



Tetris Pharma B.V.

Att.: Mike Withe, Head of Europe - Commercial

Den 9. november 2022
Sagsnr. 2022074425

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Ogluo, 0,5 mg, får generelt tilskud
Ogluo, 1,0 mg, får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Ogluo, injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen, med indhold af glucagon i styrken 0,5 mg får generelt tilskud fra markedsføringstidspunktet.

Ogluo, injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen, med indhold af glucagon i styrken 1 mg får generelt klausuleret tilskud fra markedsføringstidspunktet til:

"Patienter med insulinbehandlet diabetes, hvor lægen vurderer, at glucagon til injektion med generelt tilskud ikke kan administreres succesfuldt"

Sagsfremstilling

I har den 28. juli 2022 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Ogluo, injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen, med indhold af glucagon i styrkerne 0,5 mg og 1 mg (herefter Ogluo).

I jeres hørings svar af den 24. oktober 2022 foreslår I, at Ogluo får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul^a:

- 1. Pædiatriske patienter (≥ 2 til 6 år, og/eller børn, der vejer mindre end 25 kg) med type 1-diabetes, som har behov for den lavere dosis på 0,5 mg glucagon ved akutoptået situationer.*
- 2. Voksne eller ældre børn (> 6 år eller mere end 25 kg) med type 1-diabetes, som har behov for en dosis på 1 mg glucagon, hvor den behandlende læge vurderer, at de pårørende/plejere eller lærere ikke er i stand til at administrere det aktuelt markedsførte glucagon korrekt på grund af behædighedsproblemer for at give en klinisk effektiv dosis i en nødsituation.*
- 3. Voksne eller ældre børn (> 6 år eller mere end 25 kg) med type 1-diabetes, som har behov for en dosis på 1 mg glucagon og anses for at have hypoglykæmi unawareness, der kræver hospitalsindlæggelse. Patienter med diabetes, som ofte ikke er i stand til at bemærke, hvornår de har lavt blod-sukker og har risiko for hypoglykæmi og/eller dem, som har risiko for gentagen alvorlig hypoglykæmi. Disse patienter kunne defineres, som havende mindst én hypoglykæmisk episode, som kræver indlæggelse i et hvilket som helst tidligere år.*

^a Lægemiddelstyrelsen har oversat klausulen til dansk, da den i hørings svaret var formuleret på engelsk. Lægemiddelstyrelsen har tilføjet nummerering i punkttopstillingen.

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Ogluo fik markedsføringstilladelse den 11. februar 2021 og forventes markedsført i Danmark fra oktober-december 2022. Ogluo er placeret i udleveringsgruppe B.

Godkendt indikation

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

Anbefalet dosis¹

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 behandling²* og *Hypoglykæmi ved diabetes mellitus³*, 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 Diabetes⁴* (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 subkutan til voksne patienter med type 1-diabetes (samtlet 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 og gennemsnitlig tid for klargøring af lægemidlet var resultatet henholdsvis [REDACTED]

*XSGP-304*⁶

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%).

For de sekundære endepunkter, der var gennemsnitlig tid til opnåelse af det primære endepunkt og gennemsnitlig tid for klargøring af lægemidlet var resultatet henholdsvis [REDACTED]

XSGP-302^{7,b}

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. Et studie viste, at 94% af uddannet plejepersonale lykkedes med at administrere injektionen sammenlignet med pulver og solvens til injektion, hvor kun 56% lykkedes hermed.

^b 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.

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 afhængig af pakningsstørrelse.

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

Sagsforløb

I har den 28. juli 2022 ansøgt om generelt tilskud til Ogluo.

Jeres ansøgning blev forelagt Medicintilskudsnet den 19. september 2022, hvor I havde foretræde. Nævnet anbefalede, at Ogluo ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 14. oktober 2022 udtaler nævnet:

"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.

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

^c Data fra medstat.dk. Sidst opdateret 24. april 2022. Besøgt 26. september 2022. Tilgængelig fra: https://medstat.dk/da/viewDataTables/medicineAndMedi-calGroups/%7B%22year%22:%5B%222021%22%2C%22region%22:%5B%220%22%2C%22gender%22:%5B%22A%22%2C%22ageGroup%22:%5B%22A%22%2C%22searchVariable%22:%5B%22people_count%22%2C%22errorMessages%22:%5B%22%22%2C%22atcCode%22:%5B%22H04AA01%22%2C%22sector%22:%5B%220%22%2C%22%22%22%7D

administrere GlucaGen. Vi anbefaler Lægemiddelstyrelsen at bevilge enkelttilskud til disse patienter.”

Vi har den 14. oktober 2022 partshørt jer over Medicintilskudsnettets indstilling.

I jeres høringsvar af den 24. oktober 2022 har I foreslået, at Ogluo får generelt klausuleret tilskud.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^d § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Ogluo i styrkerne 0,5 mg og 1,0 mg har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Ogluo er godkendt til behandling af svær hypoglykæmi hos voksne, unge og børn fra 2 år med diabetes mellitus, og at lægemidlets effekt er klinisk dokumenteret i effektstudierne XSGP-301/03⁵, XSPG-304⁶ og XSGP-302^{7,b}, der viste effekt på p-glukose.

