59, 1,00), 0,0532	
	Totalt	Hendelser / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95% KI), p	0,78 (0,63, 0,96), 0,0195	
Total overlevelse (sekundær)	1	Hendelser / n	41 / 1546	48 / 1548
		HR (95% KI), p	0,86 (0,56, 1,30), 0,4617	
	2	Hendelser / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95% KI), p	0,84 (0,64, 1,10), 0,1907	
	Totalt	Hendelser / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95% KI), p	0,84 (0,67, 1,06), 0,1340	

p-verdi er gitt basert på logrank test, stratifisert på adjuvant kjemoterapi for hvert randomiseringsalternativ og på randomiseringsalternativ og adjuvant kjemoterapi for de totale analysene

4.2.4 Livskvalitetsstudier

Modellen er designet for å angi kostnadseffektiviteten både som merkostnad per sparte leveår og per sparte kvalitetsjusterte leveår. Nytteverdierne som blir benyttet i analysen er hentet fra publiserte data og er primært tilpasset Storbritannia. Søker mener det er rimelig å anta at verdiene i stor grad også er representative for Norge.

Kostnadseffektiviteten til letrozol drives av risikoreduksjon for tilbakefall av brystkreft med påfølgende risiko for død. I tilstanden "Disease free" har kvinnene en tilnærmet normal livskvalitet og utilityanalysen drives derfor også hovedsakelig av sparte leveår. Livskvalitet vil imidlertid i tillegg ta høyde for ikke dødelige bivirkninger, samt den fysiske og psykiske påkjenningen det er å oppleve et tilbakefall.

4.2.5 Bivirkninger

Generelt er adjuvant behandling med letrozol godt tolerert i kliniske studier. De vanligste bivirkningene med letrozol er hetetokter, nattsvette, artralgi, vektøkning og kvalme. Av disse var det bare artralgi som forekom signifikant oftere med letrozol enn med tamoksifen (20 prosent vs 13 prosent for tamoksifen). Mange bivirkninger kan tilskrives de normale farmakologiske konsekvensene av østrogenmangel (f.eks. hetetokter, håravfall og vaginal blødning).

Hjerte-karbivirkninger

Det ble rapportert like mange kardiovaskulære/cerebrovaskulære hendelser etter randomisering blant pasienter i begge behandlingsgruppene (10,8 prosent for letrozol og 12,2 prosent for tamoksifen). Blant disse ble tromboemboliske hendelser rapportert signifikant sjeldnere med letrozol (1,5 prosent) sammenlignet med tamoksifen (3,2 prosent) ($p > 0,001$), mens hjertesvikt ble rapportert signifikant oftere med letrozol (0,9 prosent) enn med tamoksifen (0,4 prosent) ($p = 0,006$). Blant pasienter som hadde normale totale serumkolesterolnivåer ved behandlingsstart, ble det observert økning i total serumkolesterol på mer enn 1,5 ganger øvre normalgrense hos 5,4 prosent av pasientene i gruppen behandlet med letrozol sammenlignet med 1,1 prosent i gruppen som ble behandlet med tamoksifen.

Bentetthet

Behandling med letrozol ble assosiert med høyere risiko for osteoporose (2,2 prosent vs 1,2 prosent med tamoksifen). Letrozol er et potent legemiddel som reduserer nivået av østrogen. Median oppfølgingstid i den pivotale studien av letrozol som adjuvant behandling var 25,8 måneder, noe som ikke er tilstrekkelig for å fullstendig kunne vurdere om risikoen for brudd er assosiert med langtidsbehandling med letrozol. Hos kvinner som har forhistorie med osteoporose og/eller tidligere brudd, eller hos kvinner som har økt risiko for osteoporose, bør benmineraltettheten (BMD) bestemmes ved hjelp av bentetthetsmåling før adjuvant behandling startes. Disse kvinnene bør, under og etter behandling med letrozol, følges opp med tanke på utvikling av osteoporose. Behandling eller forebygging av osteoporose bør igangsettes og følges nøye opp når dette er nødvendig.

4.3 Dosering

Anbefalt dose er én tablett (2,5 mg) daglig. Anbefalt behandlingsvarighet av pasienter med tidlig brystkreft er fem år, men optimal behandlingstid er ennå ikke klarlagt.

Definert døgndose for letrozol er fastsatt av WHO til å være 2,5 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 nød-

vendigvis er den mest forskrevne eller brukte dose. Når det gjelder bruk av letrozol 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 letrozol har økt 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 behandling (1).

5 En legemiddeløkonomisk analyse av Femar (letrozol)

I dette kapittelet vil presentere den legemiddeløkonomiske analysen slik den fremstår i søknaden. I kapittel 6 gir vi Legemiddelverkets vurdering av den innsendte analysen.

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søker har benyttet en kostnad-effekt analyse, basert på en Markovmodell. Markovmodellen skal illustrere mulig sykdoms- og behandlingsutvikling over tid. Formålet med modellen/den helseøkonomiske analysen er å vise en beregnet merkostnad i forhold til helsegevinst ved å behandle kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft med letrozol i stedet for tamoksifen i fem år. Kohorten på 1000 61-årige pasienter følges i modellen over et tidsperspektiv på totalt 39 år, dvs. kvinnene lever maksimalt til de er 100 år gamle. Beregningene tar utgangspunkt i BIG-98-studien (10).

I figur 3 under beskrives modellen benyttet i analysen. Alle pasientene starter i det sykdomsfrie stadiet, definert som sykdomsfri etter kirurgisk fjerning av primærsvulsten. I tråd med populasjonen i BIG 1-98 antas det at 55 prosent av pasientene er lymfeknutenegative og at 45 prosent er lymfeknutepositive.

