

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ngenla (somatrogon)

Utvärderad indikation

Ngenla är avsett för behandling av barn och ungdomar från 3 års ålder med tillväxtstörningar på grund av otillräcklig insöndring av tillväxthormon.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Ngenla
Aktiv substans	somatrogon
ATC-kod	H01AC08
Beredningsform	Lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Pfizer
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-11-05
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Pedriatisk tillväxthormonbrist (pGHD)
Relevant jämförelsealternativ	Omnitrope (somatropin)
Antal patienter i Sverige	Enligt Socialstyrelsens Statistikdatabas för läkemedel behandlades år 2021 cirka 1 900 barn i åldrarna 0–17 år för tillväxthormonbrist
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] (AUP) år 2024
Terapiområdets omsättning per år	170 miljoner kronor (AUP) de senaste 12 månaderna (ATC-kod H01AC01 somatropin)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ngenla	24 mg	Förfylld injektionspenna, 1 st	1 573,74	1 651,46
Ngenla	60 mg	Förfylld injektionspenna, 1 st	4 038,74	4 165,76

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Anna Eriksson (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1229/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: Bifall

- Brist på tillväxthormon (Growth Hormon Deficiency, GHD) är den vanligaste hypofyshormonbristen. Pediatrisk tillväxthormonbrist (pGHD) kan medföra uttalade fysiska, psykologiska och känslomässiga konsekvenser som kan påverka individen under uppväxten och sedan under hela vuxenlivet.
- Ngenla (somatrogon) är avsett för behandling av barn och ungdomar från tre års ålder med tillväxtstörningar på grund av otillräcklig insöndring av tillväxthormon.
- Somatrogon binder till GH-receptorn och initierar en signaltransduktionskaskad, som leder till metaboliska förändringar och en ökad tillväxthastighet hos pediatriska patienter med GHD.
- TLV bedömer att Omnitrope (somatropin) är relevant jämförelsealternativ till Ngenla.
- Kliniska studier har visat att somatrogon (Ngenla) inte är sämre än (non-inferior) somatropin avseende längdtillväxt vid behandling av prepubertala barn med brist på insöndring av tillväxthormon. TLV bedömer att somatrogon har jämförbar effekt med somatropin (Omnitrope) avseende längdtillväxt.
- Ansökt pris för Ngenla är 1 651,46 kronor (AUP) för en förfylld injektionspenna om 24 mg och 4 165,76 kronor (AUP) för en förfylld injektionspenna om 60 mg.
- Mot bakgrund av att Ngenla bedöms ha jämförbar effekt jämfört med Omnitrope (somatropin) utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per patient och vecka för Ngenla 24 mg och Ngenla 60 mg är i nivå med kostnaden för Omnitrope i motsvarande styrkor.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Ngenla är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Tillväxtstörningar hos barn och ungdomar	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.2.1	Indikation.....	1
1.2.2	Verkningsmekanism.....	1
1.2.3	Dosering/administrering	1
1.3	Behandling	2
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
1.3.2	Jämförelsealternativ	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
1.4.1	Kliniska studier	3
2	Hälsoekonomi	8
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	8
2.1.1	Dosering	8
2.1.2	Kostnader för läkemedlet	8
2.2	TLV:s kostnadsjämförelse	9
2.3	Budgetpåverkan.....	10
2.4	Samlad bedömning av resultaten	10
3	Subvention och prisnivåer i andra länder	11
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	11
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	11
4	Regler och praxis	12
4.1	Den etiska plattformen	12
4.2	Författningstext m.m.	12
5	Sammanvägning	12
6	Referenser	13
	Bilagor	14
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	14

1 Medicinskt underlag

1.1 Tillväxtstörningar hos barn och ungdomar

Tillväxthormon är ett protein som bildas i och frisätts från hypofysen och stimulerar fysisk tillväxt. Normalt är frisättningen av tillväxthormon hög hos nyfödda, minskar till måttliga nivåer vid fyraårsåldern och till ännu lägre nivåer efter puberteten. Pediatrik tillväxthormonbrist (growth hormone deficiency, pGHD) kan medföra uttalade fysiska, psykologiska och känslomässiga konsekvenser som kan påverka individen under uppväxten och sedan under hela vuxenlivet.

Spektrumet av tillväxtstörningar är mångsidigt och har flera olika orsaker. Dessa kan översiktligt sammanfattas i några breda kategorier utifrån medfödda, förvärvade eller idiopatiska (det vill säga utan känd förklaring) orsaker. Otillräcklig frisättning av endogent tillväxthormon (GHD) kan vara ärftligt, till exempel mutationer i genen för tillväxthormon, eller för någon av de reglerande receptorerna, eller uppkomma till följd av ett trauma, tumörer eller strålbehandling.

