

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: Utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.

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 2700 nye tilfeller, og antallet nye tilfeller (insidens) er jevnt økende.

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

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Resultat:

Effekten av tilleggsbehandling med letrozol etter fem års adjuvant behandling med tamoksifen ble undersøkt i MA 17 studien som er en dobbeltblindet, multisenter, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe fase III studie. Over 5100 postmenopausale pasienter med ukjent eller reseptorpositiv primær brystkreft, inngikk i studien.

Endelig analyse etter median oppfølgingstid på ca. 39 måneder (70 prosent av pasientene ble fulgt opp i minst 3 år) viste at letrozol reduserte risikoen for tilbakefall med 44 prosent sammenlignet med placebo (HR 0,56; $p < 0,00001$). Resultatene viste ingen signifikant forskjell mellom behandlingene med hensyn på total overlevelse (HR 0,80; $p = 0,10$).

Søker har benyttet en kostnad-effekt analyse, basert på en Markovmodell. Markovmodellen skal illustrere mulig sykdoms- og behandlingsutvikling over tid. Formålet med modellen/helseøkonomiske analysen er å vise en beregnet merkostnad i forhold til helsegevinst ved å behandle en kohort på 1000 kvinner på 62 år med hormonreseptorpositiv brystkreft, som har gjennomført fem års tamoksifenbehandling, med fem års adjuvant letrozolbehandling i stedet for ingen videre behandling. Beregningene tar utgangspunkt i MA-17 studien.

Den forventede inkrementelle kostnadseffektiviteten av å behandle kvinner med brystkreft med utvidet adjuvant tilleggsbehandling med letrozol er 145 504 kroner per vunnet leveår og 159 481 kroner per kvalitetsjustert leveår sammenlignet med ingen behandling. Resultatene indikerer at behandling med letrozol synes å gi en mereffekt i form av at gjennomsnittspasienten får hhv. lengre sykdomsfri overlevelse og flere levemåneder/år. Vi ser videre at modellen gir resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive. Dette skyldes de helsemessige gevinstene som medfører at annen og dyr kreftbehandling kan reduseres.

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 refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav a) for indikasjonen utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjon omfatter kun utvidet adjuvant behandling hos postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv tidlig invasiv brystkreft som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år og behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.

Og forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 2009-07-01.
- Innen 2009-01-01 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av 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.

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	7
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	15
5 En legemiddeløkonomisk analyse av Femar (Letrozol).....	15
5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	15
5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	17
5.3 Studiens kostnadsperspektiv	18
5.4 Kostnader	18
5.4.1 Direkte kostnader	19
5.4.2 Indirekte kostnader.....	21
5.4.3 Ubestemte kostnader	21
5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	21
5.6 Sensitivitetsanalyse	22
6 Diskusjon.....	24
6.1 En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)	24
7 Konklusjon og vedtak.....	28
8 Referanser	29

2 Søknadslogg

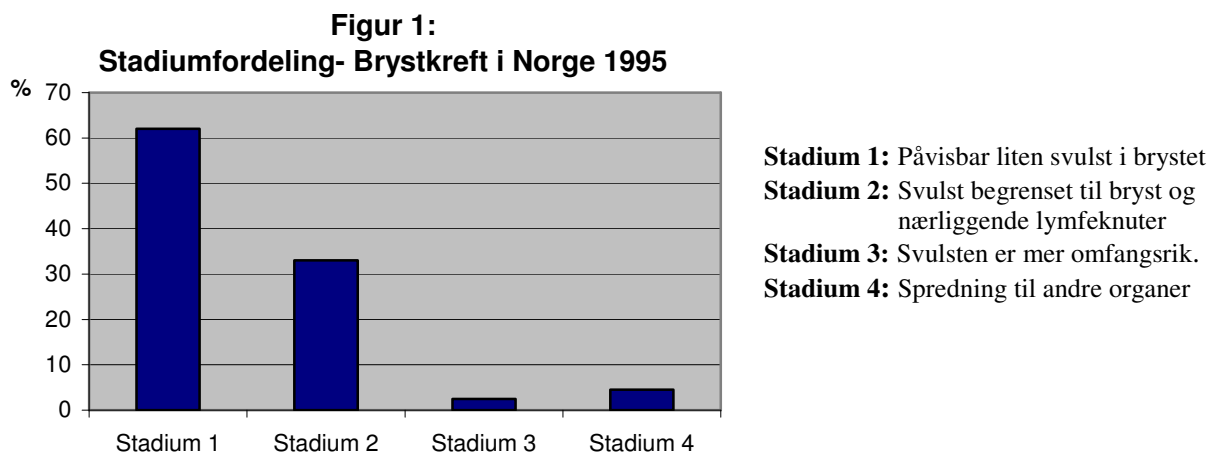
Refusjonssøker:	Novartis Norge A/S Brynsallen 4 Boks 237 Økern 0501 Oslo
Preparat:	Femar
Virkestoff:	Letrozol
Indikasjon	
det søkes refusjon for :	Utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.
ATC-nr:	L02B G04
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2006-04-26 Saksbehandlingstid: 70 dager, 98 dager 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