I modellen er det antatt at pasientene enten kan

- Dø pga. kreft eller andre årsaker.
- Utvikle en ny tumor i kontralateralt bryst.
- oppleve tilbakefall som
 - Lokoregionalt eller
 - Fjernmetastase

Pasientens overlevelse avhenger av type fjernmetastase, og derfor er metastaser med sammenlignbare utfall gruppert:

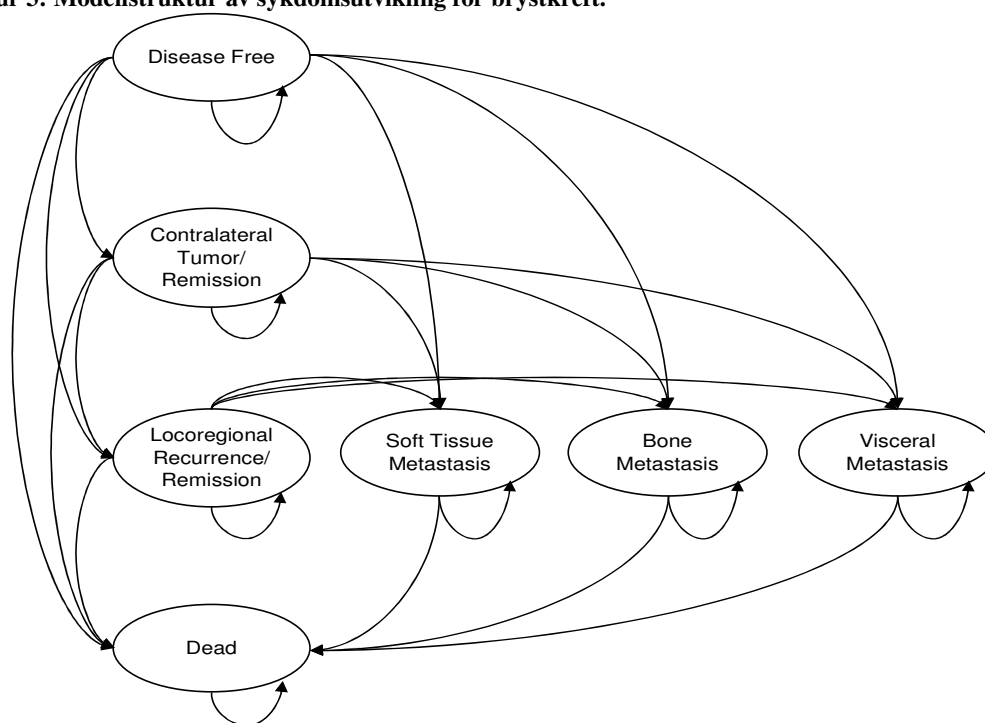
- “Visceral state” omfatter metastaser i lunger, pleura, lever og CNS.
- “Bone state” omfatter metastaser i ben og benmarg.
- “Soft tissue state” omfatter alle andre metastaser .

Pasienter som utvikler en ny kontralateral tumor forblir i dette stadiet inntil de dør av andre årsaker enn brystkreft eller får et tilbakefall (lokoregionalt eller fjernmetastase). Pasienter som

får et lokoregionalt tilbakefall forblir i dette stadiet til de dør av andre årsaker eller får en fjernmetastase. Pasienter som har fått en fjernmetastase kan enten dø av andre årsaker eller på grunn av sin brystkreft.

Selv om det er slik at pasienter kan utvikle sekundære metastaser andre steder enn stedet for første metastasering, er en slik sykdomsutvikling ikke modellert for å redusere kompleksiteten av modellen. Overlevelsesratene for disse pasientene er basert på lokalisasjonen for første metastase. Prognosen for pasienter med sekundærmetastaser vil være ytterligere forverret og en utelatelse av denne muligheten i modellen vil gå i disfavør av letrozol, da letrozol reduserer risiko for tilbakefall.

Figur 3: Modellstruktur av sykdomsutvikling for brystkreft.



Modellen er basert på en tidligere publisert analyse, som ble utviklet i samarbeid med onkologer for å evaluere alternative adjuvante behandlinger for tidlig brystkreft (11). Modellen er for øvrig nesten identisk med modellen som ble sendt inn ved refusjonssøknad for extended adjuvant behandling.

Modellen har ikke egne Markovtilstander for bivirkninger, men disse er inkludert i de brystkreftrelaterte tilstandene. Følgende bivirkninger registreres i modellen: Endometriekreft, brudd, hjerteinfarkt, hjertesvikt, ustabil angina, venetrombose og artralgi.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Datakildene for overgangssannsynligheter oppsummeres i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4: Overgangssannsynligheter anvendt i modellen

Overgangssannsynlighet	Kilde	Data vist i tabell:
Årlig sannsynlighet for å utvikle en ny kontralateral tumor eller få tilbakefall (lokoregionalt eller fjernmetastase) fra sykdomsfritt stadium med tamoksifen: a) første 5 år, b) år 5 – 10 c) år 10 - 15	Early Breast Cancer Trialists Group (EBTCG, 2)	Tabell 5
Fordeling av brystkreft hendelser	BIG 1-98 (1)	Tabell 6
Relativ risikoreduksjon ved Letrozol første 5 år	BIG 1-98 (1)	Tabell 7
Overgangssannsynligheter fra kontralateral tumor	EBTCG meta-analyse for polykemoterapi	Tabell 8
Overgangssannsynligheter fra lokalt tilbakefall	Metastasefrie overlevelsesdata fra 7 relevante studier (4-10)	Tabell 9
Overgangssannsynligheter fra fjernmetastaser	P025 studien (11)	Tabell 10
Risiko for død av andre årsaker	Dødelighetstabeller, Statistisk sentralbyrå	Tabell 11

Tabell 5 angir årlig sannsynlighet for tilbakefall for pasienter behandlet med tamoksifen (5 års adjuvant behandling) frem til 15 år etter diagnosen. Etter år 15 antas det at pasientene ikke kan få tilbakefall. Søker anfører at dette er et konservativt estimat, men forenklingen gjøres på grunn av manglende data for denne pasientpopulasjonen.

