

TLV

TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

September 2013

Information G-CSF

Sammanfattning

G-CSF (granulocyt kolonistimulerande faktorer) används för att minska graden och varaktigheten av neutropeni. Patienter med kronisk neutropeni, patienter som genomgår kemoterapi och som löper hög risk att drabbas av febril neutropeni (FN) samt många patienter som genomgår stamcellstransplantation behöver G-CSF. Merparten av G-CSF ges till patienter som genomgår kemoterapi.

TLV bedömer att behandling med G-CSF jämfört med att inte behandlas alls är kostnadseffektivt för patienter som löper hög risk att drabbas av FN. Bedömningen görs mot bakgrund av de priser som gäller i öppenvården.

De billigare läkemedelsalternativen (Zarzio med fler) används i stor utsträckning och i juni 2012 prissänktes Neulasta. Omsättningen i öppenvården har sjunkit med 32 miljoner kronor på två år (från 2010 till 2012). Dessutom sker en betydande del av användningen inom slutenvården där priserna är väsentligen lägre än priserna inom förmånssystemet.

Till följd av dessa förändringar som terapiområdet genomgått de senaste åren skulle prissänkningar inom förmånssystemet av de dyrare alternativen, Neulasta och Neupogen, till det billigaste preparatet Zarzio idag endast medföra att den totala läkemedelskostnaden minskade med cirka 7 miljoner kronor per år varav merparten till följd av en prissänkning på Neulasta. Neulasta (pegfilgrastim) tas en gång per kemoterapicykel och övriga G-CSF-preparat (filgrastim) 6-11 gånger beroende på hur stor risk patienterna har att utveckla FN och vilken behandlingsregim/kemoterapi de genomgår. Sett ur ett samhällsperspektiv tillkommer transport- och administreringskostnader för patienter som inte själva kan injicera filgrastim som väger upp den aktuella prisskillnaden¹ gentemot pegfilgrastim i de fall filgrastim ska ges i 11 dagar. Den besparing som skulle kunna åstadkommas genom en pristolerans inom förmånssystemet är därför i dagsläget minimal.

TLV avskriver omprövningen av G-CSF-preparat men avser att följa utvecklingen på terapiområdet. Frågan om fortsatt subvention kan bli föremål för en ny omprövning.

Bakgrund

TLV har sedan år 2010 gått ifrån sitt tidigare arbetssätt och istället fokuserat på flera mindre omprövningar, av ett eller ett fåtal läkemedel åt gången, där störst nytta kan förväntas uppnås. I november 2012 inledde TLV en omprövning av G-CSF-preparaten. Året dessförinnan hade nämnden för läkemedelsförmåner bedömt att tre biosimilarområden var intressanta att ompröva (ESL², G-CSF och tillväxthormon).

Motivet till att inleda omprövningar inom samtliga tre områden var att preparaten inom respektive grupp vid en mycket översiktlig granskning framstod som huvudsakligen likvärdiga effektmässigt samtidigt som prisskillnader förelåg. Den totala omsättningen för respektive grupp var också relativt hög.

¹ Den prisskillnad som avses är baserad på läkemedlens priser inom förmånssystemet.

² Erythropoiesstimulerande läkemedel, ibland även kallat EPO.

G-CSF-preparat som ingår i läkemedelsförmånerna

G-CSF, granulocyt kolonistimulerande faktorer, är glykoprotein som stimulerar benmärgen att bilda (neutrofila) granulocyter och stamceller och att frigöra dessa till blodbanan. Granulocyter är viktiga i kroppens försvar mot bakterier och andra patogener. Brist på granulocyter (neutropeni) medför därför en ökad infektionskänslighet. G-CSF-preparat ges för att minska varaktigheten och svårighetsgraden av neutropeni.

Följande preparat ingår:

- filgrastim: Neupogen, Nivestim, Zarzio, Ratiograstim och Tevagrastim
- lenograstim: Granocyt
- pegfilgrastim: Neulasta

G-CSF används för att minska graden och varaktigheten av neutropeni

Neutropeni beror antingen på bristande produktion av neutrofiler i benmärgen eller på ökad förstörelse av dem utanför benmärgen. Ett hundratal patienter i Sverige har kronisk neutropeni till följd av ovanliga sjukdomar såsom Kostmanns sjukdom, cyklisk neutropeni och idiopatisk neutropeni. Mer vanligt är att neutropeni uppstår som en konsekvens av kemoterapi, leukemi eller långvarig HIV-infektion.