Sedan mitten av 1980-talet finns rekombinant tillväxthormon tillgängligt under namnet somatropin. Somatropin används för behandling av barn med olika former av tillväxtstörningar, och för substitutionsbehandling hos vuxna med uttalad brist på hormonet. I Sverige behandlades år 2021 knappt 2 000 barn i åldrarna 1-17 år för tillväxthormonbrist [1].

1.2 Läkemedlet

Ngenla ett rekombinant framställt läkemedel som innehåller den aktiva substansen somatrogen, en modifierad form av humant tillväxthormon. Naturligt humant tillväxthormon behövs för att ben och muskler ska kunna växa och hjälper även fett- och muskelvävnaderna att utvecklas i rätt mängder.

Läkemedlet fick marknadsgodkännande den 14 februari 2022 i en central procedur. EMA beviljade Ngenla sär-läkemedelstatus 2013.

1.2.1 Indikation

Ngenla är avsett för behandling av barn och ungdomar från 3 års ålder med tillväxtstörningar på grund av otillräcklig insöndring av tillväxthormon.

1.2.2 Verkningsmekanism

Somatrogen binder till tillväxthormonreceptorn (GH-receptorn) vilket leder till förändringar i tillväxt och ämnesomsättning. Somatrogen ger, genom en ökning av insulinlik tillväxtfaktor-1 (IGF-1), upphov till en ökad tillväxt.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 0,66 mg per kg kroppsvikt och Ngenla administreras via subkutan injektion en gång i veckan, på samma dag varje vecka, när som helst under dagen. Varje förfylld injektionspenna går att ställa in så att den ger den dos som ansvarig läkare har ordinerat. Dosen kan avrundas uppåt eller nedåt utifrån läkarens expertkunskap om den enskilda patientens behov. Om högre doser än 30 mg behövs (dvs. kroppsvikt >45 kg) måste två injektioner administreras.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Svensk Förening för Pediatrik Endokrinologi och Diabetes utgår i sina behandlingsriktlinjer ifrån en helhetsbedömning av barnet. Vid avvikande längdposition eller tillväxttempo är klinisk undersökning och anamnes grundläggande. I bedömningen ingår värdering av psykomotorisk utveckling och beskrivning av fenotypen inklusive ansiktsdrag, kroppsproportioner, muskelmassa, subkutant fett liksom eventuella avvikelser i bindvävskvalitet inkluderande hår och naglar [2].

Vid pGHD anger riktlinjerna att bäst tillväxtsvar uppnås om behandlingen med tillväxthormon (GH) startas vid så låg ålder som möjligt. Målet med behandling mot pGHD är att normalisera tillväxt och metabolism innan pubertetsstart och att, utifrån genetiska förutsättningar, bibehålla normal pubertaltillväxthastighet till och med uppnådd vuxen längd. GH under 3 µg per liter vid testning tillsammans med andra fynd som stödjer diagnosen GHD, bör utgöra en absolut indikation för behandling. Standarddos i Sverige vid tillväxthormonbrist (GHD) är 0,033 mg/kg kroppsvikt, vilket kompenserat för upptag ligger nära eller något över den fysiologiska dygnsinsöndringen [2].

Vid full pubertet och avtagande tillväxthastighet tas ställning till om det är befogat med en ny utredning. Behandlingen sätts ut under 2–4 veckor i samband med detta. Om diagnoskriterier för allvarlig tillväxthormonbrist inte uppfylls ska behandlingen trappas ned och avslutas. En senare utredning kan avgöra om patienten uppfyller kriterier för tillväxthormonbrist hos vuxna.

1.3.2 Jämförelsealternativ

I Sverige finns idag sju subventionerade somatropinläkemedel inom läkemedelsförmånerna. Indikationerna skiljer sig åt något men samtliga är godkända för behandling av tillväxtstörning vid otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon (pGHD). Alla utom ett är godkänt för behandling av vuxna med uttalad tillväxthormonbrist.

TLV:s diskussion

Enligt behandlingsrekommendationerna ska tillväxthormon användas för behandling av pGHD. De idag förekommande tillväxthormonläkemedlen innehåller samtliga den aktiva substansen somatropin, och Ngenla (somatrogon) är enligt företaget tänkt att ersätta denna behandling.