Tabell 5: Årlig sannsynlighet for å utvikle en ny kontralateral tumor eller få tilbakefall (lokoregionalt eller fjernmetastase) fra sykdomsfritt stadium ved behandling med tamoksifen

År	Sannsynlighet for tilbakefall
1-5	0,039
6-10	0,029
11-15	0,029
16 -	0

Tabell 6 og 7 viser henholdsvis fordelingen av brystkreft hendelser i BIG 1-98 og relativ risiko for letrozol versus tamoksifen. Fordelingen av brystkreft hendelser antas å være konstant i 15 år. Etter 15 år anses pasientene som "friske" og har ingen risiko for tilbakefall. Det er kun antatt en risikoreduksjon i behandlingsperioden frem til 5 år, og det ekstrapoleres således ingen fremtidig effekt av letrozol. Dette er konservative antagelser som taler i disfavør av letrozol. Relativ risiko for kontralateral tumor og fjernmetastaser er hentet direkte fra BIG publikasjonen. Relativ risiko for lokoregionalt tilbakefall er beregnet av Jon Karnon på bakgrunn av BIG 1-98 dataene.

Tabell 6: Fordeling av brystkreft hendelser i BIG 1-98

Brystkreft hendelse	Letrozol (N = 4003)	Tamoksifen (N = 4007)
Kontralateral	16 (0.4%)	27 (0.7%)
Lokoregional	34 (0.8%)	49 (1.2%)
Fjernmetastase	177 (4.4%)	232 (5.8%)
Metastase – ”soft tissue”	11 (0.3%)	19 (0.5%)
Metastase – ”Bone”	80 (2.0%)	99 (2.5%)
Metastase – ”Visceral”	86 (2.1%)	114 (2.8%)

Tabell 7: Relativ risiko for Letrozol i behandlingsperioden (5 år)

Brystkreft hendelse	Relativ risikoreduksjon - Letrozol	95 % konfidensintervall
Kontralateral	0,59	(0,32 – 1,1)
Lokoregional	0,68	(0,49 – 0,86)
Fjernmetastase	0,73	(0,60 – 0,88)

Overgangssannsynligheter for pasienter som har fått en ny kontralateral tumor, er hentet fra EBTCG meta-analyse¹ for pasienter behandlet med kjemoterapi. Det antas at nodepositive pasienter som får adjuvant kjemoterapi har en prognose som gjenspeiler den ekstra risiko det er å få en ny tumor i kontralateralt bryst. Sannsynlighetene per år etter operasjon er gjengitt i tabell 8.

Tabell 8: Sannsynlighet for tilbakefall etter en ny kontralateral tumor frem til 15 år etter operasjon av primærsvulst.

År	Sannsynlighet for tilbakefall	År	Sannsynlighet for tilbakefall	År	Sannsynlighet for tilbakefall
0	0,0369	5	0,0231	10	0,0176
1	0,0368	6	0,0248	11	0,0176
2	0,0379	7	0,0340	12	0,0176
3	0,0413	8	0,0351	13	0,0176
4	0,0288	9	0,0176	14	0,0176

Årlig metastasefri overlevelse når man befinner seg i lokoregionalt stadium baserer seg på en gjennomgang av 7 studier (12-18) og er gjengitt i tabell 9. Refusjonssøker har ikke funnet data som predikerer tilbakefallsrate etter 10 år, og antar derfor at pasientene ”helbredes” etter 10 år.

Tabell 9: Sannsynlighet for fjernmetastase etter lokoregionalt tilbakefall.

¹ Early Breast Cancer Trialist Colaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer; and overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930-42.

År	Andel metastasefrie pasienter	År	Andel metastasefrie pasienter	År	Andel metastasefrie pasienter
0	1	4	0,558	8	0,407
1	0,837	5	0,516	9	0,377
2	0,691	6	0,477	10	0,348
3	0,604	7	0,441		

Årlig dødelighet etter metastase for pasienter som befinner seg i de tre ulike fjernmetastastadiene er hentet fra P025 studien (19). Dødelighet etter metastase avhenger av om pasienten befinner seg i letrozol- eller placebogruppen, fordi det antas at pasienter i letrozolgruppen blir behandlet med tamoksifen ved metastase, mens pasientene i placebogruppen blir behandlet med letrozol. Dette innebærer at pasienter som får metastaser i letrozolgruppen har en dårligere prognose enn pasienter i tamoksifengruppen. Overgangssannsynlighetene er vist i tabell 10 nedenfor.

Tabell 10: Årlig dødelighet etter metastase.

År etter metastase diagnose	Letrozol 1. valg (tamoxifen som adjuvant behandling)		
	Soft tissue	Bone	Visceral
1	0.1142	0.0763	0.2035
2	0.1831	0.1907	0.3486
3	0.1615	0.2668	0.3743
4	0.2243	0.3810	0.7368
5	0.1350	0.2769	0.3385
6	0.1598	0.1916	0.2615
År etter metastase diagnose	Tamoxifen 1. valg (Letrozol som adjuvant behandling)		
	Soft tissue	Bone	Visceral
1	0.1210	0.1837	0.2336
2	0.2298	0.1898	0.3471
3	0.1451	0.2065	0.3557
4	0.0798	0.2356	0.6939
5	0.2019	0.4738	0.3079
6	0.1681	0.2014	0.2742

Dødelighet av andre årsaker enn brystkreft er spesifikk for Norge, og verdiene er hentet fra Statistisk sentralbyrås dødelighetstabeller (20). For å unngå dobbeltregning er den generelle dødeligheten korrigert for dødsfall relatert til brystkreft (21). Tabell 11 viser dødelighetsrater per alderstrinn, dødelighet pga. brystkreft og overlevelsesheter korrigert for brystkreft som er anvendt i modellen.

