



FrostPharma AB

Att.: Magnus Klang, Country Manager Denmark

Den 16. februar 2023  
Sagsnr. 2022110810

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

## **Sibnayaal får generelt klausuleret tilskud**

### **Afgørelse**

Sibnayaal, depotgranulat, med indhold af kaliumcitrat og kaliumhydrogencarbonat i styrkerne 8 mEq og 24 mEq får generelt klausuleret tilskud fra markedsføringstidspunktet til:

*"Patienter med distal renal tubulær acidose, hvor behandlingen er opstartet af en speciallæge i pædiatri, nefrologi eller urologi".*

### **Sagsfremstilling**

I har den 4. november 2022 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til lægemidlet Sibnayaal, depotgranulat, med indhold af kaliumcitrat og kaliumhydrogencarbonat i styrkerne 8 mEq og 24 mEq (herefter Sibnayaal) til:

*"Erstatningsterapi ved dRTA, hvor konventionel behandling ikke er optimal eller mulig".*

### Godkendt indikation

Sibnayaal er indiceret til behandling af distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne og unge og hos børn over 1 år.<sup>1</sup>

### Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Sibnayaal fik markedsføringstilladelse den 30. april 2021 og forventes ifølge ansøger at blive markedsført i Danmark fra den 1. marts 2023. Sibnayaal er placeret i udleveringsgruppe B.

### Anbefalet dosis

Doseringen af Sibnayaal er individuel afhængig af alder, kropsvægt og den optimale dosis, der giver tilstrækkelig regulering af metabolisk acidose baseret på plasma-koncentrationen af bicarbonat.

Den maksimale dosis, uanset aldersgruppe, er enten 10 mEq/kg/dag eller en samlet daglig dosis på 336 mEq.

Den samlede daglige dosis bør fordeles på to doser (typisk med 12 timers mellemrum).

Sibnayaal skal indtages oralt med et stort glas vand. Den fulde dosis granulat per indtagelse kan om nødvendigt synkes i flere mindre portioner, men hele indholdet af hvert brev skal indtages. For patienter, der ikke er i stand til at synke granulatet, kan granulatet blandes (uden at knuses) med små mængder blød kost for eksempel yoghurt.<sup>1</sup>

### Distal renal tubulær acidose

Distal renal tubulær acidose (dRTA) er en sjælden og alvorlig sygdom, hvor nyrerne ikke kan udskille syre, hvormed der sker en ophobning af syre i kroppen (metabolisk acidose). Symptomer på dRTA er blandt andet opkastning, nyresten, høre- og vækstproblemer og manglende opmærksomhed. Sygdommen sænker også blodets kaliumindhold, hvilket kan medføre muskelsvaghed og lammelse. Ubehandlet kan patienterne udvikle osteomalaci og kronisk nedsat nyrefunktion.<sup>2,3,4</sup>

dRTA kan være arveligt forårsaget af genetiske mutationer (primær dRTA) eller af en anden sygdom (fx Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus eller autoimmune leversygdomme) eller medicin for eksempel topiramid (sekundær dRTA).<sup>2,3</sup> Primær dRTA forekommer for det meste hos spædbørn, børn eller unge, mens sekundær dRTA kan forekomme i alle aldre, men er mest almindeligt hos voksne.<sup>2</sup>

Ifølge CHMPs assessment report for Sibnaya er forekomsten af dRTA ca. 2,1 per 10.000 personer i Europa.<sup>3</sup> Ansøger estimerer forekomsten af primær dRTA i Danmark til 58-76 personer, og angiver samtidig, at 28-37 af patienterne forventes ikke at opnå tilstrækkelig metabolisk kontrol ved standardbehandling, hvormed de ifølge ansøger er kandidater til behandling med Sibnaya. Forekomsten af primær dRTA er af ansøger beregnet på baggrund af et registerstudie med data fra Storbritannien<sup>5</sup> og europæiske prævalensstudier<sup>a</sup>, som ifølge ansøger angiver en forekomst af primær dRTA på henholdsvis 1/100.000 og 1,3/100.000 personer.

Ansøger har ikke estimeret forekomsten af sekundær dRTA, men det forventes, at forekomsten af sekundær dRTA er højere end for primær dRTA.<sup>5</sup>

For at modvirke syreophobning består behandlingen i at tilføre base (alkaliserende midler).<sup>3</sup> Målet med at behandle dRTA er at forebygge komplikationer som nefrocalcinose og kronisk nyresvigt.<sup>2</sup>

### Behandlingsvejledninger

*The European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) og European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)*<sup>6</sup>

ERKNet og ESPNs udgivelse *Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points* fra 2021 indeholder kun anbefalinger for behandling af primær dRTA. Selskaberne anbefaler at anvende alkaliserende midler til at sikre plasma-koncentrationer af bicarbonat, klorid og kalium, samt calciumudskillelse i urin indenfor det alderssvarende normalområde. Ifølge ERKNet og ESPN er det i klinisk praksis de pragmatiske overvejelser såsom tilgængelighed, overkommelighed og velsmag, som er vigtigst for at understøtte en effektiv behandling og compliance.