Vi lægger endvidere vægt på, at det fremgår af Lægehåndbogen om *Hypoglykæmi², akut behandling* og *Hypoglykæmi³ ved diabetes mellitus* og DESs behandlingsvejledning *Type 1 Diabetes⁴* (2021), at patienter med svær hypoglykæmi kan behandles med glucagon intramuskulært.

^d Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2022/728>

Ogluo i styrken 0,5 mg

Vi finder, at prisen for Ogluo i styrken 0,5 mg på [REDACTED] kr. per dosis står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når vi stiller lægemidlet over for GlucaGen i styrken 1 mg. Ogluo i styrken 0,5 mg opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Ogluo i styrken 0,5 mg kan give en mere sikker dosering af denne potentielle livsreddende akutte behandling end GlucaGen, som kun findes i styrken 1 mg, hvor der inden administration skal ske opblanding med efterfølgende injicering af halvdelen af medicinen til mærket "0,5"¹⁰. Herudover lægger vi vægt på, at *human factor* studier^{8,9} har vist, at den præfyldte injektionspen er nemmere og hurtigere at bruge, og at 94% af det uddannede plejepersonale lykkedes med at administrere injektionen sammenlignet med pulver og solvens til injektion, hvor kun 56% lykkedes hermed⁹.

Det er vores vurdering, at patientgruppen, der bør behandles med Ogluo i styrken 0,5 mg, omfatter de samme patienter, som punkt 1 i klausulen angivet i høringsvaret af den 24. oktober 2022.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt tilskud til Ogluo i styrken 0,5 mg.

Ogluo i styrken 1,0 mg

Vi finder, at prisen for Ogluo i styrken 1,0 mg på [REDACTED] kr. per dosis står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af klausulen:

"Patienter med insulinbehandlet diabetes, hvor lægen vurderer, at glucagon til injektion med generelt tilskud ikke kan administreres succesfuldt"

Det er vores vurdering, at denne klausul omfatter de samme patienter, som punkt 2 i klausulen angivet i høringsvaret af den 24. oktober 2022. Ogluo i styrken 1,0 mg opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, når lægemidlet ordineres til disse patienter.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Medicintilskudsnet vurderer, at Ogluo kan være en relevant behandling for patienter, hvor lægen vurderer, at de pårørende af forskellige årsager ikke kan administrere GlucaGen samt at netnet anbefaler Lægemiddelstyrelsen at bevilge enkelttilskud til de pågældende patienter. For disse patienter og deres pårørende lægger vi vægt på, at behandling med Ogluo kan give en forenklet behandling af alvorlige hypoglykæmitilfælde uden for hospitalsmiljø, hvilket kan bidrage til en større frihed og sikkerhed for disse patienter med insulinbehandlet diabetes og deres pårørende. Vi lægger endvidere vægt på resultaterne fra *human factor* studierne^{8,9}, ligesom ved Ogluo i styrken 0,5 mg.

Vi finder, at prisen for Ogluo i styrken 1,0 mg ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af punkt 3 i klausulen i høringsvaret af den 24. oktober 2022. Det gælder, når vi stiller behandlingsprisen for Ogluo på [REDACTED] kr. over for behandlingsprisen for GlucaGen på 169,73 - 210,00 kr. afhængig af pakningsstørrelse. Ogluo i styrken 1,0 mg opfylder således ikke kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1,

stk. 2, nr. 2, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af punkt 3 i høringssvaret.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at der ikke nødvendigvis er vanskeligheder ved at administrere GlucaGen succesfuldt til de pågældende patienter. Vi vurderer, at for patienter, hvor de pårørende succesfuldt kan administrere GlucaGen, vil det, med henvisning til forskellen i behandlingspriserne, være den mest rationelle behandling. Vi bemærker, at der kan være patienter omfattet af punkt 3, som er omfattet af ovenstående tilskudsklausul, og som således vil være berettiget til tilskud til Ogluo i styrken 1,0 mg, såfremt GlucaGen ikke kan administreres succesfuldt.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Ogluo i styrken 1,0 mg til ovennævnte klausul.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen^d.

Revurdering

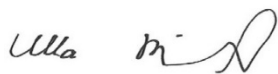
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Ogluo bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Ogluo. European Medicines Agency. Offentliggjort 26. februar 2021. Opdateret 20. oktober 2022. Besøgt 8. november 2022. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ogluo-epar-product-information_da.pdf

² Hypoglykæmi, akut behandling. Lægehåndbogen. Opdateret 8. juli 2021. Besøgt 8. november 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 8. november 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 8. november 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.

¹⁰ Indlægsseddel: Information til brugeren. GlucaGen® HypoKit 1 mg. Novo Nordisk. Revideret maj 2021. Tilgængelig fra: <https://xnet.dkma.dk/indlaegssedel/PdfFileServlet?formulationid=1323&lang=da>