Tabell 11: Uregning av overlevelsesheter for andre dødsårsaker enn brystkreft

Alder	Dødsrate	Andel døde pga brystkreft	Overlevelsesrate korrigert for brystkreft	Alder	Dødsrate	Andel døde pga brystkreft	Overlevelsesrate korrigert for brystkreft
50	0,00206	14,92 %	0,9982	75	0,02224	1,81 %	0,9782
51	0,00257	14,92 %	0,9978	76	0,02642	1,81 %	0,9741
52	0,00271	14,92 %	0,9977	77	0,02856	1,81 %	0,9720
53	0,00298	14,92 %	0,9975	78	0,03221	1,81 %	0,9684
54	0,00316	14,92 %	0,9973	79	0,03774	1,81 %	0,9629
55	0,00329	10,06 %	0,9970	80	0,04106	1,81 %	0,9597
56	0,00333	10,06 %	0,9970	81	0,04597	1,81 %	0,9549
57	0,00433	10,06 %	0,9961	82	0,05188	1,81 %	0,9491
58	0,00478	10,06 %	0,9957	83	0,06011	1,81 %	0,9410
59	0,00466	10,06 %	0,9958	84	0,06446	1,81 %	0,9367
60	0,00555	10,06 %	0,9950	85	0,08471	1,81 %	0,9153
61	0,00656	10,06 %	0,9941	86	0,08857	1,81 %	0,9114
62	0,00628	10,06 %	0,9944	87	0,09945	1,81 %	0,9006
63	0,00619	10,06 %	0,9944	88	0,12097	1,81 %	0,8790
64	0,00769	10,06 %	0,9931	89	0,13281	1,81 %	0,8672
65	0,00886	5,69 %	0,9916	90	0,14712	1,81 %	0,8529
66	0,00873	5,69 %	0,9918	91	0,1687	1,81 %	0,8313
67	0,00926	5,69 %	0,9913	92	0,19006	1,81 %	0,8099
68	0,01035	5,69 %	0,9902	93	0,18945	1,81 %	0,8106
69	0,01163	5,69 %	0,9890	94	0,23308	1,81 %	0,7669
70	0,01461	5,69 %	0,9862	95	0,24759	1,81 %	0,7524
71	0,01327	5,69 %	0,9875	96	0,27236	1,81 %	0,7276
72	0,01457	5,69 %	0,9863	97	0,27296	1,81 %	0,7270
73	0,0182	5,69 %	0,9828	98	0,34527	1,81 %	0,6547
74	0,02005	5,69 %	0,9811	99	0,34567	1,81 %	0,6543

I modellen fører bivirkningene endometriekreft, hoftebrudd, hjerteinfarkt, hjertesvikt, ustabil angina og dyp venetrombose til økt risiko for dødelighet. Risikorater per bivirkning er hovedsakelig hentet fra Storbritannia, men det antas at disse vil være representative for Norge. Dødelighet pga. bivirkninger vil ha en begrenset betydning for kostnadseffektiviteten til Letrozol da få pasienter vil oppleve alvorlige bivirkninger. I BIG 1-98 fikk 1,7 prosent av pasientene i begge behandlingsgruppene en livstruende bivirkning (10). Bivirkningenes betydning for kostnadseffektiviteten belyses nærmere i sensitivitetsanalysene der dødelighetsrisikoen endres med +/- 50 prosent.

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Søker legger til grunn at analysens kostnadsperspektiv er et samfunnsmessig perspektiv og alle relevante direkte medisinske kostnader ekskludert merverdiavgift er inkludert. Indirekte kostnader er ikke inkludert.

Søker anfører videre at dette vil føre til en underestimert av kostnadseffektiviteten til letrozol, da brystkreft rammer mange kvinner i yrkesaktiv alder (gjennomsnittsalder i BIG 1-98: 61 år). Etter operasjon vil kvinnene ha tilnærmet normal helse, og et tilbakefall for yrkesaktive kvinner vil således medføre et produksjonstap for samfunnet. Modellen er ikke designet for å beregne konsekvensene av produksjonstapet. Denne tilnærmingen går i disfavør av letrozol da legemiddelet reduserer risikoen for tilbakefall sammenlignet med tamoksifen.

5.4 Kostnader

Kostnadene i modellen er beregnet slik at de representerer gjennomsnittlig forbruk av ressurser per pasient som tilbringer ett år i en spesifikk helsetilstand. Det er benyttet norske enhetskostnader og norske estimater for ressursbruk som grunnlag for beregningene.

De norske kostnadene er beregnet og forklart i en egen kostnadsmodell (utført i Excel). Modellen er identisk med kostnadsmodellen som ble sendt inn sammen med refusjonssøknaden for *extended adjuvant* indikasjon, med to unntak:

- Det er beregnet en gjennomsnittlig årlig kostnad for metastaser på bakgrunn av distribusjonen mellom metastaser i BIG 1-98.
- Det forutsettes at 45 prosent av pasientene er nodepositive og 55 prosent nodenegative.

Det antas at kostnadene for behandling av metastaser i letrozol- og tamoxifengruppen er identisk.

Beregning av ressursbruk og kostnader er basert på NBCG's retningslinjer for behandling, samt samtaler med en kirurg og en onkolog om klinisk praksis knyttet til de ulike stadiene av behandling av pasienter med brystkreft i Norge.

Tabellen nedenfor viser en oversikt over de viktigste brystkreftrelaterte kostnader som er anvendt i modellen. For en utførlig gjennomgang av disse samt en veiledning til kostnadsmodellen henvises det til refusjonssøknaden for *extended adjuvant* behandling.