TLV har i omprövningen av somatropin (dnr 1248/2012 underärende 3019/2013) bedömt att det, utifrån det samlade vetenskapliga underlaget, inte går att avgöra om något av de ingående läkemedlen är mer effektivt eller mindre säkert än något annat och att de olika produkterna därför är medicinskt likvärdiga.

TLV konstaterar att företaget anger Omnitrope som jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Omnitrope (somatropin) utgör relevant jämförelsealternativ till Ngenla. Detta eftersom Omnitrope används i svensk klinisk praxis, rekommenderas för samma användning som Ngenla och är den produkt inom läkemedelsförmånerna som har lägst kostnad.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Företaget har kommit in med två randomiserade studier som underlag för klinisk effekt av behandling med somatrogon. En öppen, kontrollerad klinisk multicenterfas III-studie (CP-4-006) följt av en oblindad förlängningsdel (open label extension, OLE) som utvärderade effekt av och säkerhet för somatrogon, jämfört med dagligt doserat somatropin, vid behandling av barn och ungdomar med GH-brist. Fas III-studien (C0311002) var en randomiserad, multicenter, öppen överkorsningsstudie som utformades för att jämföra behandlingsbördan av veckovis dosering av somatrogon med den vid daglig doserat somatropin hos barn med GHD.

För sammanställning av de kliniska studierna, se *Tabell 1*.

Tabell 1. Sammanfattning av de kliniska studierna.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
CP-4-006 med förlängningsdel (OLE, NCT02968004)	En fas III, öppen, randomiserad, multicenter, 12 månaders effekt- och säkerhetsstudie av veckovis somatrogon jämfört med daglig somatropin-behandling	Somatropin (Genotropin) 0,034 mg/kg/dag	N=224, prepubertala barn med tillväxthormonbrist	Veckovis administrering av somatrogon var inte sämre än dagligen administrerat somatropin avseende effektmåttet "tillväxthastighet"
	En pågående öppen enarmad förlängningsdel (OLE), efter den randomiserade fasen	Oavsett tidigare behandling, erhöles enbart somatrogon	N=212, prepubertala barn med tillväxthormonbrist	Varaktig förbättring, årlig tillväxthastighet, uppmättes under förlängningsdelen
C0311002 (NCT03831880)	En fas III, 1:1 randomiserad, multicenter, öppen överkorsningsstudie som utvärderar patientens uppfattning om behandlingsbördan, vid användning av veckovis doserat somatrogon versus dagligt doserat somatropin (Genotropin) hos barn med tillväxthormonbrist.	Somatropin (Genotropin)	N=87, prepubertala barn med tillväxthormonbrist	Behandlingsbördan var signifikant lägre (en minskning) för de patienter som följde schemat för veckovis administrerat somatrogon, jämfört med de som följde schemat för dagligen administrerat Genotropin

CP-4-006 och OLE

En fas III, öppen, randomiserad, multicenter, 12-månaders effekt- och säkerhetsstudie av veckovis administrerat somatrogon jämfört med daglig somatropin (Genotropin)-behandling, hos prepubertala barn med tillväxthormonbrist.

Metod

Studien var indelad i en 12-månaders randomiserad period (CP-4-006) som jämförde somatrogon 0,66 mg/kg/vecka med somatropin 0,034 mg/kg/dag, följt av en enarmad öppen förlängningsperiod (CP-4-006 OLE) då samtliga patienter fick somatrogon 0,66 mg/kg/vecka.

Huvudsakliga inklusionskriterier var bland annat; pre-pubertala barn i åldern ≥ 3 år och ännu inte 11 år för flickor eller ännu inte 12 år för pojkar, med antingen isolerad GHD eller GH-insufficiens som en del av multipel hypofyshormonbrist. Bekräftad diagnos av GHD genom två olika GH-provokationstester definierade som en maximal plasma-GH-nivå på ≤ 10 ng/ml. Huvudsakliga exklusionskriterier var bland annat tidigare cancer, strålbehandling eller kemoterapi.

Patienter som slutförde huvudstudien CP-4-006 fortsatte behandlingen med endast somatrogon i en enarmad LT-OLE-studie (CP-4-006 OLE), för att långsiktigt samla in ytterligare information om säkerhet och effekt.

Det primära målet var att visa att veckovis administrering av somatropin (Genotropin) inte är sämre än (non inferiority, definierat som $-1,8$ cm/år) daglig administrering av somatropin (Genotropin) vid 52 veckor (CP-4-006) samt över tid (CP-4-006-OLE) och det primära effektmåttet för båda studierna var årlig längdtillväxt.

