

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2022074425 (LMST)
Sagsnr. 2022074426 (MTN)
Den 14. oktober 2022

Medicintilskudsnettets indstilling – Ogluo

Tetris Pharma B.V. har den 28. juli 2022 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Ogluo.

Ogluo fik markedsføringstilladelse den 11. februar 2022.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 19. september 2022, hvor Tetris Pharma B.V. havde foretræde.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Ogluo,
injektionsvæske, opløsning, med indhold af glucagon i styrkerne 0,5 mg og 1 mg
(herefter Ogluo)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Godkendt indikation og udlevering

Ogluo er godkendt til behandling af svær hypoglykæmi hos voksne, unge og børn fra 2 år med diabetes mellitus.¹

Ogluo forventes markedsført i Danmark fra oktober-december 2022.

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Voksne, unge og børn fra 6 år

Den anbefalede dosis er 1 mg indgivet ved subkutan injektion.

Pædiatrisk population (≥ 2 < 6 år)

- Den anbefalede dosis hos pædiatriske patienter, der vejer mindre end 25 kg, er 0,5 mg indgivet subkutan.
- Den anbefalede dosis hos pædiatriske patienter, der vejer 25 kg eller derover, er 1 mg indgivet subkutan.

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen for *Hypoglykæmi, akut behandling*² og *Hypoglykæmi ved diabetes mellitus*³, at patienten oftest mærker symptomerne og korrigerer blodsukkerniveauet med indtag af hurtigt absorberbare kulhydrater. Hvis peroral behandling ikke er mulig, kan personens nærmeste pårørende eller sundhedspersonale indsprøjte glucagon 1 mg intramuskulært. Sundhedspersonale kan indgive 10-20 g glukose intravenøst hos bevidsthedspåvirkede patienter. Hos børn gives der 0,5-1,0 g/kg kropsvægt.

Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

Det fremgår af DESs behandlingsvejledning *Type 1 Diabetes*⁴ (2019), at ved akut behandling af svær hypoglykæmi behandles en vågen/halvvågen patient med evne til at synke med hurtigtvirkende kulhydrater. Hvis patienten ikke retter sig, behandles der som for svært bevidsthedspåvirket patient. Behandlingen herfor er 50-100 ml 10-20% glukose (= 10-20 g glukose) eller eventuelt isoton glukose intravenøst i en stor underarmsvene. Alternativt 1 mg glucagon intramuskulært, såfremt intravenøs adgang ikke kan etableres. Dette virker ikke hos patienter med sparsomme hepatiske glykogendepoter, som for eksempel hos alkoholikere eller efter ekstrem sportsudøvelse. Hvis patienten retter sig gives langsomt resorberbart kulhydrat peroralt. Retter patienten sig ikke fortsættes med infusion af 10% glukose.

Studier af Ogluo

XSGP-301/03⁵

To ens non-inferioritet, multicenter, randomiserede, kontrollerede, enkeltblindede, 2-vejs-overkrydsnings fase III studier, der undersøgte effekten på induceret hypoglykæmi af glucagon 1 mg i præfyldt injektionspen med et *glucagon emergency kit* (GEK) 1 mg administreret subkutant til voksne patienter med type 1-diabetes (samlet patientgruppe = 161). Patienterne blev efter natlig faste behandlet med kontinuerligt insulindrop og bolus insulin for at inducere hypoglykæmi med en mål p-glukose på <50 mg/dL (2,9 mmol/L). Herefter blev de behandlet med et af de to glucagon præparater. Efter 7-28 dages udvaskning blev behandlingen gentaget med det andet glucagon præparat.

For det primære endepunkt, andelen af patienter, som opnåede en nærmere defineret effekt på p-glukose 30 minutter efter behandling med glucagon, sås ingen signifikant forskel mellem præfyldt injektionspen og GEK (97,4% versus 100%)

For de sekundære endepunkter, der var gennemsnitlig tid til opnåelse af det primære endepunkt, sås en forskel på [REDACTED]

XSGP-304⁶

Et non-inferioritet, multicenter, randomiseret, aktivt kontrolleret, enkeltblindet, 2-vejs-overkrydsnings fase III studie, der undersøgte effekten af glucagon 1 mg i præfyldt injektionspen med *Hypokit* (HK) 1 mg til voksne patienter med type 1-diabetes (samlet patientgruppe = 132). Patienterne blev efter natlig fase behandlet med kontinuerligt insulindrop og bolus insulin for at inducere hypoglykæmi med en mål p-glukose på <54 mg/dL (3,0 mmol/L). Herefter blev de behandlet med et af de to glucagon præparater. Efter 7-28 dages udvaskning blev behandlingen gentaget med det andet glucagon præparat.

For det primære endepunkt, andel af patienter, som opnåede en nærmere defineret effekt på p-glukose 30 minutter efter behandling med glucagon, sås ingen signifikant forskel mellem præfyldt injektionspen og HK (99,2% versus 100%)

XSGP302^{7,a}

Et ublindt, *single-arm*, sekventielt studie, der undersøgte effekten på induceret hypoglykæmi af glucagon i præfyldt injektionspen til pædiatriske patienter (2-17 år) med type 1-diabetes (samlet patientgruppe = 31).

For det primære endepunkt, der var stigning i gennemsnitlig p-glukose efter 30 minutter, sås øget p-glukose på over 3,0 mmol/L.

