



Refusjonsrapport – filgrastim til behandling av nøytropeni

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for filgrastim (Tevagrastim) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Tevagrastim er indisert for reduksjon i varighet av nøytropeni og forekomst av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoxisk kjemoterapi ved malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer) og for reduksjon i varighet av nøytropeni hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni.

Tevagrastim er indisert for mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt nøytrofiltall (ANC) på $0,5 \times 10^9/l$, og tidligere alvorlige eller gjentatte infeksjoner, er langvarig bruk av Tevagrastim indisert for å øke nøytrofiltallet og redusere forekomsten og varigheten av infeksjonsrelaterte hendelser.

Tevagrastim er indisert for behandling av kronisk nøytropeni (ANC mindre enn eller lik $1,0 \times 10^9/l$) hos pasienter med fremskredet HIV-infeksjon, for å redusere risiko for bakterielle infeksjoner når andre muligheter for behandling av nøytropeni er uegnet.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

- Reduksjon i varighet av nøytropeni og innsidens av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoxisk kjemoterapi ved malignitet.
- Reduksjon i varighet av nøytropeni hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni.
- Mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPC).
- Alvorlig, kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni.
- Behandling av vedvarende nøytropeni hos pasienter med fremskredet HIV infeksjon.

Bakgrunn:

Nøytrofile granulocytter, en type hvite blodceller, dannes i benmargen og er en viktig del av det medfødte (uspesifikke) immunforsvaret som beskytter mot infeksjose organismer. Cellegift ved kreftbehandling påvirker benmargen slik at antall hvite blodlegemer blir sterkt redusert. Dette gir stor risiko for å utvikle infeksjoner, noe som representerer en hyppig og potensielt fatal komplikasjon ved denne type behandling. Filgrastim er en rekombinant human granulocyt kolonistimulerende faktor (rG-CSF) som stimulerer dannelse av nøytrofile granulocytter og har effekt mot nøytropeni av ulik etiologi.

Resultat:

Behandlingseffekt for Tevagrastim og Neupogen er vurdert til å være tilsvarende. Legemiddelverket anser det for overveiende sannsynlig at Tevagrastim vil kunne være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter med nøytropeni av ulik etiologi.

Vedtak:

Etter en totalvurdering av refusjonssøknaden innvilger Legemiddelverket forhåndsgodkjent refusjon for Tevagrastim. Refusjon innvilges etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> <ul style="list-style-type: none">• Reduksjon i varighet av nøytropeni og innsidens av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoxisk kjemoterapi ved malignitet.• Reduksjon i varighet av nøytropeni hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni.• Mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPC)• Alvorlig, kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni.• Behandling av vedvarende nøytropeni hos pasienter med fremskredet HIV infeksjon						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
B84	Nøytropeni		-	D70	Agranulocytose og nøytropeni	-
<u>Vilkår:</u> ingen						

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLØGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	5
4	BEHANDLING MED FILGRASTIM (TEVAGRASTIM)	5
4.1	CYTOTOKSISK KJEMOTERAPI.....	5
4.2	MYELOABLATIV BEHANDLING VED BENMARGSTRANSPLANTASJON	6
4.3	MOBILISERING AV PERIFERE STAMCELLER (PBPC).....	6
4.4	SCN	6
4.5	HIV	7
4.6	SAMMENLIGNING MOT ALTERNATIV BEHANDLING	7
4.7	OPPSUMMERING	7
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV FILGRASTIM (TEVAGRASTIM)	8
5.1	REFUSJONSSØKNADENS ANALYSE	8
5.2	LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE	8
5.2.1	<i>Tevagrastim</i>	8
5.2.2	<i>Neupogen</i>	9
5.2.3	<i>Neulasta</i>	9
5.2.4	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer</i>	9
5.3	BUDSJETTVERKNINGER	10
6	DISKUSJON	11
7	VEDTAK	12
8	REFERANSER	13

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Teva Norway AS

Preparat: Tevagrastim

Virkestoff: Filgrastim

Indikasjon det

søkes refusjon for:

- Reduksjon i varighet av nøytropeni og insidens av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoxisk kjemoterapi ved malignitet.
- Reduksjon i varighet av nøytropeni hos pasienter som får myeloablative behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni.
- Mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPC)
- Alvorlig, kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni
- Behandling av vedvarende nøytropeni hos pasienter med fremskredet HIV- infeksjon