Resultat

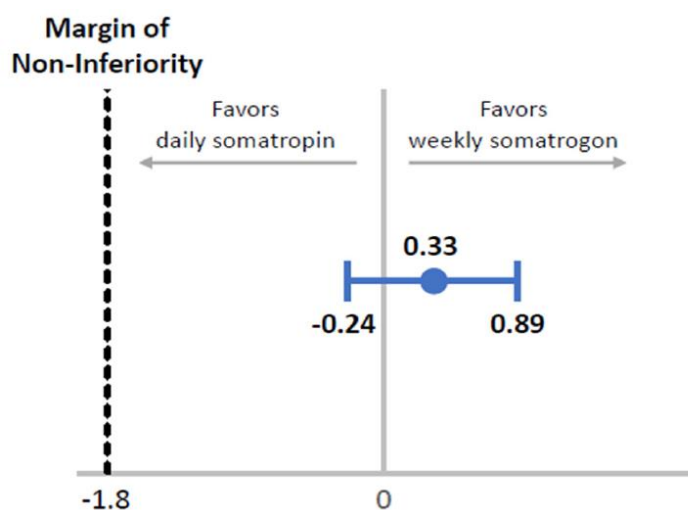
I CP-4-006 behandlades totalt 224 patienter, genomsnittsåldern för båda behandlingsgrupperna var 7,7 år (från 3 till 12 år) och 72 procent av patienterna var pojkar. Ungefär 68 procent av patienterna hade maximala GH-nivåer i plasma på ≤ 7 μ g/l och medellängden var under -2 standardavvikelse (standard deviation square, varians). Patienterna tilldelades slumpmässigt i förhållandet 1:1 och stratifierades baserat på GH-nivå, kronologisk ålder och region.

En somatrogondos på 0,66 mg/kg administrerad en gång i veckan var, baserat på längdtillväxten efter 12 månader, inte sämre än (non inferior) somatropin (Genotropin) administrerat en gång dagligen (se Tabell 2). Individuella studiedeltagares värden för längdtillväxt vid 12 månader var på liknande sätt fördelade runt medelvärdet i båda behandlingsgrupperna. Även om medelvärdet för längdtillväxt var numeriskt högre i somatrogongruppen, uppnåddes inte överlägsenhet (superiority) av veckovis somatrogon över dagligt somatropin (Genotropin, se **Tabell 2** [3] samt av företaget genererad figur 1). Somatrogon en gång i veckan gav också en ökning av SDS-värdena för IGF-1, från ett genomsnitt på -1,95 vid baslinjen till ett genomsnitt på 0,65 efter 12 månader.

Tabell 2. Effekten av somatrogon jämfört med somatropin hos pediatrika patienter med GH-brist månad 12.

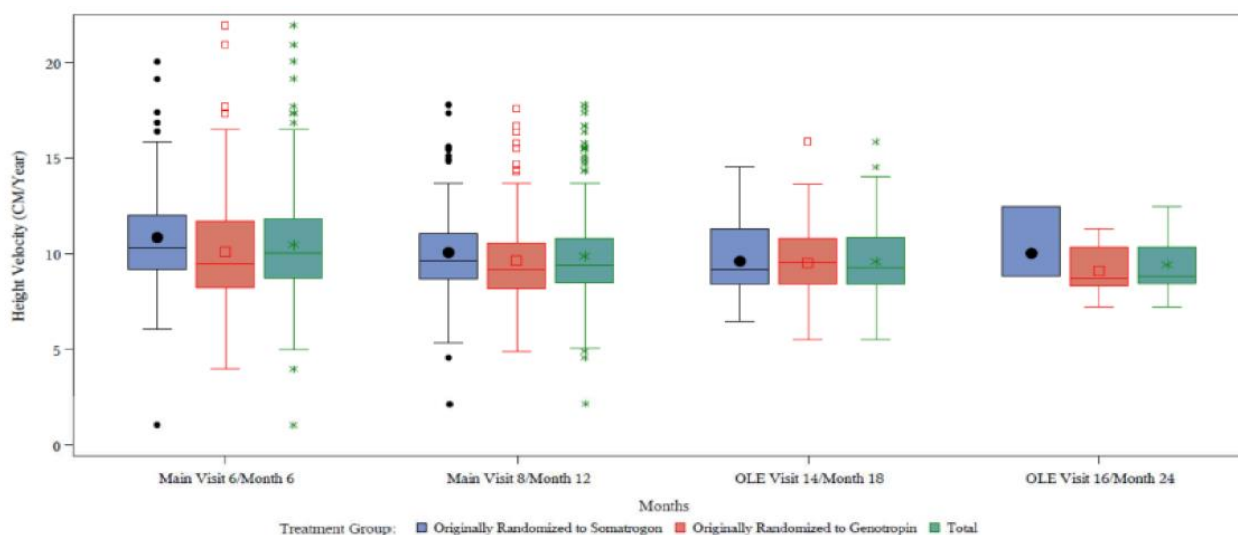
Behandlingsparameter	Behandlingsgrupp		Skillnad i minsta kvadratmedelvärde (95 % KI)
	Somatrogon (N=109)	Somatropin (N=115)	
	Estimerat minsta kvadratmedelvärde	Estimerat minsta kvadratmedelvärde	
Längdtillväxt (cm/år)	10,10	9,78	0,33 (-0,24, 0,89)
SDS för längd	-1,94	-1,99	0,05 (-0,006, 0,16)
Förändring av SDS för längd	0,92	0,87	0,05 (-0,06, 0,16)