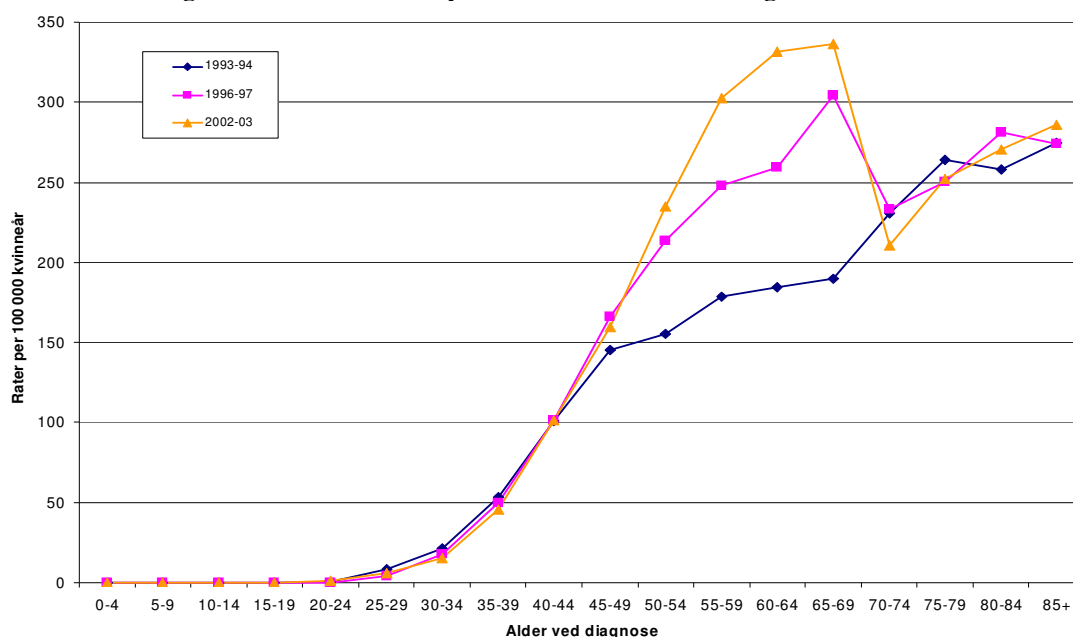
Brystkreft er en ondartet svulst som oppstår i brystet. Det finnes flere typer, men de fleste utgår fra brystkjertlene. Biologisk er brystkreft karakterisert ved svært varierende sykdomsforløp. I den ene enden av skalaen finnes rasktvoksende svulster med tidlig spredning, mens det i den andre enden av 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 diagnosetidspunktet påvisbar kreft kun i selve brystet (stadium 1). Mammografiscreening er sannsynligvis forklaringen på dette. Den observerte økningen i antall nye tilfeller av brystkreft i de senere årene utgjøres hovedsakelig av kvinner med brystkreft i stadium 1.



Kilde Blåboka Norsk Bryst Cancer Gruppe

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 2700 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).

Figur 2: Forekomst av brystkreft blant kvinner i Norge

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 diagnostise-

ring/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

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

Antiøstrogen

Tamoksifen har i mer enn 30 år vært gullstandarden i endokrin adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv (ER+) brystkreft. Inntil nylig har 5 år med post-operativ tamoksifenbehandling hos kvinner med ER+ brystkreft vært standard behandling. Adjuvant behandling med tamoksifen har i studier vist at risikoen for tilbakefall, inkludert kontralateral brystkreft (kreft i det andre brystet), er redusert med 47 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 tredjegenasjons aromatasehemmere gir en noe bedre effekt på sykdomsfri overlevelse av brystkreft etter operasjon enn tamoksifen (4) (5) (6).

Aromatasehemmere

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

Progesteroner

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

Aktuelle kandidater for adjuvant behandling med aromatasehemmere

Adjuvant behandling av brystkreft med aromatasehemmere er indisert for bruk hos postmenopausale kvinner som har en hormonfølsom krefttype. Dette utgjør ca 64 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 6000 pasienter. Refusjonssøker har antatt at ca ¼ del vil behandles med anastrozol innen 2010. Gitt 6000 aktuelle kandidater for behandling med aromatasehemmere og like markedsandeler for de ulike aromatasehemmerne, anslår Legemiddelverket det derfor å være ca. 2000 pasienter som vil få adjuvant behandling med anastrozol.

4 Behandling med 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. 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. Adjuvant hormonbehandling har vist å forbedre sykdomsfri periode og totaloverlevelse hos kvinner med operabel brystkreft. Til nå har fem år med adjuvant tamoksifenbehandling vært standard terapi hos postmenopausale kvinner. I løpet av de siste år er det vist at tredjegerasjons aromatasehemmere fremstår som et forbedret behandlingsalternativ hos denne pasientgruppen, og fremstår nå som et førstevalg ved endokrin behandling av residiv. På bakgrunn av dette ønsker det kliniske miljøet å implementere sekvensiell adjuvant terapi med aromatasehemmere etter behandling med tamoksifen som standard behandling.

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 induisert 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 utvidet adjuvant behandling som er gjengitt i *kursiv*.

4.1.2 Virkemekanisme

Letrozol er en ikke-steroid aromatasehemmer som hemmer dannelsen av østrogen 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 cancertevv 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

MA-17- studien (5) var en dobbeltblindet, multisenter, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe fase III studie der effekten av tilleggsbehandling med letrozol etter 5 år adjuvant behandling med tamoksifen ble undersøkt. Pasientpopulasjonen var postmenopausale kvinner med histologisk-bekreftet, invasiv brystkreft uten metastaser, der tumorene enten var hormonreseptorpositive eller av ukjent reseptorstatus ved kirurgi tidspunktet. Kvinner ble inkludert dersom de var sykdomsfrie etter å ha fullført 5 års ($\geq 4,5 - < 6$) adjuvant behandling med tamoksifen i løpet av de siste 3 månedene. Kvinnene ble randomisert til å motta letrozol (2,5 mg) eller placebo oralt 1 gang daglig i 5 år. Kvinnene ble stratifisert på bakgrunn av tumor hormonreseptor (østrogen og/eller progesteron) status (positiv eller ukjent), lymfeknute status (negativ, positiv eller ukjent) og hvorvidt de hadde mottatt tidligere adjuvant behandling med kjemoterapi. Pasientene hadde en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status på 0, 1 eller 2, og en forventet levetid på ≥ 5 år. Bruk av selektive østrogen reseptor modulatorer (SERM), hormonsubstitusjonsterapi (HRT), andre aromatasehemmere eller samtidig kjemoterapi var ikke tillatt. Bruk av thyroideamedikasjon, kalsium, bisfosfonater og D-vitamin var tillatt.

4.2.2 Endepunkt

Det primære endepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS = disease free survival), definert som tid fra randomisering til tilbakefall av brystkreft (i brystet, brystveggene, eller i de nodale eller metastatiske seter) eller utviklingen av ny primær brystkreft i kontralateralt bryst.

De sekundære endepunktene var total overlevelse (definert som tid til død uavhengig av årsak), årlig forekomst av kontralateral brystkreft, livskvalitet (QoL), og langtids tolerabilitet.