ATC-nr: L03AA02

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 24-03-2010

Saksbehandling startet: 31-03-2010

Vedtatt fattet: 28-06-2010

Saksbehandlingstid: 89 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Nøytrofile granulocytter utgjør normalt 50-70 % av sirkulerende leukocytter. Infeksjon er hovedproblemet knyttet til både de akutte og de kroniske nøytropeniene. Sistnevnte inkluderer alvorlig medfødt nøytropeni, syklisk nøytropeni, idiopatisk nøytropeni, autoimmun nøytropeni og alloimmun nøytropeni [1, 2]. Vanligvis er det et nært forhold mellom antall nøytrofile granulocytter og grad av infeksjonstendens, og ubehandlet er det ved alvorlig nøytropeni en betydelig mortalitet. Alvorlig kronisk nøytropeni inkluderer en heterogen gruppe tilstander karakterisert av at antall granulocytter er $< 0,5-1,0 \times 10^9/l$, i mer en tre måneder. En rekke hematologiske, immunologiske, metabolske og infeksjøs sykdommer kan forårsake kronisk nøytropeni, men prinsipielt ligger tre mekanismer til grunn: økt destruksjon, nedsatt produksjon eller en defekt i differensieringen av cellene [1]. Disponerende faktorer for akutt nøytropeni (varighet kortere enn 3 måneder) er benmargsforstyrrelser som aplastisk anemi, medikamenter som sulfonamider, penicillin og cefalosporiner, og ved perifere sykdommer som sepsis og HIV- infeksjon. Cellegift fører ofte til ødeleggelser på benmarg, anemi, trombocyttopeni og nøytropeni som fører til nedsatt immunforsvar. Alvorlig nøytropeni vil som regel alltid føre til alvorlige infeksjoner. Dette vil igjen føre til forsinkelser i påfølgende kjemoterapibehandlinger. Hyppigst er infeksjoner i lunger og urinveier, samt sepsis. Bakterielle infeksjoner er dominerende, men også mer opportunistiske infeksjoner og ulike typer soppinfeksjoner forekommer[3, 4].

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Eksisterende medikamentelle behandlingsmuligheter ved ulike nøytropenier er Neupogen (filgrastim) og Ratiograstim (filgrastim). Begge preparatene har samme indikasjoner som Tevagrastim. Neulasta (pegfilgrastim) er filgrastim koblet til polyetylenglykol, som gir forlenget frisetting av filgrastim. Det er nedsatt clearance via nyrene, men for øvrig samme virkningsmekanismer som filgrastim[5].

I følge Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007 anbefales følgende medikamentell behandling:

- Ved mobilisering og høsting av stamceller før høydose-kjemoterapi med stamcellestøtte: filgrastim.
- Strengt utvalgte pasienter (med nonmyeloid malign sykdom) som behandles med høydoserte cytostatikaregimer og som ved individuell vurdering antas å ha særlig stor risiko for å utvikle alvorlig nøytropeni med livstruende infeksjon: filgrastim og pegfilgrastim.
- Ved permanent substitusjonsterapi ved visse sjeldne kongenitale nøytropenier: filgrastim og pegfilgrastim.

I følge klinisk ekspertise som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anvendes filgrastimpreparatene på lik linje i praksis i dag med tilsvarende dosering som i preparatomtalen. Det er imidlertid sjelden å behandle så lenge som 14 dager.

4 BEHANDLING MED FILGRASTIM (TEVAGRASTIM)

Den viktigste vekstfaktoren for gjenervervelse av nøytrofile granulocytter er granulocyt stimulerende faktor, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor). Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjon og frigjøring av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen og består av 174 eller 177 aminosyrer. Filgrastim er betegnelsen på en modifisert versjon av den naturlige vekstfaktoren G-CSF. Tevagrastim som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim) blir fremstilt i bakterien *E. coli* ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk og består av 175 aminosyrer. I likhet med det naturlige G-CSF (som er glykosylert) virker filgrastim (som ikke er glykosylert) ved å stimulere produksjonen av antall perifere nøytrofile granulocytter i blodet, og bedrer funksjonen til modne granulocytter ([5-8]. Bruken kan muliggjøre mer intens bruk av cytostatika, men det er foreløpig ikke vist at dette gir økt total, eller sykdomsfri, overlevelse [3, 4].