Tabell 12: Kostnader - brystkreftrelaterte

Post	Kostnad	Datakilde
Femar 2,5 mg tablett	34,28	SLVs prisdatabase
Kontroll av brystkreftpasienter inkl mammografi	587	Kostnadsmodellen, sheet 1
Kontralateralt tilbakefall	133 577	Kostnadsmodellen, sheet 1
Lokoregionalt tilbakefall	99 637	Kostnadsmodellen, sheet 1
Vektet gjennomsnittskostnad metastase, år 1	71 700	Kostnadsmodellen, sheet 1
Vektet gjennomsnittskostnad metastase, år 2	40 388	Kostnadsmodellen, sheet 1
Vektet gjennomsnittskostnad metastase, år 3	74 805	Kostnadsmodellen, sheet 1
Vektet gjennomsnittskostnad metastase, år 4	69 261	Kostnadsmodellen, sheet 1
Vektet gjennomsnittskostnad metastase, år 5	56 425	Kostnadsmodellen, sheet 1
Vektet gjennomsnittskostnad metastase, år 6	38 410	Kostnadsmodellen, sheet 1
Terminal fase (3 mnd)	48 718	Kostnadsmodellen, sheet 1

Refusjonssøker anfører at kostnadene er et realistisk og konservativt estimat for ressursbruk ved å behandle et tilbakefall. Kostnadene for et lokalt og kontraregionalt tilbakefall påløper som en engangskostnad der alle kostnader er inkludert. For fjerne metastaser er kostnadene fordelt per år da diagnosen fører til en betydelig risiko for død. De årlige kostnadene påløper kun for pasienter som til enhver tid er i live ifølge modellen.

5.4.1 Kostnader ved bivirkninger

Modellen tar hensyn til bivirkninger. Følgende bivirkninger registreres i modellen: endometriekreft, brudd, hjerteinfarkt, hjertesvikt, ustabil angina, venetrombose og artralgi.

Jon Karnon (University of Sheffield) har estimert kostnader og konsekvenser med hensyn på livskvalitet og dødelighet for Storbritannia. Søker mener det er rimelig å anta at kostnadsnivået for helsetjenester i Norge og Storbritannia er relativt likt. I modellen er kostnadene for behandling av bivirkninger satt likt som i den britiske analysen, justert for gjennomsnittlig valutakurs første halvår 2006 (1 GBP = 11,54 NOK). I den britiske analysen står bivirkningskostnader for 12 prosent av de totale behandlingskostnadene, og direkte medisinske kostnader relatert til bivirkninger er tilnærmet like i letrozol- og tamoksifengruppen. Søker konkluderer derfor med at usikkerheten av å benytte britiske kostnadstall antas å ha liten betydning for analysen. Kostnadene av bivirkninger er oppsummert i tabellen nedenfor:

Tabell 13: Kostnader - bivirkninger

Bivirkning	Kostnad (GBP)	Kostnad (NOK)
Endometriekreft – engangskostnad	2 550	29 427
Endometriekreft – årlig kostnad	146	1 685
Ukomplisert hoftebrudd	5 698	65 755
Komplisert hoftebrudd + sykehjemopp- hold	28 659	330 725
Død pga. hoftebrudd	8 666	100 006
Vertebralt brudd	521	6 012
Vrist brudd	316	3 647
Annet brudd	902	10 409
Hjerteinfarkt – år 1	3 966	45 768
Hjerteinfarkt – fra år 2	1 587	18 314
Hjertesvikt – år 1	1 000	11 540
Hjertesvikt – årlig fra år 2	1 000	11 540
Ustabil angina – år 1	2 489	28 723
Ustabil angina – årlig fra år 2	1 578	18 210
Dyp venetrombose	1 864	21 511
Artralgi	371	4 281

5.4.2 Indirekte kostnader

Inkluderes ikke i modellen.

5.4.3 Ubestemte kostnader

Inkluderes ikke i modellen.

5.4.4 Generelt

I modellen er de kliniske dataene som omhandler effektforskjeller mellom letrozol- og tamoksifenbehandling basert på den internasjonale BIG 1-98 studien. Det videre grunnlaget for overganger mellom de ulike stadiene er basert på studier gjort i Europa og USA. Søker antar dette er overførbart til norske forhold. Beregningen av ressursbruken knyttet til behandlingene i de ulike sykdomsstadiene er basert på norsk klinisk praksis og det er benyttet norske enhetskostnader i modellen. Unntaket er bivirkningskostnader, som er hentet fra den britiske analysen, justert for valutakurs. Søker antar at klinisk praksis og kostnader ved behandling er tilnærmet likt i Norge og Storbritannia. Novartis erkjenner dog at det er knyttet en viss usikkerhet til anvendelse av utenlandske kostnadstall. Betydningen dette har for resultatet av analysen blir vist i sensitivitetsanalysene.

5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Analysens resultater med hensyn på kostnad per sparte leveår og livskvalitetsjusterte leveår ble svært like. Det skiller ca 2 000 kroner i favør av kostnad per sparte leveår. Da antall vunnet leveår og kvalitetsjusterte leveår er tilnærmet identisk, har Novartis valgt primært å angi kostnadseffektivitetsraten som merkostnad per vunnet leveår. Konklusjonen og sensitivitetsanalysene presenteres kun med hensyn på sparte leveår.

Resultatene av analysen presenteres i tabell 14:

I analysen modelleres en kohort på 1000 kvinner på 61 år. Gjennomsnittresultatene av analysen er presentert i tabellen nedenfor.

Tabell 14: Resultater

Resultater	Letrozol	Tamoksifen	Differanse
Legemiddelkostnad	55 124	5 788	49 336
Andre behandlingskostnader	68 905	80 299	- 11 394
Bivirkningskostnader	20 318	18 283	2 035
Totale kostnader	144 347	104 371	39 976
% tilbakefall	33,4 %	37,1 %	- 3,7 %
% metastaser	28,2 %	31,4 %	- 3,2 %
Sykdomsfri overlevelse (antall år)	11,92	11,39	0,53
Leveår	13,17	12,85	0,32
Inkrementell kostnadseffektivitet:	Gjennomsnitt		
Kostnad per sparte leveår	126 401		
Kostnad per ekstra sykdomsfrie år	75 426		

Den forventede inkrementelle kostnadseffektiviteten av å behandle kvinner med brystkreft med adjuvant behandling med letrozol er 126 401 kroner per vunnet leveår og 75 426 kroner per vunnet sykdomsfrie leveår sammenlignet med tamoksifen.