Den största användningen av G-CSF-preparat sker i samband med kemoterapibehandling. Under senare år har förändringar skett som ökar risken för FN i samband med kemoterapi. Bland annat har man ökat dosdensiteten (den frekvens med vilken kemoterapicyklerna ges) i vissa behandlingsregimer. Användningen av taxaner har också ökat. G-CSF-profylax ökar sannolikheten att kemoterapibehandling ska kunna genomföras som planerat, utan avbrott eller dosreduktion.

G-CSF-preparat används således:

- som primär eller sekundärprofylax i samband med kemoterapi
- vid kronisk neutropeni
- i samband med stamcellstransplantation

Varaktigheten och graden av neutropeni påverkar patientens risk för att drabbas av infektioner som i sin tur kan vara livshotande. För personer med svår medfödd neutropeni är behandling med G-CSF helt nödvändig. Sammantaget ges G-CSF-preparat till patientgrupper som har få eller inga andra behandlingsalternativ.

G-CSF effektivt som profylax till patienter med hög risk för FN

Enligt en metaanalys av *Cooper et al* från år 2011 undersöktes hur tilläggsbehandling med G-CSF minskade risken för FN hos vuxna med solida tumörer eller lymfom som genomgick kemoterapi. Tjugo studier, varav flertalet inkluderade patienter som löpte hög risk att drabbas av febril neutropeni³ inkluderades i jämförelsen⁴. G-CSF-tillägg i anslutning till kemoterapi minskade risken för FN med 49 procent⁵ jämfört med placebo/inget tillägg.

³ Främst patienter med NHL (Non Hodgkins lymfom), bröstcancer eller SCLC (småcellig lungcancer).

⁴ 5 studier med pegfilgrastim, 10 med filgrastim och 5 med lenograstim

⁵ RR=0.51; 95 % CI, 0.41 till 0.62

Enligt en annan tidigare metaanalys av *Kuderer et al* från år 2007 minskade G-CSF-tillägg risken för att dö under kemoterapiperioden med 40 procent⁶ och risken för att dö till följd av en infektion med 45 procent⁷.

Nyare riktlinjer nämmer behandling av patienter med lägre risk för FN

Enligt äldre nationella behandlingsriktlinjer (LV, 2007⁸) rekommenderas inte rutinemässig användning av G-CSF vid cytostatikabehandling av solida tumörer, hematologiska maligniteter eller lymfom. G-CSF rekommenderas däremot som primär profylax i samband med kemoterapiregimer där risken för att utveckla FN bedöms vara högre än 40 procent.

Enligt nyare internationella riktlinjer (av EORTC⁹, ASCO¹⁰ och NCCN¹¹) rekommenderas även G-CSF om risken för att utveckla FN bedöms vara minst 20 procent och kan också övervägas om risken är minst 10 procent och patienten befinner sig i ett sent stadium av sjukdomen eller har någon annan riskfaktor såsom hög ålder (> 65 år) eller tidigare FN.

Jämförelse av pegfilgrastim (Neulasta) och filgrastim

Pegfilgrastim har jämförts mot filgrastim, i två fas III-studier¹², hos patienter med bröstcancer som löpte hög risk att drabbas av FN i samband med kemoterapi. Studierna var designade för att visa likvärdig effekt¹³. Preparaten har också jämförts i tre mindre fas II-studier (en kort översikt av studierna finns i bilaga 1). Preparaten har därefter jämförts i några metaanalyser varav den senaste är *Cooper et al* från år 2011.¹⁴

Patienterna i samtliga kliniska studier fick antingen en dos långverkande pegfilgrastim¹⁵ eller 10-11 (i genomsnitt) dagliga injektioner av filgrastim.

I samtliga studier studerades incidensen och varaktigheten av neutropeni samt incidensen av FN. Dessutom uppmättes hur många dagar det tog innan neutrofilnivåerna hade återgått till normala nivåer¹⁶.