4.1 Cytotoksisk kjemoterapi

Bruk av filgrastim hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi fører til betydelig reduksjon av forekomst, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Anbefalt dose ved standard cytotoksisk kjemoterapi er 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag. I randomiserte kliniske studier ble det benyttet en subkutan dose på 23 MIE (230 mikrogram)/m²/dag (4,0 – 8,4 mikrogram/kg/dag). Etter standard kjemoterapi ved solide tumorer, lymfomer og lymfoid leukemi, er forventet behandlingstid opptil 14 dager. Ved akutt myelogen leukemi kan behandlingstiden være opptil 38 dager [7].

4.2 Myeloablativ behandling ved benmargstransplantasjon

Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og hospitalisering etter induksjonskjemoterapi for akutt myelogenøs leukemi, eller myeloablativ terapi etterfulgt av benmargstransplantasjon. Det er anbefalt å starte med 1,0 MIE (10 mikrogram)/kg/dag. Så snart den nøytrofile nadir er passert, skal daglig dose med filgrastim titreres mot den nøytrofile responsen på følgende måte [7]:

Nøytrofiltall	Filgrastim dosejustering
> $1,0 \times 10^9/l$ i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag
Deretter, hvis ANC forblir > $1,0 \times 10^9/l$ i 3 påfølgende dager	Avslutt filgrastim
Dersom ANC faller til < $1,0 \times 10^9/l$ i løpet av behandlingsperioden, økes dosen med filgrastim trinnvis igjen i henhold til ovenstående skjema.	

4.3 Mobilisering av perifere stamceller (PBPC)

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoietiske stamceller i perifert blod. Disse autologe perifere stamcellene (PBPCer) kan høstes og infuseres etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon.

Ved bruk av filgrastim for mobilisering av PBPC hos normale donorer i forkant av allogent PBPC-transplantasjon, gis normale donorer en dose på 10 mikrogram/kg/dag i 4- 5 påfølgende dager.

For mobilisering av perifere stamceller (PBPC) hos pasienter som får myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog transplantasjon av perifere stamceller, er anbefalt dosering når filgrastim brukes alene 1,0 MIE (10 mikrogram)/kg/dag i 5 til 7 påfølgende dager. Filgrastim doseringen skal opprettholdes til siste leukaferese.

Anbefalt dose filgrastim for PBPC mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag fra første dag etter avsluttet kjemoterapi til den forventede nøytrofile nadir er passert og nøytrofiltallet er tilbake i normalområde [7].

4.4 SCN

Bruk av filgrastim hos pasienter, barn eller voksne, med SCN (alvorlig kongenital, cyklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i absolutt nøytrofiltall i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og relaterte hendelser. Ved kongenital nøytropeni er anbefalt startdose er 1,2 MIE (12 mikrogram)/kg/dag, ved idiopatisk eller syklisk nøytropeni er anbefalt startdose er 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag [7].

4.5 HIV

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjoner vedlikeholder normale nøytrofilitall slik at planlagt dosering av antivirale midler og/eller andre myelosuppressive legemidler kan opprettholdes. Anbefalt dose for reversering av nøytropeni hos HIV- pasienter er opp til maksimalt 0,4 MIE (4 mikrogram)/kg/dag til en normal verdi av nøytrofile er oppnådd og kan opprettholdes. I kliniske studier responderte > 90 % av pasientene ved disse doseringene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager [7].

4.6 Sammenligning mot alternativ behandling

Biologisk likeverdighet mellom Tevagrastim og Neupogen er vist i fem kontrollerte, dobbeltblindede studier: to klinisk- farmakologiske og tre fase III- studier, hvorav en undersøkte effekt og to sikkerhet. Effekstudien var hos pasienter med brystkreft som fikk behandling med doksorubicin og docetaxel. Begge disse virkestoffene er kjent for å forårsake nøytropeni.