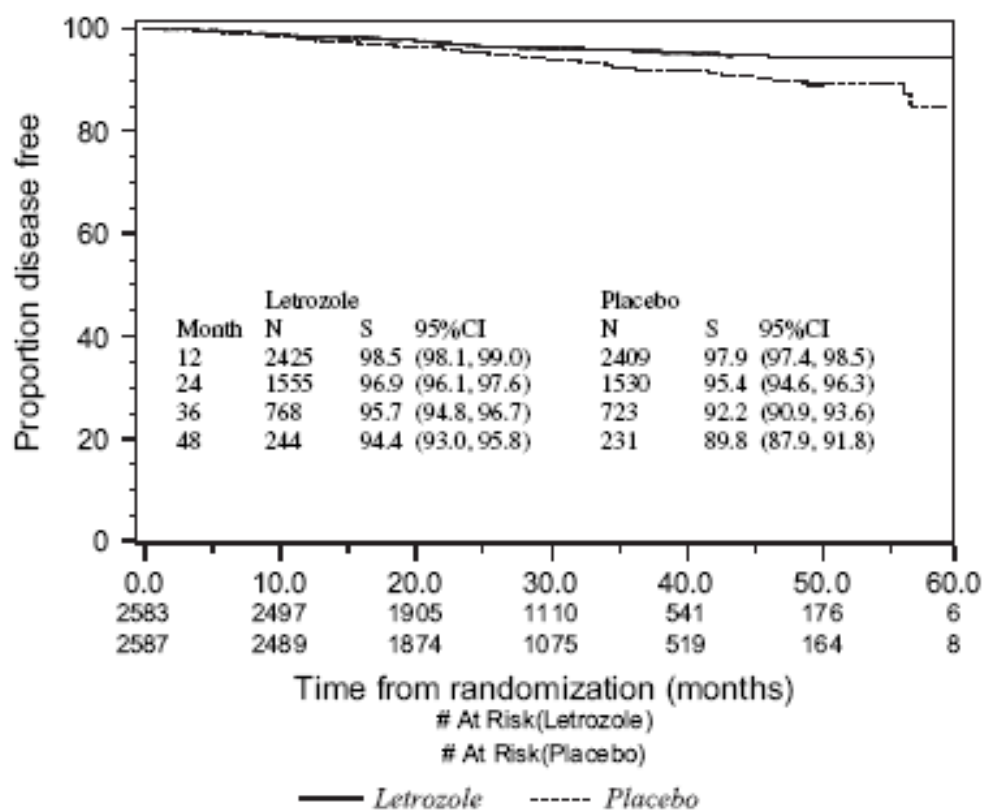
Tilleggsstudier (sub-studier) ble utført for undersøke effekten av letrozol versus placebo med hensyn på lipidprofil og bentetthet (BMD). Dette for å vurdere eventuelle konsekvenser av behandling med letrozol på kardiovaskulær sykdom og osteoporose.

4.2.3 Resultater

Ved analyse av sykdomsfri overlevelse (primært endepunkt), ble det observert 247 hendelser, 92 i letrozolarmen og 155 i placeboarmen. Lokalisasjonen av tilbakefallene er oppsummert i tabell 2. Kaplan-Meier kurvene for sykdomsfri overlevelse er presentert i figur 2. Fire års sykdomsfri overlevelse for gruppen som ble behandlet med letrozol og placebo var henholdsvis 94,4 prosent og 89,8 prosent. Dette tilsvarer en absolutt reduksjon i tilbakefall på 4,6 prosentpoeng for pasienter behandlet med letrozol. En stratifisert log-rank test for forskjellen i sykdomsfri overlevelse, justert for reseptorstatus, lymfeknutestatus, og tidligere adjuvant behandling ga en $p < 0,001$. Hazard ratio (HR) for tilbakefall eller kontralateral brystkreft hos de som ble behandlet med letrozol sammenlignet med de som fikk placebo var 0,58 (95 % KI = 0,45 – 0,76), som tilsvarer en relativ risikoreduksjon på 42 prosent for kvinnene som ble behandlet med letrozol.

Figur 3: Kaplan – Meier kurver for sykdomsfri overlevelse

(N = antall under risiko, S = prosent overlevelse (95 % CI).



Tabell 1: Oppsummering av lokalisasjon for tilbakefall

Event	Femar®(letrozol) no. (%)	Placebo no. (%)
All patients	2583 (100)	2587 (100)
Any event	92 (3.6)	155 (6.0)
Recurrence	75	127
Local breast recurrence only	9	22
Local chest wall recurrence only	2	8
Regional recurrence only	7	3
Distant recurrence only	52	82
Bone marrow	4	6
Lungs	11	20
Bone	37	55
Pleural effusion	1	10
Liver	16	15
Central nervous system	0	2
Other	13	21
Multiple sites of recurrence	5	12
Contralateral breast cancer only	17	28

Det var en signifikant forskjell i favør av letrozol sammenlignet med placebo med hensyn til overlevelse uten fjernmetastaser (HR = 0,60, 95 % KI = 0,43 – 0,84; P = 0,002). Det var en forskjell i total dødelighet i de to gruppene som ikke var statistisk signifikant (HR = 0,82, 95 % KI = 0,57 – 1,19; P = 0,3). I gruppene av lymfeknute positive pasienter var det en statistisk signifikant forskjell i total dødelighet i favør av letrozol (HR = 0,61, 95 % CI = 0,38 to 0,98; P = 0,04). Forekomsten av kontralateral brystkreft var lavere i gruppen som ble behandlet med letrozol, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Kvinner som ble behandlet med letrozol fikk flere hormonrelaterte bivirkninger enn pasientene som ble behandlet med placebo, men det var ikke flere brudd eller kardiovaskulære hendelser i gruppen behandlet med letrozol enn i placebogruppen.

4.2.4 Livskvalitetsstudier

Av de 5187 inkluderte kvinner i studien ble 3612 kvinner sammenlignet mht livskvalitet. 1813 pasienter i letrozolgruppen og 1799 pasienter i placebogruppen fullførte SF-36 og Menopause Specific Quality of Life Questionnaire (MENQoL) ved start, etter 6 måneder og deretter årlig. Det var ingen signifikante forskjeller i SF-36 og MENQoL score mellom letrozol- og placebogruppene. Begge gruppene viste en svak nedgang i helsetilstand over tid, som kan reflektere den naturlige nedgangen i livskvalitet når sykdommen fremskrider og man blir eldre. SF-36 viste ingen klinisk relevant forskjell verken i fysisk eller mental score mellom letrozol og placebo. MENQoL viste små negative forandringer (dvs. forbedring over tid) fra baseline i begge armene, spesielt på vasomotoriske symptomer. Noen av endringene var statistisk signifikante i favør av placebo, mye på grunn av en statistisk signifikant høyere andel av heteorter i letrozolgruppen.