Varaktigheten av moderat neutropeni¹⁷ (grad 4) minskade lika mycket oavsett behandling. Det tog också lika många dagar för patienterna i pegfilgrastim respektive filgrastimgrupperna att återfå normala neutrofilnivåer. Patienterna upplevde bensmärta i samma utsträckning oavsett behandling.

⁶ till 3,4 procent jämfört med 5,7 procent (RR= 0.60; 95 % CI, 0.43 till 0.83).

⁷ till 1,5 procent jämfört med 2,8 procent (RR = 0.55; 95 % CI, 0.33 till 0.90).

⁸ Läke medelsverket, 2007

⁹ The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2010

¹⁰ The American Society of Clinical Oncology

¹¹ The National Comprehensive Cancer Network, 2010

¹² Holmes 2002 och Green 2003.

¹³ Så kallade non-inferiority-studier

¹⁴ Siena 2003, Pinto 2007 och Cooper 2011

¹⁵ I samtliga studier utom Green fick patienterna 100 mikrogram per kilo pegfilgrastim. I Green fick de istället 6 mg pegfilgrastim oavsett vikt.

¹⁶ Time to ANC (absolute neutrophil count) recovery, där $ANC \geq 2,0 \cdot 10^9/l$

¹⁷ Moderat neutropeni, neutropeni grad 4 definieras som $ANC < 0,5 \cdot 10^9/l$

Enligt metaanalysen av *Cooper et al* från år 2011 var risken att drabbas av FN 44 procent lägre med pegfilgrastim¹⁸.

Sammanfattningsvis har preparaten jämförts i få studier och hos patienter med hög risk för att utveckla FN. Det är oklart hur preparaten förhåller sig till varandra i patientgrupper med lägre risk för FN.

Relativt sett låga behandlingskostnader i öppenvården

Neulasta tas en gång per kemoterapicykel och övriga G-CSF-preparat 6-11 gånger beroende på hur stor risk patienterna har att utveckla FN och/eller vilken behandlingsregim de genomgår. Läkemedelskostnaden i öppenvården för en vuxen patient som använder G-CSF och behandlas i 11 dagar uppgår till drygt 7 300 kronor per kemoterapicykel med det billigaste filgrastimpreparatet Zarzio (Zarzio säljer för ca 17 miljoner kronor i öppenvården).

Det dyraste filgrastimpreparatet, Neupogen Novum, har en läkemedelskostnad som uppgår till ungefär 16 200 kronor (Neupogen Novum säljer för cirka 1 miljon kronor i öppenvården). Neupogen har en läkemedelskostnad på cirka 8 600 kronor (Neupogen säljer för cirka 4 miljoner kronor i öppenvården).

Pegfilgrastim (Neulasta) har en något högre läkemedelskostnad och kostar drygt 9 600 kronor per behandling (en spruta), det vill säga 2 300 kronor mer än 11 dagars behandling med det billigaste filgrastimpreparatet (Zarzio). Ibland ges filgrastim i färre än 11 dagar. Skillnaden i läkemedelskostnad mellan Neulasta och 6 dagars behandling med Zarzio är ungefär 5 800 kronor.

I juni 2012 sänkte Pegfilgrastim (Neulasta) sitt pris med drygt 24 procent. Tidigare var prisskillnaden mellan Neulasta och det billigaste filgrastimpreparatet Zarzio (11 dagar) drygt 40 procent. Efter Neulastas prissänkning i juni 2012 är prisskillnaden mellan Neulasta och Zarzio (11 dagar) nere på drygt 24 procent. I läkemedelskostnad motsvarar det en skillnad på ungefär 2 300 kronor per behandling (i 11 dagar).

Den totala behandlingskostnaden för filgrastimpreparaten blir dock något högre för patienter i öppenvården som injicerar på sjukhus. Då tillkommer transportkostnader och administreringskostnader vilket motsvarar omkring 3 300 kronor extra utöver läkemedelskostnaderna vid behandling i 11 dagar och 1 800 kronor extra vid behandling i 6 dagar¹⁹.