5.6 Sensitivitetsanalyse

Både kostnader og helseeffekter er diskontert med 3.5 prosent i letrozolmodellen.

Tabell 15 viser resultatene fra et utvalg sensitivitetsanalyser.

Tabell 15: Inkrementell kostnad/sparte leveår resultater fra et utvalg sensitivitetsanalyser

Sensitivitetsanalyser	Kostnad/sparte leveår
Basecase	126 401
Øvre 95% KI hazard ratio for letrozol	328 538
Nedre 95% KI hazard ratio for letrozol	75 936
Alder 52 år	93 888
Alder 72 år	374 015
Tilbakefallskostnader + 25 %	123 172
Tilbakefallskostnader - 25 %	129 631
Bivirkningskostnader + 50 %	129 619
Bivirkningskostnader - 50 %	123 183
Risiko for død pga bivirkninger: + 50 %	115 709
Risiko for død pga bivirkninger: - 50 %	137 876
5 års "carry over" effekt for Femar	76 813
Diskonteringsrate: 6%	164 837
Diskonteringsrate: 1 %	93 502
Femar pris + 10 %	143 367
Femar pris - 10 %	109 386
Rutinemessig bruk av bisfosfonater til alle Femar pasienter	138 689

Parametrene med størst innvirkning på resultatet er hazard ratio for letrozol og populasjonens alder.

Da gevinsten av letrozol med hensyn på sparte leveår kommer senere enn behandlingkostnadene vil en økning i diskonteringsraten føre til økt kostnad per sparte leveår. Med en diskonteringsrate på 6 prosent beregnes kostnad per sparte leveår til NOK 164 837.

Det er også utført en probabilistisk sensitivitetsanalyse hvor alle variablene i modellen varieres i henhold til hver variabels fordeling. Modellen er kjørt 2 000 ganger. Resultater er vist i tabellen nedenfor.

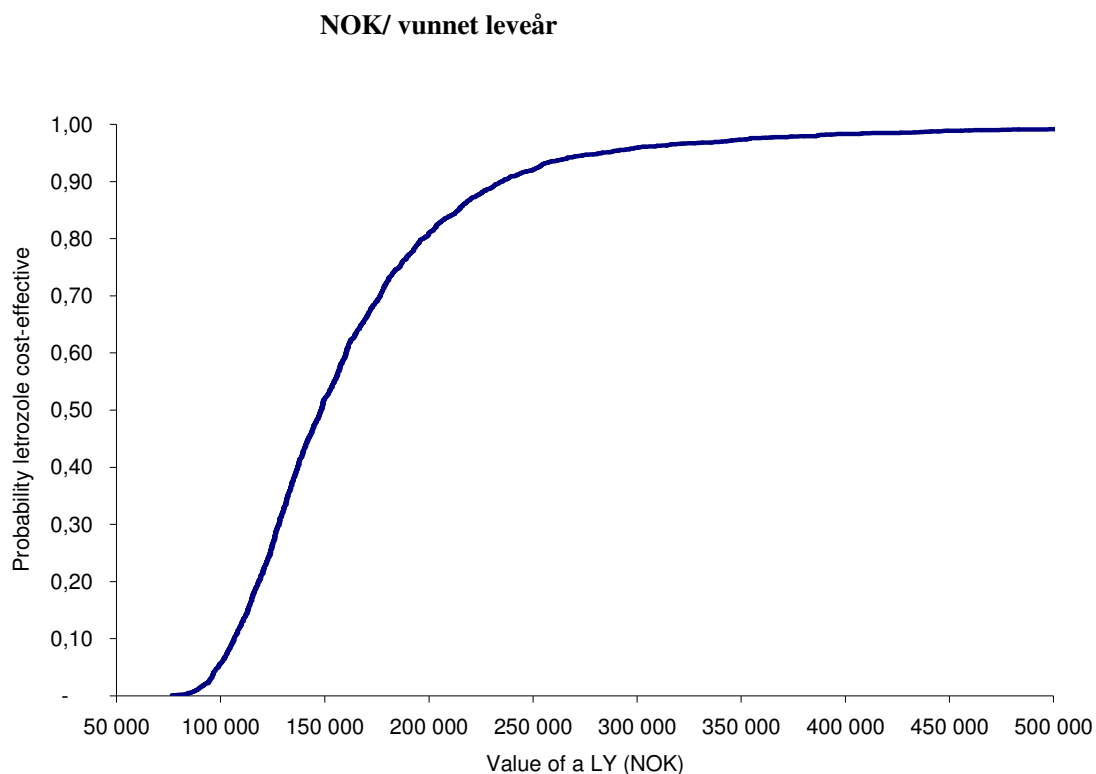
Tabell 16: Resultater probabilistisk sensitivitetsanalyse

Inkrementell kostnadseffektivitet	Gjennomsnitt	2.5th KI	97.5th KI
Kostnad per leveår	126 401	94 315	354 237

Med modellens forutsetninger er det 97,5 prosent sannsynlig at kostnadseffektiviteten for letrozol er lavere enn 354 237 NOK/per sparte leveår.