Den uavhengige sikkerhetsovervåkningskomiteen observerte en markant forskjell mellom placebo og letrozol gruppene i favør av letrozol ved den første planlagte interimanalysen, hvor letrozol forbedret sykdomsfri overlevelse ble sammenlignet med placebo. Studien ble derfor avsluttet før planlagt. Dataene presentert under er basert på den publiserte oppdateringen av disse resultatene.

4.2.5 Bivirkninger

Letrozol var generelt godt tolerert i alle studier som første- og andrelinjebehandling ved avansert brystkreft. Hos pasienter som har metastaser og som får behandling med letrozol, forventes det at inntil ca. 1/3 får bivirkninger. Inntil ca. 40 prosent av pasientene som får utvidet tilleggsbehandling (både letrozol- og placebogrupeer) kan forventes å få bivirkninger. Observerte bivirkninger er vanligvis av mild eller moderat karakter. De vanligste rapporterte bivirkningene i kliniske studier hos pasienter som har metastaser var hetetokter (10,8 prosent), kvalme (6,9 prosent) og tretthet (5,0 prosent). Mange bivirkninger kan tilskrives de normale farmakologiske konsekvensene av østrogenmangel (f.eks. hetetokter, håravfall og vaginal blødning). Ved utvidet tilleggsbehandling er følgende bivirkninger, uavhengig av årsakssammenheng, rapportert signifikant oftere med letrozol sammenlignet med placebo: hetetokter (50,7 prosent vs. 44,3 prosent), artralgi/artritt (28,5 prosent vs. 23,2 prosent) og myalgi (10,2 prosent vs. 7,0 prosent). De fleste av disse bivirkningene ble observert i løpet av første behandlingsår.

*Hjerte-kar**bivirkninger***

Da østrogen generelt påvirker en rekke fysiologiske prosesser, kan man ikke utelukke uønskede effekter når østrogensyntesen hemmes. I enkelte studier av aromatasehemmere (6) (10), er det blant annet vist tegn til overhyppighet av hjerte-karsykdommer. Behandling med aromatasehemmere over tid kan medføre at lipidprofilen endres i uønsket retning. Geisler og Lønning har i en oversiktsartikkel(11) gjennomgått flere studier av behandling med både tamoksifen og ulike aromatasehemmere med hensyn på hjerte-karsykdom. Deres konklusjon er at man i dag ikke vet om det er noen forskjell i økt risiko mellom behandling med tamoksifen eller aromatasehemmere.

Bentetthet

Behandling med aromatasehemmere kan over tid gi akselerert osteoporose. Årsaken til dette er at lave østrogennivåer er assosiert med tap av bentetthet. I de kliniske studiene ATAC (4), IES (6) og MA-17 (5), der adjuvant behandling med aromatasehemmere er undersøkt, er det i samtlige studier registrert økt forekomst av brudd, men resultatene var kun signifikante i ATAC. Lønning påpeker i en oversiktsartikkel (12) at det er et problem at pasientene i kontrollarmene i ATAC og IES studiene fikk kontinuerlig behandling med tamoksifen, hvilket sannsynligvis har bidratt til redusert frakturforekomst. Trolig gir også de ulike aromatasehemmerne forskjellig grad av risiko for benbrudd og tap av bentetthet da de har forskjellig struktur. McCloskey har forsøkt å redegjøre for dette i en oversiktsartikkel (13), men mener det er for tidlig å trekke konklusjoner om hvorvidt dette er et problem som har klinisk betydning da fenomenet foreløpig er lite studert.

I en liten studie av Lønning og medarbeidere (14) er effekten av eksemestan på bentetthet blant postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft undersøkt. Resultatene tilsier at eksemestan i liten grad øker bentapet, men de anbefaler likevel at bentettheten bør følges under behandling med aromatasehemmer. På bakgrunn av blant annet denne studien anbefaler Norsk Bryst Cancer Gruppe at bentettheten skal måles før behandling med aromatasehemmer startes. Dette gjentas etter 1 år og deretter hvert annet år. Videre anbefaler de i sine retningslinjer at alle pasienter som behandles adjuvant med aromatasehemmere bør få et daglig tilskudd av vitamin D og kalsium (1).

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 nødvendigvis 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 indkassjonsutvidelse som omfatter adjuvant behandling (tidligere bare avansert brystkreft), samt at spesialistmiljøet innen diagnostikk og behandling av brystkreft i Norge, NBCG (Norsk Bryst Cancer Gruppe) endret sine retningslinjer for adjuvant behandling(1).

5 En legemiddeløkonomisk analyse av Femar (Letrozol)

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/helseøkonomiske analysen er å vise en beregnet merkostnad i forhold til helsegevinst ved å behandle en kohort på 1000 kvinner på 62 år med hormonreseptorpositiv brystkreft, som har gjennomført fem års tamoksifenbehandling, med fem års adjuvant letrozolbehandling i stedet for ingen videre behandling. Kohorten på 1000 pasienter følges i modellen over et tidsperspektiv på totalt 38 år, dvs. kvinnene lever maksimalt til de er 100 år gamle. Beregningene tar utgangspunkt i MA-17-studien.

I figur 4 under beskrives modellen benyttet i analysen. Alle pasientene starter i det sykdomsfrie stadiet, definert som sykdomsfri etter fem års adjuvant tamoksifenbehandling i tråd med inklusjonskriteriene i MA-17 studien. I modellen er det antatt at pasientene enten kan

- Dø av andre årsaker.
- Utvikle ny tumor i kontralaterale bryst.
- Oppløse tilbakefall, enten
 - Lokoregionalt, eller som
 - Metastase.

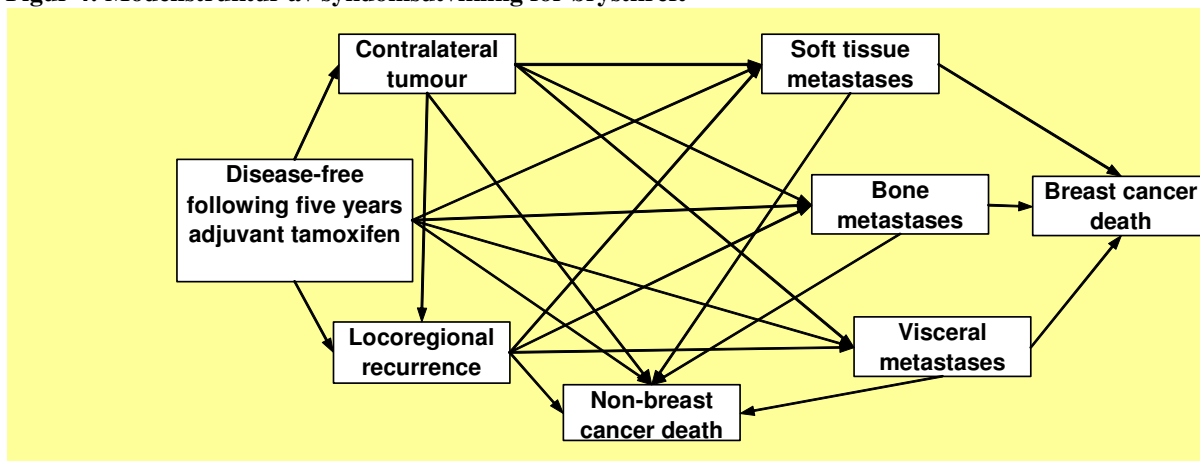
Pasientens overlevelse avhenger av type fjernmetastase. Metastaser med sammenlignbare utfall er derfor gruppert:

- "Visceral state" omfatter metastaser i lunger, pleura, lever og CNS.
- "Bone state" omfatter metastaser i ben og benmarg.
- "Soft tissue" 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. Dvs. det er kun de som opplever metastase som kan dø av brystkreft i modellen.

Pasienter kan utvikle sekundære metastaser andre steder enn stedet for første metastasering. En slik sykdomsutvikling er imidlertid ikke modellert. Begrunnelsen for dette er å redusere modellens kompleksitet. Overlevelsesratene for disse pasientene er basert på lokalisasjonen for første metastase.

Det antas at 50 prosent av kvinnene i kohorten på 1000 pasienter er lymfeknute positive og 50 prosent er lymfeknute negative.

Figur 4: Modellstruktur av sykdomsutvikling for brystkreft

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Effektdata til beregning av årlig sannsynlighet for å utvikle en ny kontralateral tumor eller få tilbakefall (lokoregionalt eller fjernmetastase) fra sykdomsfritt stadium er hentet fra MA-17-studien. Fjernmetastatisk stadium er inndelt i tre ulike grupper:

1. Visceral (lunge, pleura, lever og CNS)
2. Ben (Skjellet og benmarg)
3. Øvrige

Overgangssannsynligheten for år fem i modellen, dvs. 10 år etter primær diagnose og derpåfølgende fem års tamoksifenbehandling, og alle påfølgende år for pasienter som forblir i sykdomsfritt stadium er antatt å være konstant og på nivå med det som er observert for placebo-gruppen i MA-17 studien. Effektdataene fra MA-17 studien som er benyttet i letrozolmodellen, er basert på en interim analyse hentet fra "trial database". I september 2005 publiserte Goss et al oppdaterte data fra MA-17 studien. Hazard ratio (HR) for "disease free survival" for letrozol benyttet i letrozolmodellen er ikke helt identisk med HR publisert i Goss et al.

I tabell 2 oppsummeres datagrunnlaget for beregningene av de ulike overgangssannsynlighetene.

Tabell 2: Datagrunnlag for overgangssannsynligheter

Data	Kilde	Kommentar
Årlig sannsynlighet for å få tilbakefall (lokoregionalt eller fjernmetastase) når man befinner seg i sykdomsfritt stadium	MA-17	
Årlig sannsynlighet for å få tilbakefall (lokoregionalt eller fjernmetastase) når man befinner seg i kontralateralt stadium	EBCG Metaanalyse	Sannsynlighet for tilbakefall er ikke avhengig av om pasienten tilhører letrozolgruppen eller placebogruppen.
Årlig sannsynlighet for å utvikle fjernmetastase når man befinner seg i lokoregionalt stadium.	Flere studier	Sannsynligheten for å utvikle fjernmetastase avhenger ikke av om pasienten tilhører letrozolgruppen eller placebogruppen.
Årlig dødelighet etter metastase for pasienter som befinner seg i de tre ulike fjernmetastatiske stadiene	P025	Dødelighet etter metastase avhenger av om pasienten befinner seg i letrozol eller placebogruppen, fordi det antas at pasienter i letrozolgruppen blir behandlet med tamoxifen som første valg endokrin behandling ved metastase, mens pasientene i placebogruppen blir behandlet med letrozol.

Anslag for de nytte-endringene som blir benyttet i analysen er hentet fra MA-17 studien og litteraturen, blant annet Haes et al.

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Søker legger til grunn at analysen inkluderer alle relevante direkte medisinske kostnader ekskludert merverdiavgift. Søker anfører at dette er et samfunnsmessig kostnadsperspektiv.

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 (stadium). Det er benyttet norske enhetskostnader og norske estimater for ressursbruk som grunnlag for beregningene.

Beregning av ressursbruk og kostnader er basert på NBCGs retningslinjer for behandling og samtaler med kirurg og onkolog om klinisk praksis knyttet til de ulike stadiene av behandling av pasienter med brystkreft i Norge. Kostnader og ressursbruk baserer seg på gjennomsnittsbetraktninger av en kompleks gruppe.

5.4.1 Direkte kostnader

Kostnader forbundet med stadiene før fjernmetastaser (dvs. sykdomsfri, kontralateral tumor og lokoregionalt tilbakefall) inkluderer oppfølgingskostnader og behandlingskostnader.

Oppfølgingskostnader: Pasienter som opereres for brystkreft i Norge går til kontroll på sykehuset etter 2-3 uker, og etter 6 måneder og 1 år. Deretter følges pasienten opp hos fastlege eller ved sykehuset årlig i 10 år. Brystkrefterte gjennomfører 2 mammografier det første året etter operasjon, og deretter årlig.

Behandlingskostnader:

Kirurgi: En kontralateral tumor behandles på samme måte som en primær tumor, og det antas at ~ 95 prosent av pasientene opereres. Ved lokoregionalt tilbakefall er sannsynligheten stor for at man har en systemisk sykdom, og pasientene startes i større grad med systemisk behandling. Andelen pasienter som gjennomgår kirurgi antas derfor å være kun 50 prosent.

Strålebehandling: Pasienter behandles med strålebehandling etter f.eks. brystbevarende kirurgi, ved spredning til lymfeknuter, ved hudforandringer osv. Strålebehandlingen gis etter eventuell kjemoterapi. Pasienter som har fått strålebehandling tidligere, tåler ofte ikke strålebehandling igjen. Det antas at 70 prosent av pasientene med kontralateral tumor vil få strålebehandling. Det antas videre at ingen av pasientene med lokoregionalt tilbakefall vil få strålebehandling pga. tidligere eksponering. Strålebehandling gis hver hverdag i 5 uker. Det antas at pasientene kommer til kontroll hos onkolog hver uke i forbindelse med strålebehandlingen.