Tevagrastim var biotilsvarende med Neupogen når det gjaldt å forebygge alvorlig nøytropeni eller febril nøytropeni. De to sikkerhetsstudiene var hos pasienter med lungekreft og non-Hodgin lymfom, og viste tilsvarende sikkerhet for begge preparater ([7, 8]). Det var ingen relevante forskjeller mellom Tevagrastim og referanseproduktet med hensyn til varighet av alvorlig nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni. Preparatene anses i denne rapporten som non- inferior og med tilsvarende bivirkningsprofil på bakgrunn av godkjent markedsføringstillatelse via ” Article 10(4) similar biological application” som tilsier at preparatene er biotilsvarende.

Det er ikke utført kliniske studier på de øvrige indikasjonene for Neupogen, men disse er allikevel gjort gjeldende for Tevagrastim. Eventuelle uventede forskjeller i effekt og sikkerhet som følge av dannelse av nøytraliserende antistoffer vil bli rapportert ved hjelp av en risikohåndteringsplan som firmaene har forpliktet seg til å implementere ved markedsføring av preparatet.

4.7 Oppsummering

Tevagrastim og komparatoren Neupogen inneholder begge virkestoffet filgrastim, og har samme bruksområder. De er godkjent som biotilsvarende legemidler, hvilket innebærer tilsvarende effekt og bivirkningsprofil. Begge preparatene anvendes i klinisk behandlingspraksis i dag. Legemiddelverket anser på denne bakgrunn Neupogen som relevant komparator for Tevagrastim.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV FILGRASTIM (TEVAGRASTIM)

5.1 Refusjonssøknadens analyse

I refusjonssøknaden er det foretatt en kostnadsminimeringsanalyse der kostnadene med behandling av Tevagrastim sammenlignes med kostnadene med behandling med Neupogen. Søker konkluderer med at Tevagrastim er et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med Neupogen. Et viktig kriterium for å velge kostnadsminimering som analyseform, er at effekten av tiltakene som sammenlignes skal være den samme. *Da preparatene er godkjente som biotilsvarende legemidler, anser Legemiddelverket dette kriteriet som oppfylt.* Neupogen er per i dag ikke innvilget forhåndsgodkjent refusjon, men refunderes imidlertid rutinemessig i alle søknader om individuell refusjon.

Ratiopharm sitt preparat Ratiograstim er ikke tatt med i sammenligningsgrunnlaget da Teva Pharmaceuticals Ltd. kunngjorde 18.3.2010 at de har avtalt med det tyske VEM Holding at Teva kjøper Ratiopharm. Det er ventet at sammenslåingen av de to selskapene vil bli gjennomført i løpet av sensommeren/høsten 2010. Denne prosessen vil starte så snart konkurransemyndighetene er ferdige med sine vurderinger.

5.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har gjort en sammenligning av kostnader mellom Tevagrastim og Neupogen. I forbindelse med refusjonssøknaden har firmaet valgt å søke lavere pris. Prisene er derfor hentet fra henholdsvis søkers egen refusjonssøknad og Legemiddelverkets prisdatabase. Det er valgt å ta utgangspunkt i indikasjonen standard cytotoxisk kjemoterapi (da dette er en av hovedindikasjonene), og en kroppsvekt på 60 kg er for å kunne sammenligne legemiddelkostnadene. Preparatene kommer i ferdigfylte sprøyter.

5.2.1 Tevagrastim

Dosering ved standard cytotoxisk kjemoterapi: 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag

60 kg x 0,5 MIE/kg/dag = 30 MIE /dag

Priser Tevagrastim:

Styrke	Paknings størrelse	Maks AIP	Enhetspris AIP	Maks AUP	Enhetspris AUP	Enhetspris AUP ekskl. mva
30 mill IE	5 x 0,50 ml	1908,82	381,76	2516,47	503,30	402,64
48 mill IE	5 x 0,80 ml	2416,84	483,37	3176,89	635,38	508,30

Kilde: Søkers refusjonssøknad

Kostnader ved døgndosering Tevagrastim:

Dose	Styrke	Pris per dag
30 MIE	30 MIE	402,64

5.2.2 Neupogen

Dosering ved standard cytotoksisk kjemoterapi: 0,5 MIE (5 mikrogram)/kg/dag

60 kg x 0,5 MIE= 30 MIE kg/dag

Priser Neupogen:

Styrke	Paknings størrelse	Maks AIP	Enhetspris AIP	Maks AUP	Enhetspris AUP	Enhetspris AUP ekskl. mva
30 mill IE	5 x 0,50 ml	3 357,33	671,47	4 399,50	879,90	703,92
48 mill IE	5 x 0,50 ml	5 145,28	1 029,06	6 723,90	1 344,78	1075,82

Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase 15/4-2010

Kostnader ved døgndosering Neupogen:

Dose	Styrke	Pris per dag
30 MIE	30 MIE	703,92

5.2.3 Neulasta

Dosering: det anbefales 1 dose (6 mg), gitt som s.c. injeksjon ca. 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi, for hver kjemoterapisyklus.