Figur 4 viser kostnadseffektivitets “acceptability curves” for modellens pasientpopulasjon. På bakgrunn av Monte Carlo simuleringen genereres kurven, som illustrerer hvor sannsynlig det er at behandling med letrozol er kostnadseffektivt ved ulike nivåer av merkostnad per vunnet leveår. Dersom man for eksempel antar at samfunnet har en betalingsvillighet på 300 000 kroner per vunnet leveår for letrozol behandling innen indikasjonen, er sannsynligheten over 96 prosent for at letrozol er et kostnadseffektivt alternativ.

Figur 4: Kostnadseffektivitets “acceptability-curves” for Femar med hensyn på sparte leveår sammenlignet med tamoxifen.



6 Diskusjon

6.1 En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)

Manglende langtidsdata

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

Blåreseptnemnda har vurdert deler av dokumentasjonsgrunnlaget for refusjonssøknader vedrørende aromatasehemmere generelt, og mener det på det nåværende tidspunkt ikke er rimelig å stille krav om langtidsdata på overlevelse. På bakgrunn av de data som foreligger mener nemnda det er en plausibel sammenheng mellom fjernspredning og død. Følgelig er effekt på sykdomsfri overlevelse et adekvat endepunkt.

Behandlingsregime

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

Til det foreligger sammenlignende studier av

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

er det foreløpig usikkert (22) (23) hva som er optimal adjuvant behandling med aromatasehemmere ved tidlig hormonfølsom brystkreft. Norsk Bryst Cancer Gruppe har i sine retningslinjer (1) sidestilt de tre aromatasehemmerne som er på markedet.

Sikkerhet

Langtidseffekter av adjuvant behandling med aromatasehemmere er usikre. 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 eventuelle negativ effekt på plasma-lipidprofil (24).

Modellen

Søker har benyttet en Markovmodell for å vise at letrozol er kostnadseffektiv adjuvant behandling for postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv brystkreft.

I og med at det foreløpig ikke foreligger studier som sammenligner de ulike aromatasehemmerne, slutter Legemiddelverket seg til søkers vurdering om at *tamoksifenbehandling* er det rette sammenligningsalternativet for den aktuelle helseøkonomiske analysen.

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

Det vil videre 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 letrozol er særlig utsatt for parameter-usikkerhet. Dette skyldes blant annet:

- At modellen brukes til å anslå sparte leveår (LYG) uten at det eksisterer statistisk signifikante 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 LYG forblir uendret med aromatasehemmere.

Forlenget sykdomsfri periode, selv om levetiden ikke forlenges, vil ha positiv effekt på livskvaliteten. Legemiddelverket synes derfor det er hensiktsmessig at også QALY-vurderinger er inkludert i den legemiddeløkonomiske analysen.

Da Novartis har valgt å angi kostnadseffektivitetsraten som merkostnad per vunnet leveår, finner Legemiddelverket det unødvendig å kommentere dette ytterligere.

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.

Den relative risikoen for kontralateral tumor og fjerne metastaser er hentet direkte fra BIG publikasjonen. Den relative risikoen for lokoregionalt tilbakefall er beregnet av Jon Karnon på bakgrunn av BIG 1-98 dataene. Den relative risikoen har stor betydning for letrozol kostnadseffektivitet. Selv om de er hentet rett fra BIG-98 eller beregnet på bakgrunn av data fra BIG-98, er det fremdeles noe usikkerhet knyttet til tallene. Som nevnt i 5.2 er det antatt en risikoreduksjon i behandlingsperioden frem til 5 år, og det ekstrapoleres således ingen fremtidig effekt av letrozol. Legemiddelverket slutter seg til søkers vurdering av at dette er konservative antagelser om letrozols antatte mereffekt, som trolig taler i disfavør av letrozol i modellen.

Kostnader

Det er de samfunnsøkonomiske kostnadene som ønskes belyst i de innsendte legemiddeløkonomiske analysene. Når færre kvinner får tilbakefall og/eller dør med letrozol enn med tamoksifen, blir blant annet produksjonstapet mindre. Dette er en gevinst for samfunnet. Søker åpner ikke for å ta med denne potensielle gevinsten, i form av lavere kostnader, av at flere kvinner kan komme tilbake i arbeid og produksjon dersom de behandles med letrozol. Den innsendte legemiddeløkonomiske analysen legger dermed ikke fullstendig til rette for å beskrive samfunnets reelle ressursoppofrelse ved bruk av preparatet. Fravær av dette kostnadselementet i den legemiddeløkonomiske analysen er imidlertid til søkers disfavør, i den forstand at søker ikke får frem eventuelle produksjonsgevinsters positive effekt på ratioene.

Det er ikke gjennomført norske studier på individnivå for å estimere kostnader ved tilbakefall av brystkreft. Søker har derfor forsøkt å kostnadsberegne aktuelle kostnadskomponenter med utgangspunkt i behandlingspraksis. Kostnadene i modellen er beregnet slik at de representerer gjennomsnittlig forbruk av ressurser per pasient som tilbringer 1 år i en spesifikk helsetilstand. Det er benyttet norske enhetskostnader og norske estimater for ressursbruk som grunnlag for beregningene.

Utgangspunktet for kostnadskomponentene som inngår i modellen er vanlig norsk behandlingspraksis for ulike typer hendelser og tilbakefall/fjernspredning. Beregning av ressursbruk og kostnader er basert på NBCG's retningslinjer for behandling, samt samtaler med en kirurg og en onkolog om klinisk praksis knyttet til de ulike stadiene av behandling av pasienter med brystkreft i Norge. Det antas at kostnadene for behandling av metastaser i letrozol- og tamoksifengruppen er identisk. Til tross for ønsket om uavhengige kostnadsestimater, fremstår kostnadskomponentene som inngår i modellen og verdsettelsen av disse som rimelige.

Mange av pasientene som påbegynner behandling for metastaser, dør før behandlingen er fullført. Ved å fordele kostnadene over tid, slik søker har gjort, inkluderes ikke de samlede behandlingkostnadene ved tilbakefall dersom pasienten dør før fullstendig behandling er fullført. Dermed reduseres risikoen for å overvurdere kostnadene ved behandling av metastaser. Dette forsterker inntrykket av at det er valgt en konservativ profil på kostnadsnivået.