Förkortningar: KI = konfidensintervall, GH-brist = tillväxthormonbrist, N = antal patienter som randomiserats och behandlats, SDS = standard deviation score, antal standardavvikelser som den uppmätta längden avviker från en ålders- och könsspecifik normallängd



Figur 1. Behandlingskillnad för tillväxthastighet vid 12 månader.

För de totalt 112 patienter, varav 104 patienter med ursprunglig somatrogonbehandling respektive 108 patienter med ursprunglig somatropin (Genotropin)-behandling, som fortsatte i OLE-studien fanns effektdata tillgängliga för 94 patienter vid månad 18 (6 månaders OLE) och 9 patienter vid månad 24 under OLE-perioden (12 månaders OLE). Ingen patient i CP-4-006 OLE hade ännu uppnått slutgiltig höjd. Årlig tillväxthastighet med somatrogonbehandling en gång i veckan förblev över baslinjen under OLE-perioden. Den årliga tillväxthastigheten för försökspersoner som bytte från somatropin till somatrogon i början av OLE-perioden överensstämde med försökspersoner som fick somatrogon under huvudstudien och under hela OLE-perioden (Figur 2 [3]).



	Main Visit 6/Month 6	Main Visit 8/Month 12	OLE Visit 14/Month 18	OLE Visit 16/Month 24
Treatment	N	N	N	N
Originally Randomized to Somatrogen	108	109	47	3
Originally Randomized to Somatropin	114	114	47	6
Total	222	223	94	9

Figur 2. OLE årlig tillväxthastighet (cm/år), huvudstudien genom OLE-period.

Co311002

Den andra fas III-studien (Co311002) var en randomiserad, multicenter, öppen överkorsningsstudie, utformad för att utvärdera behandlingsbördan för veckovisa injektioner med somatrogen kontra dagliga injektioner av somatropin (Genotropin), hos barn med tillväxthormonbrist.

Metod

Patienterna (n=87) randomiserades i ett 1:1-förhållande till en av två sekvenser; antingen tolv veckors daglig behandling med Genotropin följt av tolv veckors veckovis behandling med Somatrogen (n=43), eller tolv veckors veckovis behandling med somatrogen följt av tolv veckors daglig behandling med Genotropin (n=44). Total behandlingstid 24 veckor.

Då tillväxthormoninjektioner för den pediatrika populationen av deltagare med GHD ofta är en delad upplevelse mellan patient och vårdgivare, användes i denna studie ett dyadiskt tillvägagångssätt. Där patienten och vårdgivaren läser och svarar på frågor tillsammans, för mätning av kliniska resultatbedömningar (Dyad Clinical Outcome Assessment, DCOA) [4]. Behandlingsbördan, bedömd som skillnaden i medelvärde för total livsinterferenspoäng mellan det veckovisa och dagliga injektionsschemat, utvärderades med hjälp av Patient Life Interference Questionnaire, en del av DCOA, som en ePRO med hjälp av en surfplatta.

Huvudsakliga inklusionkriterier var barn i åldrarna 3 till 17 år med antingen isolerad GHD eller GH-insufficiens samt pågående behandling med somatropin (Genotropin Pen, Genotropin GoQuick Pen eller HumatroPen, eller Omnitrope Pen, endast USA) ≥ 3 månader och har varit kompatibla med en stabil dos (± 10 procent) i minst 3 månader före screening.

Resultat

Minsta kvadratmedelvärde av totalpoängen för total livsinterferens var lägre för somatrogoninjektionsschemat en gång i veckan än för det en gång dagliga somatropininjektionsschemat [3].