¹⁸ RR=0.66; 95 % CI, 0.44 till 0.98 enligt metaanalysen. Risken för FN minskade också numerärt mer i pegfilgrastimgruppen i de två fas III-studierna (Green, 2003 samt Holmes, 2002). I fas II-studien av Holmes (också 2002) var filgrastim numerärt bättre än pegfilgrastim avseende risken för FN. I Vose 2002 var preparaten huvudsakligen likvärdiga avseende risken för FN. I Grigg 2002 inträffade ett enda fall av FN, i filgrastimgruppen. I Holmes 2002 (fas II-studien) var filgrastim numerärt bättre än pegfilgrastim avseende risken för FN.

¹⁹ Administrerings- och transportkostnaderna uppgår till ca 600 kronor per injektionstillfälle (Administreringskostnaden är ett genomsnittspris från södra sjukvårdsregionens- och Akademiska sjukhusets prislista [företaget Amgens antagande i deras hälsoekonomiska modell]. Transportkostnaden är bensinkostnaden till och från sjukhuset [TLV:s antagande]. Inga kostnader för produktionsbortfall tillkommer eftersom samtliga patienter redan antas stanna hemma från arbetet [TLV:s antagande]). Med hjälp av medicinsk expert har TLV vidare gjort antagandet att 50 % av patienterna som får filgrastim injicerar på sjukhus. 6 dagars behandling motsvarar därmed $(600 * 0,5) * 6 = 1\,800$ kronor extra och 11 dagars behandling $(600 * 0,5) * 11 = 3\,300$ kronor extra.

Tabell 1. Försäljning och priser bland storsäljarna i öppenvården²⁰

Produkt	AUP Produkt	DDD Produkt	Läkemedel skostnad per person (11 dagar)	Behandlingskostnad per person (11 dagar)	Läkemedelskostnad per person (6 dagar)	Behandlingskostnad per person (6 dagar)
Pegfilgrastim (Neulasta)	23 mkr	48 100	9 600	9 600	9 600	9 600
Filgrastim (Neupogen)	4 mkr	4 500	8 600	11 900	5 000	6 400
Filgrastim (Zarzio)	17 mkr	32 000	7 300	10 600	3 800	5 600

Vad avgör om behandlingen är kostnadseffektiv?

En behandling anses kostnadseffektiv om kostnaden står i rimlig relation till dess nytta²¹. Ett dyrare läkemedel kan anses kostnadseffektivt om det har en visad bättre effekt mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet jämfört med det billigare jämförelsealternativet.

Att behandla med G-CSF anses kostnadseffektivt jämfört med att inte behandla alls. Behandlingskostnaderna står i rimlig relation till läkemedlets nytta, i form av minskad risk för FN och förbättrad hälsorelaterad livskvalitet.

Risken för att utveckla FN och behandlingskostnaden är det som påverkar kostnadseffektiviteten vid behandling med G-CSF i störst utsträckning. Ju högre risk patienten löper att drabbas av FN desto mer nytta ger tillägg av G-CSF. Behandlingskostnaden beror i sin tur på hur många dagars behandling som krävs. Ju färre dagars behandling som krävs desto dyrare blir Neulasta relativt andra preparat.

Kostnadseffektivt med G-CSF vid hög risk för febril neutropeni (FN)

Mot bakgrund av de priser som gäller i öppenvården bedömer TLV att behandling med G-CSF är kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling hos patienter med hög risk för att utveckla FN (> 40 procent).

TLV har inte bedömt kostnadseffektiviteten vid behandling av patienter med lägre risk att utveckla febril neutropeni (> 10 procent samt riskfaktor alternativt >20 procent).

²⁰ Priser hämtade från TLV:s prisdatabas 2013-06-27 och försäljningssiffror hämtade från Concise (Apotekens Service AB) 2013-06-27. AUP och DDD motsvarar alla produkter med det produktnamn som angivits i kolumn 1, medan läkemedels- och behandlingskostnaden motsvarar det preparat med störst försäljning.

Försäljningssiffrorna avser endast förskrivning med periodtyp rullande 12 (juni 2012 till maj 2013). En översikt av samtliga preparat finns i bilaga 2.