Priser Neulasta:

Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Enhetspris AIP	Maks AUP	Enhetspris AUP	Enhetspris AUP ekskl. mva
6 mg	1x 0,6 ml	8476,46	8476,46	11054,40	11054,40	8843,52

Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase 10/6-2010

5.2.4 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

I følge tall fra Helsedirektoratet (APOK) var det til sammen 266 unike personer som fikk Neupogen på § 3a og 3b i 2009, der gjennomsnittlig refusjonsutgift per pasient var 22392,73 kroner. For Neulasta var det til sammen 2281 unike personer på § 3a og 3b der den gjennomsnittlige refusjonsutgiften per pasient var 29952,36 kroner i 2009. Gjennomsnittlig forbruk per pasient:

- Neupogen: Gjennomsnittlig antall sprøyter per pasient/år: 22392,73 kr/879,9 kr = 25,5 sprøyter pr pasient/år.
- Neulasta: Gjennomsnittlig antall behandlinger per pasient/år: 29952,36 kr/ 110454,4kr = 3 behandlinger per pasient/år.

Det er tatt utgangspunkt i lik behandlingsfrekvens av Tevagrastim og Neupogen pr pasient/år for å kunne sammenligne priskostnadene.

Tabell 1: Kostnadsminimeringsanalyse

Legemiddelkostnad	Tevagrastim	Neupogen	Neulasta
Pris, NOK pr enhet (AUP)	503,30	879,90	11054,40
Dose	30 MIE	30 MIE	6 mg
Gjennomsnittlig antall sprøyter per pas/år	25,5	25,5	2,7
Legemiddelkostnad, pris pr pasient pr år	12808,57	22392,73	29952,36

Tabell 1 viser at legemiddelkostnadene pr pasient/år ved behandling med Tevagrastim er 9584,16 kroner billigere enn Neupogen og 17 143,79 kr billigere enn Neulasta ved ovenfor gitte dosering.

5.3 Budsjettvirkninger

Legemiddelverket har gjort beregninger av antatte virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett ved at Tevagrastim innvilges forhåndsgodkjent refusjon for prisene og pasientgruppen omtalt over. Da filgrastim har blitt vesentlig rimeligere enn pegfilgrastim, mener søker at det kan forventes en økning i forskrivning av filgrastim på bekostning av pegfilgrastim. Legemiddelverket anser dette som sannsynlig. Tabell 2 viser beregnet antall pasienter og folketrygdens legemiddelutgifter dersom Tevagrastim ikke har innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Tabell 3 viser beregnet tilsvarende tall ved innvilget forhåndsgodkjent refusjon av Tevagrastim, hovedsakelig basert på søkers eget estimat av markedsandeler. Pasientantallet 2647 er basert på antall unike personer registrert i APOK i 2009. Forutsetninger for beregningene er at antall pasienter antas konstant i årene 2010-2014, og at dette antallet er likt i det to scenarioene. Utgifter per år er basert på den gjennomsnittlige utgiften per pasient i 2009 ved individuell refusjon. For Neupogen var dette 22392,73 per pasient og for Neulasta var den gjennomsnittlige utgift per pasient 29952,36 kroner.

