



Boehringer Ingelheim

Att.: Pia Høy Holmgaard, Market Access & Healthcare Affairs Manager

Den 15. august 2023
Sagsnr. 2023070303

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

Jardiance bevarer generelt tilskud

Afgørelse

Jardiance, filmovertukne tabletter, med indhold af empagliflozin i styrken 10 og 25 mg bevarer generelt tilskud efter indikationsudvidelsen ”*behandling af kronisk nyresygdom hos voksne*”.

Vi har i denne afgørelse alene forholdt os til indikationsudvidelsen.

Sagsfremstilling

I har den 30. juni 2023 på baggrund af ovenstående indikationsudvidelse ansøgt om fortsat generelt tilskud til Jardiance, filmovertrukne tabletter med indhold af empagliflozin i styrken 10 og 25 mg (herefter Jardiance).

Godkendt indikation

Jardiance 10 og 25 mg er godkendt til:

Type-2-diabetes mellitus

Behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type-2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion

- som monoterapi, når metformin betragtes som uhensigtsmæssigt på grund af intolerans
- som supplement til andre antidiabetika.^a

Hjertesvigt

Behandling af symptomatisk kronisk hjertesvigt hos voksne.^a

Kronisk nyresygdom

Behandling af kronisk nyresygdom hos voksne.^a

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Jardiance fik markedsføringstilladelse den 22. maj 2014. Indikationsudvidelsen ”Behandling af kroniske nyresygdom hos voksne” blev godkendt den 24. juli 2023 af Europa-Kommissionen.^a Jardiance er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis ved behandling af kronisk nyresygdom er 10 mg én gang dagligt.^a

Lægemedelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK

^a Produktresumé fra Europa-Kommissionen. Tilgængelig fra: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm> (Opdateret den 26. juli 2023).

Kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom defineres som en ændring i nyrenes struktur eller funktion af mere end 3 måneders varighed med betydning for personens helbred.¹

Kronisk nyresygdom klassificeres på baggrund af GFR, graden af albuminuri og den bagvedliggende årsag i det omfang den er kendt. En af de hyppigste årsager til kronisk nyresygdom er diabetes.²

Behandlingsmålet ved kronisk nyresygdom er at forsinke eller hindre yderligere tab af nyrefunktionen, samt at forhindre og behandle kardiovaskulær sygdom og komplikationerne til nedsat nyrefunktion.^{1,2,3}

Anbefalet behandling

Dansk Nefrologisk Selskab (DNS)

DNS anbefaler i sin vejledning *SGLT2-hæmning til behandling af kronisk nyresygdom uden diabetes*⁴ fra 2021, at de personer, der bør tilbydes behandling med SGLT-2 hæmmere, nøje opfylder in- og eksklusionskriterierne i de afgørende kliniske studier. DNS skriver, at SGLT-2-hæmmere kan tilbydes voksne personer (≥ 18 år) med kronisk nyresygdom samt albuminuri i maksimal tolereret renin-angiotensin-system (RAS) blokade. Specifikt drejer det sig om patienter med kronisk nyresygdom med estimeret glomerulære filtrationsrate (eGFR) 25-75 ml/min/1,73 m² og urin-albumin/kreatinin ratio (UACR) 200-5000 mg/g. Desuden kan SGLT-2-hæmmere tilbydes personer med kronisk nyresygdom og hjertesvigt, specifikt patienter med kronisk nyresygdom med eGFR 20-90 ml/min/1,73 m² og hjertesvigt (ejektionsfraktion <40%). I vejledningen skriver DNS, at konventionel progressionshæmmende behandling med RAS-blokade bør være opstartet/optitreret minimum 4 uger før tillæg af SGLT-2-hæmmere. Allerede opstartet og stabil RAS-blokade er en forudsætning for anbefalingen, da effekten af SGLT-2-hæmmere uden RAS-blokade ikke er undersøgt og derfor ikke kan vurderes. Hvis patienten ikke tåler RAS-blokade, vurderes dette ikke at være en hindring for at forsøge opstart af SGLT-2-hæmmere.