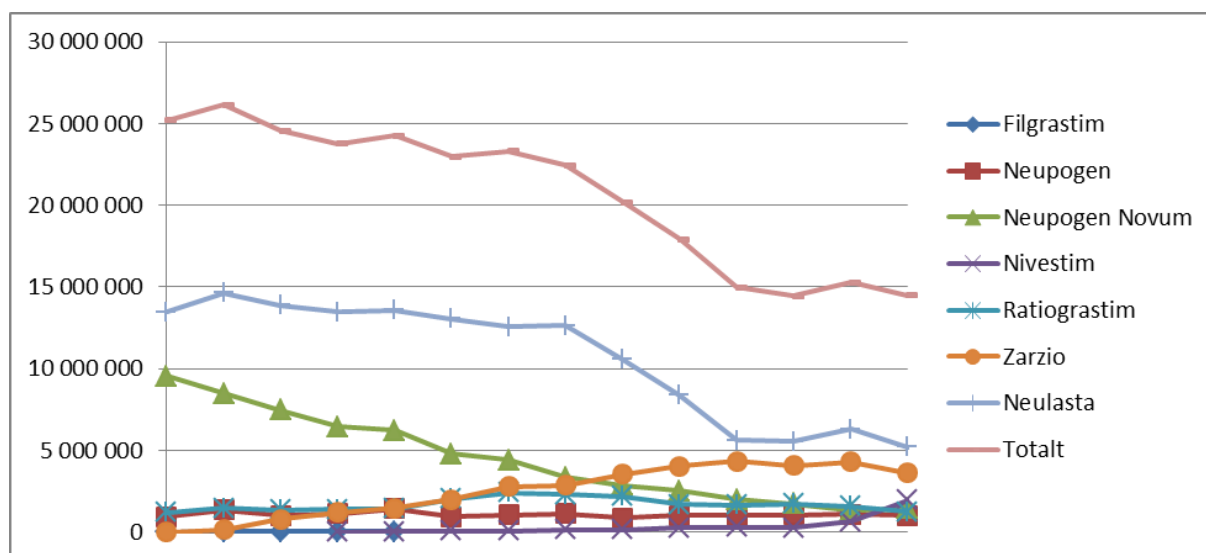
²¹ 15 § lagen (2002:160) samt prop. 2001/02:63

Prispress på landstingsnivå

Den totala läkemedelskostnaden för behandling med G-CSF-preparat var 190 miljoner kronor år 2010. År 2012 minskade den totala kostnaden till cirka 120 miljoner kronor. Omkring 53 miljoner kronor (44 procent av den totala kostnaden) var inom slutenvården²². Dessutom ser användningen i Sverige (mätt i DDD) ut att minska något i öppenvården samtidigt som den ser ut att öka något i slutenvården.

Neulasta (pegfilgrastim), tätt följt av Zarzio (filgrastim), dominerar den totala försäljningen och användningen både inom öppen- och slutenvården (total läkemedelskostnad på drygt 46 respektive 41 miljoner kronor AUP år 2012).

Sett över tid (total AUP förskrivning i öppenvården från kvartal 1, 2010 till kvartal 2, 2013), minskar den totala kostnaden för pegfilgrastim (Neulasta) och de dyrare filgrastimpreparaten Neupogen och Neupogen Novum, medan den billigaste produkten Zarzio har ökat (se figur 1 nedan).



Figur 1²³. Försäljning (AUP) över tid i öppenvården (från kvartal 1 2010 till kvartal 2 2013)

Sammanfattningsvis har den totala omsättningen för G-CSF-preparat sjunkit i snabb takt medan de billigare alternativen används i allt större utsträckning. Priserna i slutenvården är dessutom betydligt lägre än priserna i förmånssystemet.

Ytterligare prissänkning skulle medföra små besparingar i öppenvården

Prissänkningar av de dyrare alternativen Neulasta och Neupogen till samma nivå som Zarzio (vid jämförelse mot 11 dagars behandling) skulle medföra att den totala läkemedelskostnaden i öppenvården minskade med cirka 7 miljoner kronor. Neulastas självvalda prissänkning i juni 2012 resulterade i en liknande minskning.