Kjemoterapi - legemiddelkostnader: I henhold til norske retningslinjer anbefales adjuvant kjemoterapi gitt som 6 kurer FEC (5-Fluoro-Uracil/Epirubicin/Cyklofosamid) med tre ukers intervall. Pasienter som har HER2¹positive tumorer skal ha høyere epirubicindose. For pasienter som skal ha både kjemoterapi og endokrin behandling, utsettes den endokrine behandling til etter at kjemoterapien er fullført. Det antas at 75 prosent av pasientene som skal ha kjemoterapi er HER2 negative og skal ha FEC 60mg, mens 25 prosent er HER2 positive og skal ha FEC 100mg. Pasienter som er HER2 positive kan i tillegg behandles med Herceptin hver tredje uke i ett år (17 sykluser) etter avsluttet kjemoterapi. Det antas at kun 75 prosent av pasientene som kan få Herceptin faktisk får det. I modellen er det kun lymfeknute positive pasienter som får behandling med kjemoterapi.

Kjemoterapi - administrative kostnader: Administrasjon av kjemoterapi gjøres på sykehuset. FEC regimet består av seks behandlinger. Pasienter som får Herceptin skal ha ytterligere 17 behandlinger. Administrering av Herceptin antas å utløse samme polikliniske takst som administrering av kjemoterapi.

Endokrin behandling: Klinisk praksis og norske behandlingsretningslinjer tilsier at pasienter med kontralateral tumor og lokoregionalt tilbakefall vil behandles med endokrin behandling

¹ Human epidermal vekstfaktorreseptor 2

på samme måte som ved en primær tumor. Ressursbruk ved endokrin behandling er ikke inkludert for kontralateral tumor og lokoregionalt tilbakefall i modellen.

Beregningen av ressursbruk for pasienter som opplever fjernmetastaser er mer kompleks enn for de øvrige helsetilstandene beskrevet ovenfor. Årsaken til dette er at behandlingen av pasienter med fjernmetastaser innebærer mange ulike behandlingstilbud, og at bruken av disse varierer over tid for pasienter med ulike metastaser. I letrozol-modellen kan man få viscerale metastaser, benmetastaser eller øvrige metastaser. Sekundære fjernmetastaser inkluderes ikke i letrozol-modellen. Det antas at pasienter som får metastaser ikke vil leve lenger enn maksimalt 6 år. I letrozol-modellen skal det angis ressursbruk for år 1 til 6 for de ulike metastasegruppene. Ressursbruken avhenger i tillegg avhengig av om pasienten tilhører letrozol- eller placebogruppen og om pasientene er lymfeknute positive eller negative.

De ulike elementene som inngår i beregningen av ressursbruken for hver metastasetype er:

- **Endokrin behandling:** Alle pasienter som får en fjernmetastase antas å starte med endokrin behandling uavhengig av type metastase. Hvorvidt behandlingen opprettholdes avhenger av om pasienten responderer på behandlingen og utviklingen av sykdommen. Valg av endokrin behandling er uavhengig av metastasetype, men avhengig av tidligere behandling. Overgangs sannsynlighetene i letrozol-modellen baserer seg på pasienter i letrozol-armen behandles med tamoksifen som 1.linje, mens pasientene i placebo-armen behandles med letrozol som 1.linje. I tillegg til legemiddelkostnadene antas det at pasienter som får endokrin behandling får oppfølging av lege hver 3 måned for vurdering av behandlingen.
- **Kjemoterapi:** De aller fleste pasientene vil få behandling med kjemoterapi etter endokrin behandling. Valg av kjemoterapiregime er uavhengig av metastasetype, men avhengig av tidligere behandling. I letrozol-modellen er de lymfeknute positive pasientene tidligere behandlet med antracycliner (FEC-regime), mens de lymfeknute-negative pasientene ikke er behandlet med kjemoterapi. Pasienter som er tidligere behandlet med antracycliner (FEC-regime) vil starte behandling med taxaner. Pasienter som ikke tidligere er behandlet med antracycliner vil fortrinnsvis starte kjemoterapi-behandling med antracycliner. Behandling med kjemoterapi vil i denne fasen av sykdomsforløpet gjennomsnittlig vare i 6 måneder. I tillegg til legemiddelkostnadene, beregnes administrasjonskostnadene av kurene, samt at pasientene antas å få oppfølging av lege hver 3. måned.
- **Strålebehandling:** Visceral metastase: 6 prosent av pasientene antas å motta strålebehandling pga. ødemer i hjernen. Behandlingen er fordelt jevnt utover år 1 til 6 slik at 1 % av pasientene med viscerale metastaser vil få strålebehandling per år. Strålebehandling antas å bestå av 12 fraksjoner (4 dager per uke i 3 uker), i motsetning til 25 som tidligere i sykdomsforløpet. I forbindelse med strålingen antas det at pasientene går til kontroll hos legen hver uke, dvs. 3 ganger.

- Benmetastase: 100 prosent av pasientene med benmetastaser vil få stråling i løpet av sin sykdomsperiode. Det antas likevel at kun 50 prosent kan få stråling på dette stadiet av sykdommen, fordi mange har vært gjennom stråling tidligere og ikke tåler mer strålebehandling. Strålebehandlingen antas også her å bestå av 12 fraksjoner og 3 kontrollbesøk hos lege.
- Øvrige metastaser: Pasientene antas ikke å få strålebehandling på dette stadiet av sykdommen.
- Kirurgi: Det antas at 10 prosent av pasientene med benmetastaser vil ha behov for kirurgiske nagler pga brudd.
- Bisfosfonatbehandling: Det antas at 80 prosent av pasientene med benmetastaser behandles med månedlige bisfosfonatinfusjoner.
- Smertelindring: Det antas at alle pasienter med metastaser går på kontinuerlig smertelindring med paracetamol.
- Kvalmelindring: Det antas at pasienter som får kjemoterapi får behandling med Zofran®(ondansetron) i gjennomsnittlig 2 dager per syklus.
- Sykehusinnleggelse: Det antas at alle pasienter med metastaser sykehusinnlegges fra tid til annen for å kontrollere behandlingen eller fordi de blir dårlige av kjemoterapi-behandlingen el. Det antas at alle pasienter med metastaser vil være sykehusinnlagt i gjennomsnitt 3 dager per år mens de har metastaser.
- I letrozol-modellen er terminalfasen definert til 3 måneder for alle pasienter som dør av brystkreft. Brystkreftpasienter i Norge tilbringer terminalfasen på sykehus, sykehjem, hospits eller hjemme. I kostnadsmodellen er det antatt at gjennomsnittet av pasientene i terminalfasen tilbringer 9-10 uker hjemme hvor de går til poliklinisk oppfølging, og de 2 til 3 siste ukene på sykehus.