Alla poäng omvandlades från råpoäng till en 0 till 100-skala. Lägre poäng representerar mindre livsinterferens (bättre resultat). Medelskillnaden (somatrogon-somatropin) var -15,49 (95 % KI: -19,71, -11,27) (intervall 0–100). Skillnaden i genomsnittliga totala livsinterferenspoäng för somatrogon en gång i veckan under 12 veckor, jämfört med administrering av somatropin en gång dagligen i 12 veckor, var statistiskt signifikant ($p < 0,0001$) [3].

[-----

-----]

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna efter behandling med somatrogon är reaktioner vid injektionsstället (25,1 procent), huvudvärk (10,7 procent) och feber (10,2 procent). Reaktionerna vid injektionsstället inträffade huvudsakligen under de första sex behandlingsmånaderna, var lindriga och uppstod vanligen på injektionsdagen med en genomsnittlig duration på <1 dag.

Säkerhetsprofilen för somatrogon skiljer sig inte från vad som är känt sedan tidigare för somatropin. Detta innebär att samma kontraindikationer och varningar som gäller vid behandling av kortverkande tillväxthormon även gäller vid behandling med somatrogon.

TLV:s diskussion

Studierna CP-4-006 och OLE visar att veckovis administrerat somatrogon (Ngenla) påvisar inte sämre än (noninferiority) jämfört med dagligt administrerat somatropin (Genotropin), med avseende på effektmåttet tillväxthastighet. TLV har i en tidigare omprövning (dnr 1248/2012, underärende 3019/2013) bedömt att somatropin (där bland annat Genotropin och Omnitrope ingick) är medicinskt likvärdiga. TLV finner inte skäl att frångå denna bedömning. Studieresultaten är därför relevanta vid en bedömning av den relativa effekten mellan Ngenla och Omnitrope.

TLV:s bedömning: Kliniska studier har visat att somatrogon (Ngenla) inte är sämre än (non-inferior) somatropin avseende längdtillväxt vid behandling av prepubertala barn med brist på insöndring av tillväxthormon. TLV bedömer att somatrogon har jämförbar effekt med somatropin (Omnitrope) avseende längdtillväxt.

2 Hälsoekonomi

I Sverige finns idag sju subventionerade somatropinläkemedel. Indikationerna skiljer sig något åt något men samtliga är godkända för behandling av tillväxtstörning vid otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon (pGHD). Alla utom ett är godkänt för behandling av vuxna med uttalad tillväxthormonbrist. Somatropinläkemedlet Omnitrope har bedömts att utgöra det mest relevanta jämförelsealternativet till Ngenla.

Ansökt pris för Ngenla är 1 651,46 kronor (AUP) för en förfylld injektionspenna om 24 mg och 4 165,76 kronor (AUP) för en förfylld injektionspenna om 60 mg.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att Ngenla bedöms ha jämförbar effekt jämfört med Omnitrope utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Dosering

Ngenla

Ngenla ges som en subkutan injektion under huden en gång i veckan med hjälp av en förfylld injektionspenna. Den rekommenderade dosen är 0,66 mg per kg kroppsvikt en gång i veckan. Produkten kan användas flera gånger [6]. Den förfyllda injektionspennan förvaras i kylskåp i högst 28 dagar. Den förfyllda injektionspennan om 24 mg levererar doser från 0,2 mg till 12 mg i en enkeldos (injektion) i steg om 0,2 mg. Den förfyllda injektionspennan om 60 mg levererar doser från 0,5 mg till 30 mg i en enkeldos (injektion) i steg om 0,5 mg [7].

Omnitrope

Omnitrope ges som en subkutan injektion varje dag med hjälp av SurePal, ett injektionshjälpmedel som har utvecklats särskilt för att användas till Omnitrope injektionsvätska, lösning. Omnitrope i en cylinderampull är avsedd för flergångsbruk och förvaras i kylskåp i högst 28 dagar [7]. SurePal kan dosjusteras i steg om 0,1 mg. Omnitrope finns i tre olika styrkor. Omnitrope 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml samt 15 mg/1,5 ml.

Rekommenderad dos för Omnitrope är 0,025–0,035 mg per kg kroppsvikt och dygn eller 0,7–1,0 mg/m² kroppsytta och dygn. I behandlingsrekommendationerna från Svensk Förening för Pediatrik Endokrinologi och Diabetes rekommenderas en standarddos på 0,033 mg/kg kroppsvikt för somatropin.