Modellen har som nevnt ikke egne Markovtilstander for bivirkninger. Bivirkningene er i stedet inkludert i modellen gjennom behandlingkostnader i de brystkreftrelaterte tilstandene.

Følgende bivirkninger registreres i modellen: Endometriekreft, brudd, hjerteinfarkt, hjertesvikt, ustabil angina, venetrombose og artralgi.

I modellen er kostnadene for behandling av bivirkninger satt likt som i den britiske analysen, justert for gjennomsnittlig valutakurs første halvår 2006. Søker anfører at det er rimelig å anta at kostnadsnivået i Norge og Storbritannia for helsetjenester er relativt likt og at usikkerheten av å benytte britiske kostnadstall har liten betydning for analysen. Dette skyldes blant annet at bivirkningskostnadene utgjør 12 prosent av de totale behandlingsskostnadene og bivirkningskostnadene i hhv. letrozol og tamoksifen gruppen er tilnærmet like. Selv om Legemiddelverket savner dokumentasjon på at kostnadsnivået i Storbritannia og Norge er på samme nivå, er det grunn til å forvente at behandling av bivirkninger ikke vil ha en vesentlig forskjellig andel av kostnadene i Norge. I og med at de direkte medisinske kostnadene relatert til bivirkninger er tilnærmet like i letrozol- og tamoksifenarmen, slutter Legemiddelverket seg derfor til vurderingen om at usikkerheten av å benytte britiske kostnadstall trolig har liten betydning for analysen. Dette inntrykket forsterkes også av sensitivitetsanalysen.

Diskontering og sensitivitetsanalyse

Kostnadseffektiviteten til Femar drives av risikoreduksjonen for tilbakefall av brystkreft med påfølgende risiko for død. I base-case, der både kostnader og helseeffekter er diskontert med en rate på 3,5 prosent, faller resultatet av modellen innenfor det som vanligvis oppfattes som kostnadseffektiv behandling. I henhold til finansdepartementets veileder for samfunnsøkonomiske analyser skal det for tiden benyttes en diskonteringsrente på 4 prosent. Også med 6 prosent diskonteringsrente har resultatet falt innenfor det som vanligvis oppfattes som kostnadseffektivt.

Legemiddelverket mener videre den gjennomførte ensidige sensitivitetsanalysen indikerer at den innsendte modellen er robust.

I den probabilistiske sensitivitetsanalysen konkluderes det med dersom samfunnets betalingsvillighet er 300 000 kroner per vunne leveår, er det 96 prosent sannsynlig at behandling med letrozol er kostnadseffektivt. En slik analyse forutsetter at modellen er spesifisert riktig. Det vil imidlertid alltid være usikkerhet knyttet til modellspesifikasjonen, dvs. om sykdomsforløpet er beskrevet "riktig". Ved gjennomføring av en probabilistisk sensitivitetsanalyse må det videre gjøres forutsetninger om korrelasjoner mellom variablene som tildeles sannsynlighetsfordelinger. Legemiddelverket savner i denne forbindelse en redegjørelse av hvilke antagelser som er gjort mhp. korrelasjoner mellom variablene som tildeles sannsynlighetsfordelinger i simuleringen. Legemiddelverket mener likevel at den probabilistiske analysen indikerer og forsterker inntrykket av analysens robusthet.

7 Konklusjon og vedtak

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

Statens legemiddelverk vedtar at Femar (letrozol) innvilges pliktmessig refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav a) for indikasjonen adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv brystkreft i tidlig fase.

Med følgende forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 2010-01-01
- Innen 2009-07-01 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av letrozol. Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Femar (letrozol).

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, 2006-10-13

Erik Hviding
seksjonssjef

Kristin Svanqvist
forsker

Anders K. Hansen
forsker

8 Referanser

1. Brystkreft – diagnostikk og behandling. Blåboka Norsk Bryst Cancer Gruppe oppdatert versjon 2005.
2. Kreftregisteret. Personlig meddelelse Steinar Thoresen mars 2005.
3. www.kreftregisteret.no.
4. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 22;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 November 6, 2003;349(19):1793-802.
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 March 11, 2004;350(11):1081-92.
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):1687-717.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998;351(9114):1451-67.
9. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2738-46.
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 December 29, 2005;353(26):2747-57.
11. Karnon J, Jones T. A stochastic economic evaluation of letrozole versus tamoxifen as a first-line hormonal therapy: for advanced breast cancer in postmenopausal patients. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(7):513-25.
12. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol*. 1994 Oct;12(10):2071-7.
13. Doyle T, Schultz DJ, Peters C, Harris E, Solin LJ. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Sep 1;51(1):74-80.
14. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):355-62.
15. Kamby C, Sengelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Res Treat*. 1997 Sep;45(2):181-92.
16. Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J*. 2002 Mar-Apr;8(2):81-7.
17. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1696-708.

18. Toonkel LM, Fix I, Jacobson LH, Wallach CB. The significance of local recurrence of carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983 Jan;9(1):33-9.
19. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19(10):2596-606.
20. Statistisk sentralbyrå dødelighetstabeller 2005. <http://www.ssb.no/emner/02/02/10/dode/tab-2006-04-27.html>.
21. Statistisk sentralbyrå, dødsfall etter kjønn alder og underliggende dødsårsak.Hele landet 2004. <http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/tab-2006-06-01-02.html>.
22. Henderson IC. Aromatase inhibitors in the management of early breast cancer: optimizing the clinical benefit. *Semin Oncol.* 2004 Dec;31(6 Suppl 12):31-4.
23. 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.
24. Lønning PE. Aromatasehemmere i behandling av brystkreft. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2005 Mar 17;125(6):723-8.