²² Landstingen har under de senare åren gått över till att redovisa avtalspriser i Concise (Apoteket Service AB). Detta har skett vid olika tidpunkter för olika landsting vilket innebär att omsättningen i slutenvården ser ut att sjunka i snabbare takt än vad som är fallet i verkligheten. Siffrorna för slutenvården ska därför tolkas med försiktighet.

²³ Tevagrastim tillhandahålls inte men finns i förmånssystemet och Granocyt säljer knappt.

Sett från ett samhällsperspektiv (inkludering av produktionsbortfall, transport- och administreringskostnader för de patienter som injicerar på sjukhus med filgrastim) kostar Neupogen och Zarzio mer än Neulasta (2 300 respektive 1 000 kronor mer än Neulasta) vid 11 dagars behandling (se tabell 1).

Det som haft störst betydelse för hur totalkostnaden av G-CSF-preparat utvecklats de senaste åren bedömer TLV vara följande:

- Andelen patienter som nyinsätts i förhållande till det totala antalet patienter som behandlas är hög. Behandlingstiden för flertalet patienter (de som får G-CSF i samband med kemoterapi) är kort. Enskilda patienter slipper byta behandling när landstingen väljer det billigaste preparatet vilket skapar en dynamisk marknad.
- Läkemedlen används i stor utsträckning i slutenvården (ca 44 procent år 2012) vilket möjliggör en mer dramatisk prispress än vad som hade varit fallet om preparaten endast hade använts i öppenvården. Företagen kan erbjuda lägre priser på landstingnivå utan risk för parallelexport.
- Landstingen har inte bara varit priskänsliga inom biosimilargruppen filgrastim och valt andra preparat än Neupogen, utan också i många fall valt filgrastim istället för Neulasta. Detta kan vara en av anledningarna till en att Neulasta prissänktes i juni 2012.

TLV bedömer att följande har betydelse för hur området kommer att utvecklas:

- Priset på och användningen av Neulasta. Neulasta står idag för halva terapiområdets omsättning (ca 40 procent av den totala försäljningsvolymen i öppenvården).
- Att man även vid behandling av patienter med lägre risk för FN är priskänslig.
- Vilka patienter som behandlas, främst vilken risk för neutropeni och FN de patienter som behandlas har och vilken behandlingsregim som används.

Sammantaget bedömer TLV att det saknas anledning att ifrågasätta att användningen av G-CSF-preparat i dagsläget i huvudsak är kostnadseffektiv. Översynen och jämförelsen är baserad på priser som gäller i öppenvården. Det framstår inte som motiverat att vidta ytterligare åtgärder. TLV avskriver ärendet från vidare handläggning.

Underlag i utredningen

- Läkemedelsverkets behandlingsriktlinje: G-CSF, GM-CSF och erythropoietin inom hematologi och onkologi (2007)²⁴
- Nationella och lokala vårdprogram samt produktresuméer
- Socialstyrelsens läkemedelsstatistik och försäljningsdata från Concise (Apotekens Service AB)

Därutöver har projektgruppen tagit del av metaanalyser, internationella riktlinjer och kliniska studier.

- NICE: Clinical Guideline: *Prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients: evidence review* (2012)²⁵

²⁴<http://www.lakemedelsverket.se/upload/halsoochsjukvard/behandlingsrekommendationer/hematologionkologi.pdf>

- Aapro MS, et al. *Position Paper, 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; 47:8-32.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors*. 2011; 1-5-2010.
- Holmes FA, et al. *Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer*. J Clin Oncol 2002;20: 727–31.
- Green MD, et al. *A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy*. Ann Oncol 2003;14: 29–35.
- Cooper KL, et al. *Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis* BMC Cancer 2011; 11:404
- Aapro MS et al. *Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now?* Support Care Cancer. 2010; 18(5): 529–541.
- Pinto L, et al. *Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Curr Med Res Opin 2007; 23:2283–95.
- Siena S, et al. *A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer*. Oncology Reports 2003;10:715-724.
- Kuderer N, et al. *Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review*. J Clin Oncol, 2007; 25:3158-6731.