2.1.2 Kostnader för läkemedlet

Ngenla

Ansökt pris för Ngenla är 1 651,46 kronor (AUP) för en förfylld injektionspenna om 24 mg och 4 165,76 kronor (AUP) för en förfylld injektionspenna om 60 mg. För en patient som väger 35 kg motsvarar detta en läkemedelskostnad på 1 589,53 kronor per vecka för Ngenla 24 mg respektive 1 603,82 kronor per vecka för Ngenla 60 mg.

Omnitrope

Fastställt pris för Omnitrope (injektionsvätska, lösning i cylinderampull) för en förpackning om fem enheter (motsvarande 7,5 ml) för styrkan 5 mg/1,5 ml är 4 915,07 kronor (AUP). Fastställt pris för Omnitrope (injektionsvätska, lösning i cylinderampull) för en förpackning om 5 enheter (motsvarande 7,5 ml) i styrkan 10 mg/1,5 ml är 9 918,52 kronor (AUP). TLV utgår från den rekommenderade standarddosen för somatropin som anges i behandlingsrekommendationerna från Svensk Förening för Pediatrisk Endokrinologi och Diabetes i sin kostnadsjämförelse. Läkemedelskostnaden per vecka för en patient som väger 35 kg och doserar 0,033 mg/kg/dag uppgår därmed till 1 589,53 kronor vid behandling med Omnitrope 5 mg respektive 1 603,82 kronor vid behandling med Omnitrope 10 mg.

2.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att Ngenla bedöms ha jämförbar effekt jämfört med Omnitrope, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

TLV anser att det finns osäkerheter i vilka patienter som kommer att använda vilken förpackning av Ngenla i svensk klinisk praxis.

Ngenla finns i två styrkor 24 mg och 60 mg. Av produktresumén för Ngenla framgår att den rekommenderade dosen är 0,66 mg per kg kroppsvikt. Baserat på att patienter som väger mer än 36,4 kg doserar över 24 mg i veckan, utgår TLV från att dessa i första hand kommer förskrivas Ngenla 60 mg och att patienter som väger 36,4 kg eller mindre, i första hand kommer att förskrivas Ngenla 24 mg.

Omnitrope finns i flera styrkor, 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml samt 15 mg/1,5 ml. Av produktresumén framgår att den rekommenderade dosen är 0,033 mg per kg kroppsvikt. TLV utgår från att patienter som väger mindre antas använda den lägsta styrkan och patienter som väger mer antas använda de högre styrkorna.

TLV antar att Ngenla 24 mg kommer att ersätta den lägsta styrkan, Omnitrope 5 mg/1,5 ml. TLV noterar att det saknas tydlig brytpunkt för förskrivning av de olika styrkorna av Omnitrope. TLV utgår från att den lägsta styrkan (5 mg/1,5 ml) förskrivs till patienter med lägre vikt och de högre styrkorna förskrivs till patienter med högre vikt (10 mg/1,5 ml och 15 mg/1,5 ml). Baserat på detta utgår TLV från att Ngenla 60 mg bör jämföras mot Omnitrope 10 mg/1,5 ml, eftersom den har lägst kostnad.

TLV:s kostnadsjämförelse utgår från att patient (35 kg) doserar 23,1 mg somatrogen i veckan baserad på rekommenderad dosering (0,66 mg/kg/vecka).

TLV:s kostnadsjämförelse utgår från att en patient (35 kg) doserar 1,155 mg somatropin per dag baserat på rekommenderad dosering som anges i behandlingsrekommendationerna (0,033 mg/kg/dag).

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Ngenla 24 mg är i nivå med veckokostnaden för Omnitrope 5 mg/1,5ml och att Ngenla 60 mg är i nivå med den för Omnitrope 10 mg/1,5 ml.

Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i Tabell 3.

Tabell 3. TLV:s kostnadsjämförelse, SEK.

Läkemedel	Styrka	Förpackningsstorlek	AUP per förpackning	Dosering	Läkemedelskostnad/vecka, 35 kg patient
Ngenla	24 mg	1 förfylld penna	1 651,46 kr	0,66 mg/kg/vecka	1 589,53 kr
	60 mg	1 förfylld penna	4 165,76 kr		1 603,82 kr
Omnitrope	5 mg/1,5 ml	5 enheter (7,5 ml)	4 915,07 kr	0,033 mg/kg/dag	1 589,53 kr
	10 mg/ 1,5 ml	5 enheter (7,5 ml)	9 918,52 kr		1 603,82 kr

TLV:s bedömning: TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per patient och vecka för Ngenla 24 mg och Ngenla 60 mg är i nivå med kostnaden för Omnitrope i motsvarande styrkor.