For det sekundære endepunkt, der var andelen af patienter med en stigning i p-glukose inden for 30 minutter, [REDACTED]

Human factor studier^{8,9}

Der er lavet flere studier, der har sammenlignet brugervenlighed af den præfyldte glucagoninjektionspen med de glucagonpræparater, som kræver manuel blanding af væske og pulver inden brug. Studierne omfatter både pårørende til diabetespatienter og mennesker uden kontakt til diabetikere, og viser, at den præfyldte injektionspen er nemmere og hurtigere at bruge og en større andel lykkedes med at administrere injektionen.

Pris og behandlingsalternativ

Behandlingsprisen for Ogluo er [REDACTED] kr. per dosis.

Behandlingsprisen for GlucaGen Hypokit, glucagon, pulver og solvens til injektion, opløsning (herefter GlucaGen), er 169,73 - 210,00 kr. per dosis.

I 2021 indløste 3.580 personer en recept på glucagon^b.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Ogluo ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi vurderer, at prisen for Ogluo ikke står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi. Det gælder, når vi stiller Ogluo overfor behandling med glucagon, pulver og solvens til injektion.

Vi anerkender, at Ogluo kan være nemmere at administrere i en akut opstået situation end behandlingsalternativet GlucaGen. Der foreligger dog ikke data, der viser, i hvor mange tilfælde af svær hypoglykæmi, hvor de pårørende ikke lykkedes med at administrere GlucaGen. Det er vores erfaring, at det i den kliniske praksis ikke er en stor udfordring. Vi forventer endvidere, at hyppigheden af svær hypoglykæmi vil blive mindre fremover end den tidligere har været i takt med øget brug af glukosesensorer hos både børn og voksne med type 1-diabetes.

Når vi stiller ovenstående overfor, at behandlingsprisen for Ogluo på [REDACTED] kr. er væsentligt højere end behandlingsprisen for GlucaGen på 169,73 - 210,00 kr., finder vi samlet set, at prisen for Ogluo ikke står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

^a Buckingham B, Sherr J, Wadwa P, Bethin K, Haller M et al. Ready-to-use liquid glucagon rescue pen – a phase 3 study of plasma glucose recovery in pediatric patients with type 1 diabetes (T1D). Abstract vedhæftet ansøgningen.

^b Data fra medstat.dk. Sidst opdateret 24. april 2022. Besøgt 26. september 2022. Tilgængelig fra: https://medstat.dk/da/viewDataTables/medicineAndMedicalGroups/%7B%22year%22:%5B%222021%22%22,%22region%22:%5B%220%22%22,%22gender%22:%5B%22A%22%22,%22ageGroup%22:%5B%22A%22%22,%22searchVariable%22:%5B%22people_count%22%22,%22errorMessages%22:%5B%22%22%22,%22atcCode%22:%5B%22H04AA01%22%22,%22sector%22:%5B%220%22%22%7D

Vi kan ikke identificere sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Ogluo opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt. For så vidt angår mindre børn, hvor Ogluo vil blive markedsført i en målrettet dosis, lægger vi vægt på, at de fleste børn i Danmark med type 1-diabetes har insulinpumpe og glukosesensor med hypoglykæmi alarm, og hvor svær hypoglykæmi derfor sjældent er en udfordring.

Afsluttende bemærkninger

Vi vurderer, at der vil være patienter, hvor Ogluo kan være en relevant behandling, for eksempel, hvor lægen vurderer, at de pårørende af forskellige årsager ikke kan administrere GlucaGen. Vi anbefaler Lægemiddelstyrelsen at bevilge enkelttilskud til disse patienter.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Ogluo. European Medicines Agency. Offentliggjort 26. februar 2021. Opdateret 11. juli 2022. Besøgt 14. oktober 2022. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogluo-epar-product-information_dk.pdf
- ² Hypoglykæmi, akut behandling. Lægehåndbogen. Opdateret 8. juli 2021. Besøgt 14. oktober 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/akut-og-foerstehjaelp/tilstande-og-sygdomme/endokrinologi/hypoglykaemi-akut-behandling/>
- ³ Hypoglykæmi ved diabetes mellitus. Lægehåndbogen. Opdateret 10. januar 2022. Besøgt 14. oktober 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/hypoglykaemi-ved-diabetes-mellitus/>
- ⁴ Type 1 Diabetes. Dansk Endokrinologisk Selskab. Opdateret 2019. Besøgt 14. oktober 2022. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-mellitus/type-1-diabetes-mellitus/>
- ⁵ Christiansen MP, Cummins M, Prestrelski S, Close NC, Nguyen A et al. Comparison of a ready-to-use liquid glucagon injection administered by autoinjector to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia: two randomized crossover non-inferiority studies. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Oct;9(1).
- ⁶ Assessment report for Ogluo, European Medicines Agency. Offentliggjort 26. februar 2021. Besøgt 23. august 2022. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogluo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ⁷ Buckingham B, Sherr J, Wadwa P, Bethin K, Haller M et al. Ready-to-use liquid glucagon rescue pen – a phase 3 study of plasma glucose recovery in pediatric patients with type 1 diabetes (T1D). 2018 Diabetes Technology Meeting Abstracts. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 Mar 1;13(2):293–409.
- ⁸ Valentine V, Newswanger B, Prestrelski S, Andre AD, Garibaldi M. Human Factors Usability and Validation Studies of a Glucagon Autoinjector in a Simulated Severe Hypoglycemia Rescue Situation. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Sep;21(9):522-530.
- ⁹ Bailey NC, Dimsits J, Hammer M, Kendall DM, Bailey TS. A Comparative Study of Dasiglucagon Ready-to-Use Autoinjector and Glucagon Emergency Kit During Rescue from Simulated Severe Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2022 Apr;24(4):231-240.