Några definitioner och förklaringar

ANC: neutrofilantalet mäts i ANC, absolute neutrophil count

Mild neutropeni (grad 3): ANC < 1 × 10⁹/L

Moderat neutropeni (grad 4): ANC < 0,5 × 10⁹/L.

Svår neutropeni: ANC < 0,2 · 10⁹/L

Febril neutropeni (FN): feber (minst 38 grader) eller kliniska tecken på sepsis och moderat neutropeni, alternativt mild neutropeni som bedöms utvecklas till moderat neutropeni inom 48 timmar. (I studierna där pegfilgrastim och filgrastim jämfördes räknades feber som mer än 38,2 grader. I Green räknades också 38,2 grader som feber.)

Följande externa experter har anlitats:

Roger Henriksson (professor i experimentell onkologi), Anders Fasth (professor i pediatrik immunologi) och Martin Höglund (docent i hematologi).

Projektgrupp på TLV:

Ida Nordholm (jurist), Katarina Ericson (hälsoekonom) och Anja Wikström (medicinsk utredare och projektledare).

²⁵ Samt även det underliggande materialet från NCCC, National Collaborating Centre for Cancer: Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (2012), Evidence review, search strategies, health economics evidence review and health economics plan.

Bilaga 1. Effektjämförelse pegfilgrastim vs. filgrastim avseende febril neutropeni och varaktighet av neutropeni

Studie	Neutropeni, grad 4 (dagar)		Febril Neutropeni (FN)			
	Pegfilgrastim	Filgrastim	cykler	Pegfilgrastim % (n/N)	Filgrastim % (n/N)	RR [95% CI]
Holmes, -02, Fas III Bröstcancer	1,73 (cykel 1)	1,76 (cykel 1)	4 cykler	9,4 (14/149)	18,4 (27/147)	0,65 [0,31, 1,35]
Green, -03, Fas III Bröstcancer	1,8 (alla cykler)	1,6 (alla cykler)	4 cykler	13 (10/77)	20 (15/75)	0,51 [0,28, 0,94]
Holmes ²⁶ , -02, Fas II, Bröstcancer	1,3	1,6	>= 1 cykel	10,9 (5/46)	8 (2/25)	1,36 [0,28, 6,5]
Grigg ²⁷ , -02, Fas II, NHL	-	-	4 cykler	0 (0/14)	7,7 (1/13)	0,31 [0,01, 7,02]
Vose ²⁸ , -02, Fas II, NHL (och HL)	2,8	2,4	cykel 1 & 2	20,7 (6/29)	19,4 (6/31)	1,07 [0,39, 2,94]

A) 100 ug/kg pegfilgrastim dag 2, B) 6 mg pegfilgrastim dag 2, C) 5 ug/kg och dag filgrastim från dag 2,

* =median

²⁶ Holmes FA, et al. *Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer.* Ann Oncol 2002;13:903–9.

²⁷ Grigg A, et al. *Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non- Hodgkin's lymphoma.* Leuk Lymphoma 2003;44:1503–8

²⁸ Vose JM, et al. *Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma.* J Clin Oncol 2003;21:514–9