2.3 Budgetpåverkan

I Tabell 3 redovisas företagets uppskattning av antal patienter aktuella för behandling med Ngenla samt förväntad fullskalig försäljning baserat på en patient som väger 25 kg.

Tabell 3. Företagets uppskattning av antal patienter och förväntad försäljning, AUP.

	År 2022	År 2023	År 2024
Förväntat antal patienter (antal)	[-----]	[-----]	[-----]
Förväntad försäljning (miljoner kronor)	[-----]	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning av fullskalig försäljning kan vara underskattad med avseende på terapiområdets årliga omsättning (170 miljoner kronor AUP) för barn och ungdomar i åldern 3–18 år under de senaste 12 månaderna (ATC-kod H01AC01). Ngenla förväntas ta andelar av befintlig marknad.

2.4 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Ngenla och Omnitrope baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per vecka för Ngenla 24 mg och Ngenla 60 mg är i nivå med kostnaden för Omnitrope i motsvarande styrkor. Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Ngenla är rimlig.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den kanadeniska myndigheten CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency) utfärdade den 8 mars 2022 en rekommendation för Ngenla (somatrogon). Mot bakgrund av att effekten bedömdes vara jämförbar med övriga somatropin-läkemedel rekommenderas Ngenla med villkoret om att det ska ha förskrivits av en pediatrik endokrinolog och inte får kosta mer än det somatropin-läkemedel med lägst kostnad [8].

3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

TLV har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 4. Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.

Tabellen omfattas av sekretess

4 Regler och praxis

4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5 Sammanvägning

I Sverige finns idag sju subventionerade somatropinläkemedel. Indikationerna skiljer sig något åt något men samtliga är godkända för behandling av tillväxtstörning vid otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon (pGHD). Alla utom ett är godkänt för behandling av vuxna med uttalad tillväxthormonbrist.

TLV bedömer att Omnitrope (somatropin) är relevant jämförelsealternativ till Ngenla. Detta eftersom Omnitrope används i svensk klinisk praxis, rekommenderas för samma användning som Ngenla och är den somatropinprodukt inom läkemedelsförmånerna som har lägst kostnad.

Kliniska studier har visat att somatrogen (Ngenla) inte är sämre än (non-inferior) somatropin avseende längdtillväxt vid behandling av prepubertala barn med brist på insöndring av tillväxthormon. TLV bedömer att somatrogen har jämförbar effekt med somatropin (Omnitrope) avseende längdtillväxt.

Mot bakgrund av att Ngenla bedöms ha jämförbar effekt jämfört med Omnitrope utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per vecka för Ngenla 24 mg och Ngenla 60 mg är i nivå med kostnaden för Omnitrope i motsvarande styrkor.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per patient och vecka för Ngenla 24 mg uppgår till 1 589,53 kronor respektive 1 603,82 kronor för Ngenla 60 mg. Läkemedelskostnaden per patient och vecka för Omnitrope 5 mg/1,5 ml uppgår till 1 589,53 respektive 1 603,82 kronor för Omnitrope 10 mg/1,5 ml. Därmed är läkemedelskostnaden per patient och vecka för Ngenla i nivå med läkemedelskostnaden för Omnitrope.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Ngenla är rimlig och att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

6 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel," 2022. [Online]. Available: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx
- [2] S. f. f. p. e. o. diabetes, "Riktlinjer för utredning av barn med misstänkt rubbning i tillväxthormon – IGF – axeln samt rekommendationer kring behandling med humant tillväxthormon (GH)," 2020.
- [3] C. f. M. P. f. H. U. C. European Medicines Agency, "Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/005633/0000," 2021.
- [4] D. M. Turner-Bowker *et al.*, "Development and Psychometric Evaluation of the Life Interference Questionnaire for Growth Hormone Deficiency (LIQ-GHD) to Assess Growth Hormone Injection Burden in Children and Adults," (in eng), *Patient*, vol. 13, no. 3, pp. 289-306, Jun 2020, doi: 10.1007/s40271-019-00405-7.
- [5] [-----]
- [6] E. M. Agency, "Ngenla Produktresumé (SPC)," 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ngenla-epar-product-information_sv.pdf
- [7] E. M. Agency, "Omnitrope Produktresumé (SPC)," 2021. [Online]. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20140124000037&docType=6&scrollPosition=400>
- [8] C. s. D. a. H. T. Agency, "CADTH Reimbursement Recommendation Somatrogen (Ngenla)," *CADTH Canadian Journal of Health Technologies*, vol. 2, no. 3, p. 18, march 2022.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.