

Amgen AB Norge, NUF
Postboks 1532 Vika
0117 OSLO

Deres ref.: **Dato:** **Vår ref.:** **Seksjon/saksbehandler:**
25.03.2015 14/12582-5 Seksjon for legemiddelrefusjon/
Kirsti Hjelme

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 19-09-2014 om forhåndsgodkjent refusjon av pegfilgrastim (Neulasta) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er pegfilgrastim (Neulasta) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Reduksjon i varigheten av nøytropeni og insidensen av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoksisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	Vilkår
B84	Nøytropeni	-	D70	Agranulocytose og nøytropeni	-	
<u>Vilkår:</u>						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 48 43 27

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Postboks 63, Kalbakken, 0901 Oslo
Besøksadresse: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Fax: 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf. legemiddelforskriften § 14-22.

Varenr	Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Mengde per beholder	Maks AUP/Refusjonspris
484327	Neulasta	Injeksjonsvæske, oppløsning	6 mg	0,6 ml	8257,40

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-04-2015. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge.

Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Kjemoterapiindusert nøytropeni (CIN)

Nøytropeni, dvs. lavt antall nøytrofile granulocytter, kan være en bivirkning ved kjemoterapibehandling. Nøytrofile granulocytter er en type hvite blodceller som dannes i benmargen og som er viktige for immunforsvaret. Kjemoterapiindusert nøytropeni (CIN) er en alvorlig tilstand som kan medføre livstruende infeksjoner. Nøytropeni er også en vanlig årsak til dosereduksjon eller behandlingsutsettelse ved kjemoterapi, noe som kan påvirke behandlingsresultatet negativt.

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom anses oppfylt.

Behandling av nøytropeni

Granulocytt kolonistimulerende faktor (G-CSF) stimulerer benmargen til å produsere flere nøytrofile granulocytter og brukes for å redusere varighet og grad av nøytropeni.

G-CSF finnes som kortidsvirkende filgrastim (Neupogen, Nivestim, Tevagrastim, Zarzio) og langtidsvirkende pegfilgrastim (Neulasta) og lipegfilgrastim (Lonquex). Dette er biologiske legemidler som blir framstilt i bakterien E.coli ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk.

Tabellen under gir en oversikt over de aktuelle legemidlene med anbefalt dosering og behandlingstid:

Legemiddel	Dosering	Handelsnavn	Forhåndsgodkjent refusjon § 2
filgrastim	Gis som daglig s.c. injeksjon (evt. i.v. inf). Etter standard kjemoterapi ved solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukemi, er forventet behandlingstid opptil 14 dager.	Neupogen	Nei
		Nivestim	Ja
		Tevagrastim	Ja
		Zarzio	Ja
lipegfilgrastim	1 dose anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt omtrent 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi.	Lonquex	Ja
pegfilgrastim	1 dose, gitt som s.c. injeksjon ca. 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi, for hver kjemoterapisyklus.	Neulasta	

I retningslinjer fra EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) er det anbefalt profylakse med G-CSF hvis risiko for febril nøytropeni (FN) ved en kjemoterapibehandling er $\geq 20\%$ (1). Ved kjemoterapibehandling forbundet med en FN-risiko på 10-20 % anbefales det å se på andre risikofaktorer hos pasienten, som alder > 65 år, avansert sykdom, tidligere FN, dårlig allmenntilstand, kvinne, hemoglobin < 12 g/dl og komorbiditet, før eventuell profylakse med G-CSF. Ved en FN-risiko $< 10\%$ er profylakse med G-CSF ikke indisert.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.

Behandling med pegfilgrastim (Neulasta)

Pegfilgrastim er en langtidsvirkende G-CSF.

Pegfilgrastim er indisert for å gi kortere varighet av nøytropeni og redusert forekomst av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoxisk kjemoterapi mot malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

Dosering er én ferdigfylt sprøyte med 6 mg pegfilgrastim for hver kjemoterapisyklus. Pegfilgrastim injiseres subkutant omtrent 24 timer etter kjemoterapi. Pasienter som har fått tilstrekkelig opplæring kan injisere legemidlet selv.

Den hyppigste bivirkningen er skjelettsmerter og muskel/skjelettsmerter. Andre vanlige bivirkninger er trombocytopeni, hodepine, kvalme og reaksjoner på injeksjonsstedet.

Klinisk dokumentasjon for pegfilgrastim (Neulasta)

Refusjonssøker viser til en systematisk oversikt og metaanalyse av Cooper et al 2011 som evaluerer effekt av pegfilgrastim, filgrastim og lenograstim i å redusere FN ved kjemoterapibehandling (2). I denne publikasjonen indikerer en metaanalyse av fem RCTer at insidens av FN er signifikant lavere ved profylakse med pegfilgrastim enn ved ingen behandling. Relativ risiko for FN med pegfilgrastim vs. ingen behandling var 0,30 (95 % KI: 0,14 – 0,65).

Legemiddelverket vurderer at pegfilgrastim har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon

Sammenligningsalternativ

Av de kolonistimulerende faktorene er det pegfilgrastim som er mest brukt i dag. Ifølge Reseptregisteret var det 2351 brukere i 2013. Samme år var det 622 brukere av filgrastim.