Tabell 2: Antall pasienter, markedsandeler og omsetning (AUP) på § 3a og 3b dersom Tevagrastim ikke har innvilget forhåndsgodkjent refusjon

	2010			2011			2012			2013			2014		
	Pas	%	Mill kr	Pas	%	Mill kr	Pas	%	Mill kr	Pas	%	Mill kr	Pas	%	Mill kr
TEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NP	366	14	8,2	366	14	8,2	366	14	8,2	366	14	8,2	366	14	8,2
N	2281	86	68,3	2281	86	68,3	2281	86	68,3	2281	86	68,3	2281	86	68,3
TOT	2647	100	76,5	2647	100	76,5	2647	100	76,5	2647	100	76,5	2647	100	76,5

Kilde: APOK

Tabell 3: Legemiddelverkets anslag på andeler og omsetning (AUP) ved forhåndsgodkjent refusjon av Tevagrastim på § 2 og Neupogen og Neulasta på § 3a og 3b.

	2010			2011			2012			2013			2014		
	Pas.	%	Mill kr	Pas.	%	Mill kr	Pas.	%	Mill kr	Pas.	%	Mill kr	Pas.	%	Mill kr
TEV	157	6	2,0	212	8	2,7	317	12	4,06	450	17	5,76	555	21	7,11
NP	211	8	4,7	185	7	4,14	159	6	3,56	79	3	1,77	53	2	1,19
N	2281	86	68,3	2250	85	67,4	2170	82	64,99	2117	80	63,4	2038	77	61,0
TOT	2647	100	75	2647	100	74,24	2647	100	72,61	2647	100	70,93	2647	100	69,3

Tabell 4: Netto virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett i år 2014

	<i>Legemiddelkostnader /år (AUP)</i>	<i>Differanse, dvs. innsparing ved forhåndsgodkjent refusjon av Tevagrastim</i>
<i>Ved individuell refusjon av filgrastim</i>	<i>76,5 mill kr</i>	
<i>Ved forhåndsgodkjent refusjon av Tevagrastim</i>	<i>69,3 mill kr</i>	<i>7,2 mill kr</i>

Anslåtte budsjettvirkninger er usikre, men det er sannsynlighetsovervekt for at bagatellgrensen ikke overskrides i år fem (2014) fra innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Tevagrastim. Trolig vil en innsparing kunne forekomme da nytt, billigere legemiddel erstatter eksisterende behandling som er dyrere.

6 DISKUSJON

Behandlingseffekt for Tevagrastim og Neupogen er vurdert til å være tilsvarende av europeiske legemiddelmyndigheter (EMA). Tevagrastim synes som et kostnadseffektivt alternativ da prisen er lavere og effekten er tilsvarende. Som vist i tabell 1 ligger kostnadene ved behandling med Tevagrastim under kostnadene for behandling med Neupogen.

Pasientgruppene synes meget veldefinert, og faren for forskrivning på blå resept utenfor refusjonsberettiget bruk dermed liten.

Samlet sett anser Legemiddelverket det for overveiende sannsynlig at Tevagrastim vil kunne være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter med nøythropeni av ulik etiologi.

7 VEDTAK

Etter en totalvurdering innvilger Legemiddelverket forhåndsgodkjent refusjon for filgrastim (Tevagrastim). Refusjon innvilges etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>							
<ul style="list-style-type: none">• Reduksjon i varighet av nøytropeni og innsidens av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med standard cytotoksisk kjemoterapi ved malignitet.• Reduksjon i varighet av nøytropeni hos pasienter som får myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon som antas å ha økt risiko for langvarig alvorlig nøytropeni.• Mobilisering av stamceller høstet i perifert blod (PBPC)• Alvorlig, kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni.• Behandling av vedvarende nøytropeni hos pasienter med fremskredet HIV infeksjon							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
B84	Nøytropeni		-	D70	Agranulocytose og nøytropeni		-
<u>Vilkår:</u> ingen							

Statens legemiddelverk, 28-06-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Beate Valsø

Saksbehandler

8 REFERANSER

1. Amundsen, H.F., *Kronisk nøyotropeni- inndeling og behandling*. Tidsskriftet for den norske legeforening, 2003. **5, 2003; 123**:: p. 624-6.
2. legehåndbok, N.e., 2010.
3. Legemiddelhåndboken, *Medikamentell behandling av kreft*. 2007.
4. *Assessment report for Tevagrastim*. 2008. **Doc.Ref:EMEA/503293/2008**.
5. Legemiddelhåndboken, *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. 2007.
6. *Oncolox*. 2010.
7. *Preparatomtale for Tevagrastim*. 2010.
8. *Filgrastim- nye biotilsvarende legemidler*. 2009.