5.4.2 Indirekte kostnader

Inkluderes ikke i modellen

5.4.3 Ubestemte kostnader

Inkluderes ikke i modellen

5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Resultatene av analysen presenteres i tabell 3 nedenfor:

Tabell 3: Legemiddelets kostnadseffektivitet

Inkrementelle kostnads-effekt ratioer	Gjennomsnittlig
Kostnad per leveår	145 504
Kostnad er QALY	159 481

Den forventede inkrementelle kostnadseffektiviteten av å behandle kvinner med brystkreft med utvidet adjuvant tilleggsbehandling med letrozol er 145 504 kroner per vunnet leveår og 159 481 kroner per kvalitetsjustert leveår sammenlignet med ingen behandling. Resultatene indikerer at behandling med letrozol synes å gi en mer-effekt i form av at gjennomsnittspasienten får hhv. lengre sykdomsfri overlevelse og flere levemåned/år. Vi ser videre at modellen gir resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive. Dette skyldes de helsemessige gevinstene som medfører at annen og dyr kreftbehandling kan reduseres.

5.6 Sensitivitetsanalyse

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

Tabell 4 viser resultatene fra et utvalg deterministiske sensitivitetsanalyser.

Tabell 4: Inkrementelle kostnader/QALY resultater fra et utvalg deterministiske sensitivitetsanalyser

Sensitivitetsanalyser	Kostnad/QALY
Basecase	159 481
Øvre 95% KI hazard ratio for letrozol	421 291
Nedre 95% KI hazard ratio for letrozol	103 186
Alder 52 år	119 616
Alder 72 år	245 830
Nedre 95% KI alle kostnader	172 567
Utility verdi for "disease-free" økt til 0.9	120 530
Diskonteringsrate: 6% for kostnader; 1.5% for QALYs	119 792
Nedre 95% KI kostnader terminalfase	161 136
Hazard ratio for letrozol fra Goss et al 2005	155 190
100% lymfeknute positive pasienter	118 052
100% lymfeknute negative pasienter	225 237

Sensitivitetsanalysene viser at analysen er rimelig robust. Parametrene med størst innvirkning på resultatet er *hazard ratio for letrozol* og *populasjonens alder*.

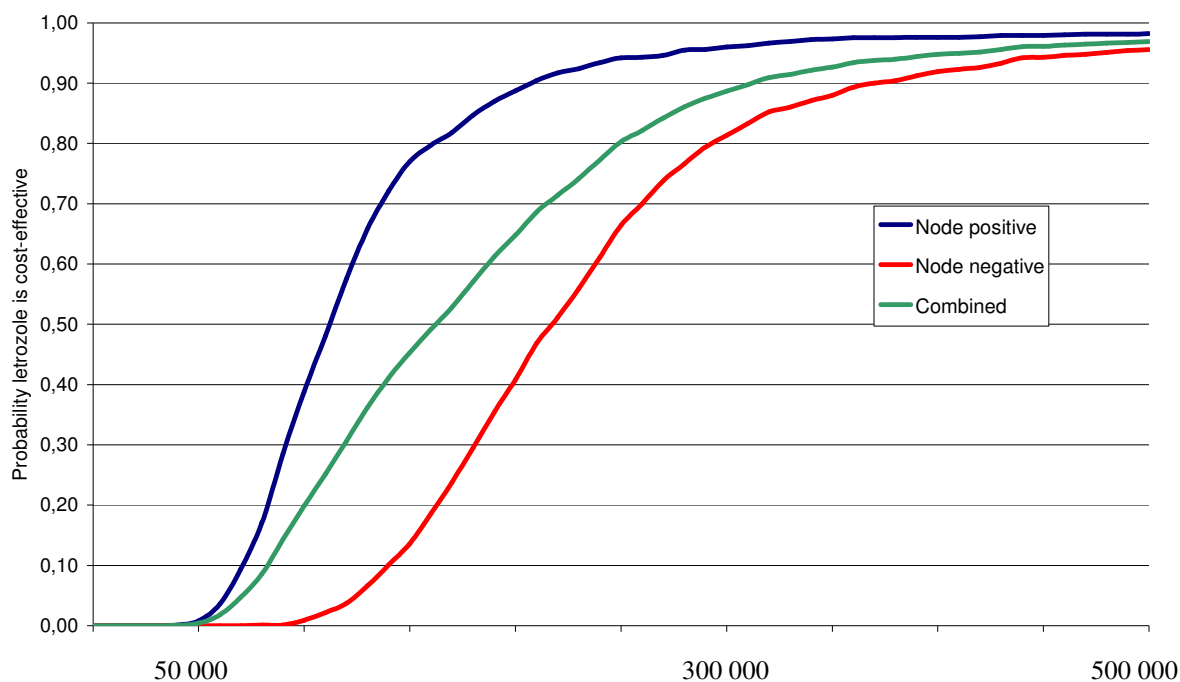
I tillegg er det utført en probabilistisk sensitivitetsanalyse hvor variablene i letrozolmodellen er variert innenfor et konfidensintervall på 95 %. Resultater av dette er gjengitt i tabell 5 under.

Tabell 5: Resultater probabilistisk sensitivetsanalyse

Inkrementelle kostnads-effektivitets ratioer	Mean	2.5th KI	97.5th KI
Kostnad per leveår	145 504	79 394	466 341
Kostnad per QALY	159 481	83 012	444 578

Figur 5 viser ulike kostnadseffektivitets “acceptability curves” (CEACs) for hele kohorten, lymfeknute negative og lymfeknute positive pasienter. Kurvene illustrerer hvor sannsynlig det er at behandling med letrozol er kostnadseffektivt ved ulike nivåer av kostnad per vunnet QALY. Dersom man antar at samfunnet har en betalingsvillighet på 300 000 kroner per vunnet QALY for letrozolbehandling innen indikasjonen, er sannsynligheten 0,89, dvs. 89 prosent, for at letrozol er et kostnadseffektivt alternativ for hele kohorten, og tilsvarende 0,81, dvs. 81 prosent, for lymfeknute negative pasienter og 0,96, dvs. 96 prosent, for lymfeknute positive pasienter.