Det fremgår af behandlingsvejledningen, at DNS anbefaler dapagliflozin primært til behandling af non-diabetisk kronisk nyresygdom, samt at dapagliflozin og empagliflozin anbefales ligeværdigt til personer med hjertesvigt og nedsat nyrefunktion.

I DNSs behandlingsvejledning vedrørende *Diabetisk Nyresygdom ved Type 2 Diabetes*⁵ fra 2021 henvises til retningslinjen fra DES og DSAM vedrørende farmakologisk behandling af type-2 diabetes.

Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

DES og DSAM har samarbejdet om den fælles retningslinje *Farmakologisk behandling af type-2 diabetes*⁶ fra 2022.

Det fremgår af retningslinjen i afsnittene om *Farmakologisk behandling af albuminuri og nedsat nyrefunktion og Patienter med diabetes og nyresygdom*⁶ (inkluderende diabetisk nefropati og diabetisk nyresygdom), at der skal påbegyndes behandling med en angiotensin II receptorblokker (ARB) eller angiotensin converting enzyme (ACE-hæmmer) i maksimal tolereret dosis. Tillæg af SGLT-2-hæmmer bør gives ved diabetisk nefropati (makroalbuminuri uanset eGFR) eller ved diabetisk nyresygdom (mikroalbuminuri med eGFR <60 ml/min/m²) uafhængigt af HbA1c, da det reducerer progressionen af nyresygdommen. SGLT-2-hæmmere anvendes til patienter med eGFR ned til 45 ml/min/1,73 m² og kan overvejes ved eGFR 25-45 ml/min/1,73 m² for den organbeskyttende effekt, selvom den glukosesænkende

effekt er minimal. Alternativt kan GLP-1 receptor antagonist anvendes, hvis SGLT-2-hæmmer ikke tolereres.

Sundhedsstyrelsen (SST)

Af SSTs udgivelse *Håndtering og farmakologisk behandling af patienter med type 2 diabetes og mikroalbuminuri*⁷ fra 2021, fremgår, at man ved vedvarende mikroalbuminuri (UCAR ratio 30-300 mg/g) og type 2 diabetes starter behandling med ARB eller ACE-hæmmer i maksimal tolereret dosis, også til personer med $\leq 130/80$ mmHg. SGLT-2-hæmmer skal overvejes ved vedvarende mikroalbuminuri og ved makroalbuminuri tillægges SGLT-2-hæmmer, også selvom HbA1c er nået, alternativt GLP-1 receptor antagonist.

Studie af Jardiance til behandling af kronisk nyresygdom

EMPA-KIDNEY⁸

Det primære effektstudie i forhold til effekten af Jardiance på kronisk nyresygdom. Et multicenter, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, randomiseret fase III studie der undersøgte effekt på progression af nyreinsufficiens og kardiovaskulær sygdom samt sikkerhed af 10 mg empagliflozin sammenlignet med placebo i patienter med varierende grader af nyreinsufficiens.

Studiet inkluderede patienter med eller uden type 2 diabetes med en eGFR på 20-45 ml/min/1.73m² med eller uden albuminuri eller en eGFR på 45-90 ml/min/1.73m² og en urin albumin-kreatinin ratio (UACR) på mindst 200 mg/g. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten behandling med 10 mg empagliflozin eller placebo en gang dagligt (samlet patientgruppe = 6609). De skulle være i stabil behandling med en ACE-hæmmer eller ARB, medmindre en investigator vurderede, at behandlingen ikke var indikeret eller tolereret. Den mediane follow up tid var 2,0 år. Patienter med polycystisk nyresygdom og nyretransplanterede var ekskluderet.

For det primære endepunkt, som var første forekomst af progression af nyreinsufficiens (dialysebehov, nyretransplantation, eGFR <10 ml/min/1.73m², vedvarende fald i eGFR på mindst 40% eller død af nyrerelateret sygdom) eller død af kardiovaskulær sygdom, sås signifikant mindre eventrate i empagliflozin-gruppen versus placebo-gruppen.

Priser og behandlingsalternativ

Behandlingsprisen for Jardiance er 15,81-16,19 kr. per dag afhængig af pakningsstørrelsen.