Bilaga 2. Försäljning och pris i öppenvården

Produktnamn	Företag	NPL pack-id	AUP	DDD	Läkemedelskostnad* (11 dagar)	Behandlingskostnad* (11 dagar)	Läkemedelskostnad* (6 dagar)	Behandlingskostnad* (6 dagar)
Granocyte®	Sanofi-Aventis AB	19930618100091	654 318	609	8 886	12 186	4 696	6 496
Neulasta®	Abacus Medicine A/S	20110922100017	161 517	320	9 510	9 510	9 510	9 510
	Amgen AB	20020822100164	0	0	9 515	9 515	9 515	9 515
		20051102100017	0	0	9 515	9 515	9 515	9 515
		20090417100060	5 109 287	10 740	9 515	9 515	9 515	9 515
Cross Pharma AB		20080317100178	798 162	1 580	9 513	9 513	9 513	9 513
		20120904100072	0	0	9 512	9 512	9 512	9 512
Medartuum AB		20070712100118	2 053 413	4 140	9 514	9 514	9 514	9 514
		20091012100271	0	0	9 514	9 514	9 514	9 514
Northern Medical Group		20120711100227	361 266	760	9 507	9 507	9 507	9 507
Omnia Läkemedel AB		20070329100273	0	0	12 625	12 625	12 625	12 625
		20100903100037	1 628 845	3 340	9 511	9 511	9 511	9 511
Orifarm AB		20100331101231	256 338	480	9 513	9 513	9 513	9 513
		20111104100023	19 024	40	9 512	9 512	9 512	9 512
Paranova Läkemedel AB		20110620100920	4 125 076	8 600	9 514	9 514	9 514	9 514
	Pharmachim AB	20100920100362	0	0	9 603	9 603	9 603	9 603
		20111018100812	8 933 845	18 140	9 603	9 603	9 603	9 603
Neupogen Novum	2care4 Aps	20120328100375	1 111 590	987	10 633	13 933	5 630	7 430
		20120328100382	440 760	412	16 161	19 461	8 615	10 415
Orifarm AB		20110823100031	53 174	47	10 635	13 935	5 632	7 432
		20110823100048	1 464 570	1 300	10 635	13 935	5 632	7 432
		20110823100055	0	0	16 165	19 465	8 617	10 417
		20110823100062	58 008	51	10 635	13 935	5 632	7 432

		20110823100079	573 014	535	16 165	19 465	8 617	10 417
Neupogen®	Amgen AB	19910101100227	0	0	14 838	18 138	7 893	9 693
		19910101100234	4 082 035	4 470	8 619	11 919	4 554	6 354
		19960101100253	0	0	10 285	13 585	5 224	7 024
		19960101100260	0	0	15 868	19 168	8 209	10 009
		19960401100151	0	0	9 873	13 173	5 224	7 024
		19960401100168	0	0	15 417	18 717	8 209	10 009
Neupogen® Novum	Amgen AB	20010629100696	0	0	11 050	14 350	5 632	7 432
		20010629100702	2 484 933	2 205	10 636	13 936	5 632	7 432
		20010629100719	852 310	796	16 165	19 465	8 617	10 417
		20010629100726	0	0	16 632	19 932	8 617	10 417
Nivestim	Hospira Nordic AB	20090629101251	397 079	467	3 200	6 500	1 656	3 456
		20090629101305	1 696 637	3 035	5 265	8 565	2 760	4 560
		20090629101336	394 009	816	7 284	10 584	3 840	5 640
Ratiograstim	Teva Sweden AB	20080402100113	366 560	482	7 194	10 494	3 572	5 372
		20080402100137	3 776 188	5 701	6 235	9 535	3 279	5 079
		20080402100151	161 852	214	11 407	14 707	5 825	7 625
		20080402100168	2 108 685	3 322	9 563	12 863	5 059	6 859
Tevagrastim	Teva Sweden AB	20080402100205	0	0	6 233	9 533	3 278	5 078
		20080402100243	0	0	9 561	12 861	5 058	6 858
Zarzio	Medartuum AB	20110706100110	3 943 593	7 074	5 262	8 562	2 759	4 559
		20110706100127	1 327 322	2 751	7 282	10 582	3 839	5 639
	Orifarm AB	20121012101067	198 536	356	5 262	8 562	2 759	4 559
		20130128100109	39 720	82	7 282	10 582	3 839	5 639
	Sandoz A/S	20080116101604	4 655 402	8 340	5 265	8 565	2 760	4 560
		20080116101642	6 590 570	13 651	7 284	10 584	3 840	5 640

*Läkemedlets enhetspris är beräknad utifrån AUP per styck (injektion). Om vi skulle räkna på antal förpackningar som förbrukas (och därmed inkludera kassation), eller AUP per mg, skulle priserna skilja sig mer mellan produkterna men mindre mellan antal dagar. Att räkna med AUP per styck är något som både framgått i två av företagens inkomna material (TEVA [ratiograstim] och Amgen [Neulasta]) samt i hälsoekonomiska beräkningar på GCSF-preparat från SMC (Scottish Medicines Consortium).

Försäljningsciffrorna avser endast förskrivning med periodtyp rullande 12 (juni 2012 till maj 2013)