Figur 5: Kostnadseffektivitets “acceptability-curves” for lymfeknute negative og lymfeknute positive pasienter



6 Diskusjon

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

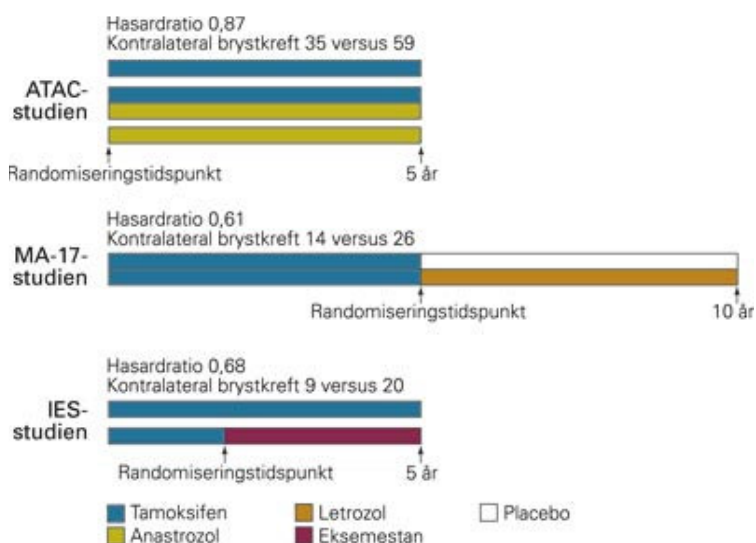
Foreløpig eksisterer det lite data på overlevelse og øvrige langtidseffekter av aromatasehemmere som legemiddelgruppe ved adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft. Dette skyldes i hovedsak at oppfølgingstiden til nå er for kort, men produsentene av aromatasehemmere har antydnet 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 tredjegenasjons aromatasehemmere (anastrozol, letrozol og eksemestan). Samtlige av aromatasehemmerne har i studiene vært sammenlignet med tamoksifen, men da studiene har svært forskjellig design, kan resultatene ikke sammenlignes direkte (se figur 4).

Figur 6. Studiedesign for effektstudier av aromatasehemmere.



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

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

Til det foreligger sammenlignende studier av

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

- valg av aromatasehemmer

er det foreløpig usikkert (15) (16) hva som er optimal adjuvant behandling med aromatasehemmere ved tidlig hormonfølsom brystkreft. Norsk Bryst Cancer Gruppe har i sine retningslinjer (1) sidestilt de tre aromatasehemmerne som er på markedet.

Sikkerhet

Det er også knyttet usikkerhet til langtids effekter av adjuvant behandling med aromatasehemmere. Tilgjengelige data indikerer at aromatasehemmere generelt er godt tolerert og ikke assosiert med økt risiko for livmorhalskreft og venetrombose slik som behandling med tamoksifen er. Likevel er en bekymring ved bruk av aromatasehemmere over tid en mulig akselerert osteoporose og en eventuell negativ effekt på plasma-lipidprofil (12).

Modellen

Søker har benyttet en Markovmodell for å vise at letrozol er kostnadseffektiv adjuvant behandling for postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv brystkreft som allerede har gjennomgått standard tilleggsbehandling med tamoksifen i fem år. Dermed blir samlet adjuvant behandlingstid 10 år.

I og med at de aktuelle pasientene allerede har gjennomgått fem års behandling med tamoksifen, slutter legemiddelverket seg til søkers vurdering om at *ingen behandling* er det rette sammenligningsalternativet i den 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 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 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. Usikkerheten i QALY-estimatene påvirker konklusjonen om legemiddelets kostnadseffektivitet. Generelt mener derfor Legemiddelverket at det bør benyttes både sykdomsspesifikke og generiske instrument i livskvalitetsmålinger, for avdekke en mulig usikkerhet.

Benyttet QALY-verdi ved sykdomsfritt stadium i den innsendte modellen er satt til 0,74, og er hentet fra MA17-studien. Refusjonssøker viser her til at det er benyttet to instrumenter for denne verdien, men viser ikke hvordan verdien faktisk er fremkommet.

For øvrige forskjeller i nytteverdier ved de ulike helsetilstander vises det til litteraturen. Det er ikke redegjort for hvordan disse verdiene er fremkommet, ei heller oppgitt referanser. Dette bidrar til økt parameterusikkerhet og kan svekke konklusjonen om kostnadseffektivitet.

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.

Som nevnt i 5.2 er overgangssannsynligheten for år fem i modellen, dvs. 10 år etter primær diagnose og derpåfølgende fem års tamoxifenbehandling, og alle påfølgende år for pasienter som forblir i sykdomsfritt stadium antatt å være konstant og på nivå med det som er observert for placebo-gruppen i MA-17 studien. Ved ekstrapolering av effekten av letrozol utover den som er observert i MA-17 studien, har således søker antatt at effekten i letrozol-gruppen er lik den effekten man har observert i placebo-armen ved studiens avslutning. Legemiddelverket slutter seg til søkers vurdering om at dette er en konservativ antagelse.

Kostnader

Det er de samfunnsøkonomiske kostnadene som ønskes belyst i de innsendte legemiddeløkonomiske analysene. Når færre kvinner får tilbakefall og/eller dør med anastrozol enn med tamoksifen, blir 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 letrazol etter fem års tamoxifenbehandling. 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 analyser imidlertid til søkers disfavør, i den forstand at søker ikke får frem eventuelle produksjonsgevinsters positive effekt på rationene.

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

7 Konklusjon og vedtak

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

Statens legemiddelverk vedtar at Femar (letrozol) innvilges refusjon etter § 9 punkt 9, bokstav a) for indikasjonen utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjon omfatter kun utvidet adjuvant behandling hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år og behandling av avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.

Og forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til og med 2009-07-01
- Innen 2009-01-01 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av 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, 2006-07-12

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. Geisler J, Lonning PE. Aromatase inhibitors as adjuvant treatment of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Jan;57(1):53-61.
12. Lønning PE. Aromatasehemmere i behandling av brystkreft. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005 Mar 17;125(6):723-8.
13. McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *European Journal of Cancer*. In Press, Corrected Proof.
14. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5126-37.
15. 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.
16. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *British Journal of Cancer*. 2006;94:460-4.