Prisen per daglig dosis for dapagliflozin, der har generelt tilskud, er 15,82-16,80 kr. afhængig af pakningsstørrelsen.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^b § 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

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

- 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.

Vi finder, at Jardiance har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Jardiance ifølge produktresuméet^a er indiceret til behandling af kronisk nyresygdom hos voksne samt, at lægemidlets effekt er klinisk dokumenteret i effektstudiet *EMPA-KIDNEY*⁸, der viste effekt på de relevante endepunkter hos voksne med kronisk nyresygdom.

Vi lægger endvidere vægt på, at det fremgår af DESs og DSAMs fælles retningslinje *Farmakologisk behandling af type-2 diabetes*⁶ fra 2022, DNSs behandlingsvejledning *SGLT2-hæmning til behandling af kronisk nyresygdom uden diabetes*⁴ fra 2021 og SST's udgivelse *Håndtering og farmakologisk behandling af patienter med type 2 diabetes og mikroalbuminur*⁷ fra 2021, at patienter med albuminuri og nedsat nyrefunktion opstartes i behandling med ACE-hæmmer eller ARB i maksimal tolereret dosis og derefter tillægges SGLT-2-hæmmer. Vi vurderer, at der i behandlingsvejledningerne fra DNS og DES/DSAM er velbeskrevne anbefalinger for SGLT-2-hæmmere, og at behandling med Jardiance vil have en veldefineret plads i behandlingen af kronisk nyresygdom.

Vi vurderer, at Jardiance er et behandlingsalternativ til dapagliflozin, som aktuelt er den eneste markedsførte SGLT-2-hæmmer, der er godkendt til behandling af kronisk nyresygdom og har generelt tilskud.

Vi finder, at behandlingsprisen på 15,81-16,19 kr. står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når Jardiance stilles over for dapagliflozin, som har generelt tilskud og koster 15,82-16,80 kr. per dag. Jardiance opfylder således kriteriet for generelt tilskud til medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt tilskud til Jardiance.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, i medicintilskudsbekendtgørelsen^b.

* * *

Revurdering

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

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Kronisk nyresygdom og kronisk nyresvigt. Lægehåndbogen. Opdateret 15. november 2022. Besøgt 15. august 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/kronisk-nyresygdom-og-kronisk-nyresvigt/>

² Kronisk nyresygdom, oversigt. Patienthåndbogen. Opdateret 21. november 2021. Besøgt 15. august 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/nyrer-og-urinveje/sygdomme/kronisk-nyresygdom/kronisk-nyresygdom-oversigt/>.

³ Dansk Nefrologisk Selskab. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. 2015. Besøgt 15. august 2023. Tilgængelig fra: <https://nephrology.dk/vejledninger/ckd-mbd/kronisk-nyresygdom/>

⁴ Dansk Nefrologisk selskab. SGLT2-hæmning til behandling af kronisk nyresygdom uden diabetes. 4. september 2021. Besøgt 15. august 2023. Tilgængelig fra: https://nephrology.dk/vejledninger/ckd-mbd/kronisk-nyresygdom/sq1t2i_ckd_uden_dm/

⁵ Diabetisk Nyresygdom ved Type 2 Diabetes. Dansk Nefrologisk Selskab. 30 september 2021. Besøgt 15. august 2023. Tilgængelig fra: <https://nephrology.dk/wp-content/uploads/2023/05/DM-og-CKD-rapport-REVISION-2022-301222-clean.pdf>

⁶ Farmakologisk behandling af type-2 diabetes. Fælles retningslinje fra DES og DSAM. 3. udgave. 2022. Besøgt 15. august 2023. Tilgængelig fra: <https://content.dsam.dk/guides/vejlednings-pdf/farmakologisk-behandling-af-type-2-diabetes-2022.pdf>

⁷ Sundhedsstyrelsen. Håndtering og farmakologisk behandling af patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri. Rationel farmakoterapi. Juni 2021. Besøgt 15. august 2023. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Rationel-farmakoterapi/3/Rationel-Farmakoterapi-03-2021.ashx?la=da&hash=D69DA151531CF8E6FBF7F4EA4CCBCFD89E0C2756>

⁸ The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023; 388(2):117-127.