Lipefilgrastim ble markedsført i Norge 15-01-2015, og fra 15-03-2015 fikk lipegfilgrastim forhåndsgodkjent refusjon. Pegfilgrastim og lipegfilgrastim forventes å konkurrere om de samme pasientene.

Legemiddelverket mener at lipegfilgrastim er relevant komparator i en legemiddeløkonomisk analyse.

Pegfilgrastim vs. lipegfilgrastim

Pegfilgrastim og lipegfilgrastim er sammenlignet direkte i fase III-studien XM22-03 (3). Studien inkluderte 202 pasienter med brystkreft i stadium II-IV som gjennomgikk opptil 4 sykluser med kjemoterapi (doksorubicin og docetaxel):

	Studie XM22-03
Design	Fase III, randomisert, dobbeltblindet, multisenter, non-inferiority N = 202
Pasientpopulasjon	Brystkreft Kjemoterapi (doksorubicin + docetaxel) på dag 1 i en 21-dagers syklus, maks. 4 sykluser
Intervensjon	Lipegfilgrastim 6 mg s.c. på dag 2 i en 21-dagers syklus, dvs. ca. 24 timer etter kjemoterapi n = 101
Komparator	Pegfilgrastim 6 mg s.c. på dag 2 i en 21-dagers syklus, dvs. ca. 24 timer etter kjemoterapi n = 101
Primært utfallsmål	DSN i første syklus. DSN = antall dager med ANC <0.5 x 10 ⁹ /L
Resultater (syklus 1)	DSN (dager): Pegfilgrastim: 0,9 ± 0,9 Lipegfilgrastim: 0,7 ± 1,0 Forskjell: -0,186 (95 % KI -0,461 til 0,089) SN (forekomst): Pegfilgrastim: 51,5 % Lipegfilgrastim: 43,6 % FN (forekomst): Pegfilgrastim: 3,0 % Lipegfilgrastim: 1,0 %

ANC = Absolutt nøytrofittall. DSN = Varighet av alvorlig nøytropeni. SN = Alvorlig nøytropeni. FN = Febril nøytropeni

Studie XM22-03 viste non-inferioritet for 6 mg lipegfilgrastim mot 6 mg pegfilgrastim for det primære endepunktet, varighet av alvorlig nøytropeni (DSN) i første syklus av kjemoterapi.

Legemiddelverket vurderer at pegfilgrastim og lipegfilgrastim har omtrent likeverdige effekt, og at en kostnadsminimeringsanalyse kan brukes i dette tilfellet.

Søker tilbyr en refusjonspris for pegfilgrastim lik refusjonspris for lipegfilgrastim. Godkjent indikasjon er lik for disse preparatene og begge gis som én dose for hver kjemoterapisyklus.

Legemiddelverket mener at pegfilgrastim er kostnadseffektiv behandling for å forebygge kjemoterapiindusert nøytropeni.

Søker har også levert en kostnad-effekt-analyse (CEA) av pegfilgrastim vs. lipegfilgrastim. Utfallet er unngåtte FN-hendelser. Odds ratio for FN for hhv. pegfilgrastim og lipegfilgrastim er hentet fra en mixed treatment comparison (MTC) utført av søker. Resultatet av denne er at pegfilgrastim gir en numerisk, men ikke statistisk signifikant, høyere sannsynlighet for å

redusere incidens av FN-hendelser, sammenlignet med lipegfilgrastim. Legemiddelverket har ikke vurdert kvaliteten av MTCen. Legemiddelverket har heller ikke funnet det nødvendig å vurdere CEA-analysen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har vurdert konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett av at pegfilgrastim får forhåndsgodkjent refusjon.

Tall fra Reseptregisteret og Helsedirektoratet viser at alle som brukte pegfilgrastim i 2013, fikk individuell stønad. Det var 2351 brukere av pegfilgrastim og omsetningen var vel 81 mill. NOK dette året.

Pegfilgrastim kan også erstatte noe bruk av filgrastim. Vi antar imidlertid at budsjettvirkningen av dette er begrenset fordi pegfilgrastim langt på vei allerede har erstattet filgrastim for pasienter som får kjemoterapi på sykehuset og deretter utskrives. Filgrastim brukes trolig hovedsakelig ved andre indikasjoner enn dette i dag. Mens lipegfilgrastim og pegfilgrastim kun er godkjent til forebygging av kjemoterapiindusert nøytropeni, er filgrastim også godkjent til forebygging og behandling av nøytropeni av andre årsaker og til mobilisering av stamceller. Ifølge Reseptregisteret hadde filgrastim 622 brukere og en omsetning på vel 10 mill. NOK i 2013.

På bakgrunn av dette – og fordi prisen på pegfilgrastim reduseres med tilbudt refusjonspris – mener Legemiddelverket at totalvirkningene på budsjettet kan være innsparinger, eller at virkningene i hvert fall ikke vil overstige bagatellgrensen på 25 millioner kroner i år 5 fra innvilgelse av refusjon.

Konklusjon

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

Referanser

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32. Epub 2010/11/26.
2. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2011;11:404. Epub 2011/09/29.
3. EPAR - Assessment report Lonquex. European Medicines Agency; 2013; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002556/WC500148382.pdf.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 26-09-2014. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 180 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Audun Hågå
direktør

Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør

Kopi:
Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref
Helseøkonomiforvaltningen (HELFO)