ERKNet og ESPN skriver, at der findes flere alkaliserende midler i forskellige orale formuleringer. De alkaliserende midler omfatter overvejende ionerne natrium, kalium og magnesium og baserne bicarbonat og citrat. ERKNet og ESPN anbefaler kalium til patienter med vedvarende hypokaliæmi, men med velkontrolleret acidose. Selskaberne skriver, at fordelene ved at anvende kaliumholdige midler er, at disse indeholder kalium og base, som bidrager til normalisering af kalium og bicarbonat plasmaniveauerne. For Sibnaya bemærker ERKNet og ESPN, at lægemidlet

---

<sup>a</sup> Ansøger henviser i sin ansøgning ikke til de pågældende europæiske prævalensstudier med kildehenvisning.

har potentielle fordele ved færre daglige doseringer og bedre tolerabilitet. Selskaberne anfører dog, at længerevarende erfaring med lægemidlet mangler.

### Studier af SibnayaI

#### *B21CS-studiet<sup>f</sup>*

Et ikke-blindet, sekventielt fase II/III studie, der sammenlignede effekten af SibnayaI med standardbehandling med alkaliserende midler, herunder hurtigtvirkende bicarbonat- og citratsalte og kalium, blandt patienter med dRTA (samlet patientgruppe = 37).

Patienterne blev behandlet i tre faser: fem dages vanlig standardbehandling efterfulgt af en titreringsfase med SibnayaI morgen og aften, hvor man i løbet af op til 30 dage prøvede at finde den optimale dosis baseret på p-bicarbonat, og til slut fem dages behandling med den identificerede optimale dosis af SibnayaI.

Det primære endepunkt, den relative effekt på korrektion af den metaboliske acidose målt ved præ-morgendosis p-bicarbonat på dag 2-4, viste non-inferioritet mellem de to behandlingsperioder, som begge medførte en gennemsnitlig bicarbonatværdi i normalområdet.

### Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for SibnayaI er [REDACTED] kr. per dag.

Der er aktuelt ikke markedsført lægemidler, som er godkendt til behandling af dRTA i Danmark.

Læger kan ansøge om udleveringstilladelse til Acalca, depottabletter med indhold af kaliumcitrat i styrken 1080 mg og Nephrotrans "Medice", enterokapsler med indhold af natriumhydrogencarbonat i styrken 500 mg til behandling af blandt andet dRTA. Behandlingsprisen for Acalca, depottabletter, er 36,60 kr. per dag<sup>b</sup> og behandlingsprisen for Nephrotrans "Medice", enterokapsler, er 24,17 -40,28 kr. per dag<sup>c</sup>

Derudover kan magistrelle lægemidler med indhold af enten kaliumcitrat, natriumbicarbonat og natriumcitrat i både faste og flydende orale formuleringer anvendes til behandling af dRTA.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget ansøgninger om enkelttilskud til kaliumcitrat på udleveringstilladelse og magistrelt fremstillet kaliumcitrat, natriumhydrogencarbonat og natriumcitrat til behandling af dRTA. Alle ansøgninger har fået bevilget enkelttilskud.

### Sagsforløb

I har den 4. november 2022 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til SibnayaI.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 19. december 2022, hvor I havde foretræde. Nævnet anbefalede, at SibnayaI får generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 12. januar 2023 udtaler nævnet:

<sup>b</sup> Prisen for Acalca. Nomeco.dk. Besøgt den 8. december 2022.

<sup>c</sup> Prisen for Nephrotrans "Medice". Nomeco.dk. Besøgt den 9. december 2022.

Vi indstiller, at lægemidlet Sibnaya får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*"Patienter med distal renal tubulær acidose, hvor behandlingen er opstartet af en speciallæge i pædiatri, nefrologi eller urologi".*

*Vi vurderer, at Sibnaya har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Sibnaya står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter med distal renal tubulær acidose, hvor behandlingen er opstartet af en speciallæge i pædiatri, nefrologi eller urologi.*

*Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Sibnaya er indiceret til behandling af distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne og unge og børn over 1 år<sup>1</sup> og at effekt-dokumentationen, som stammer fra B21CS-studiet<sup>7</sup>, viser non-inferioritet af Sibnaya sammenlignet med standardbehandling.*

*Vi lægger desuden vægt på, at The European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) og European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) i deres udgivelse Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points fra 2021<sup>6</sup> anbefaler alkaliserende midler, herunder blandt andet midler med indhold af kalium og bicarbonat, til behandling af primær dRTA. Endvidere anbefaler selskaberne kalium til patienter med vedvarende hypokaliæmi, men med velkontrolleret acidose. Vi lægger desuden vægt på, at selskaberne bemærker, at Sibnaya har potentielle fordele ved færre daglige doseringer, bedre tolerabilitet, samt indeholder både kalium og base (bicarbonat).*

*Ansøger har ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Sibnaya til "Erstatningsterapi ved dRTA, hvor konventionel behandling ikke er optimal eller mulig".*

*Der er aktuelt ikke markedsført lægemidler til behandling af dRTA i Danmark og dRTA behandles derfor med lægemidler, der er markedsført i andre lande og hvortil Lægemiddelstyrelsen har udstedt en udleveringstilladelse eller med magistrelt fremstillede lægemidler.*

*Når Sibnaya markedsføres i Danmark vil det efter de gældende regler<sup>d,e</sup> herom som altovervejende hovedregel hverken være muligt at få udleveringstilladelse til lægemidler markedsført i andre lande, der anvendes til behandling af dRTA, eller være tilladt for apoteker magistrelt at fremstille lægemidler, der kan erstatte Sibnaya.*

*I mangel af tilgængelige behandlingsalternativer fra tidspunktet for markedsføring af Sibnaya og med henvisning til, at patienter med dRTA er behandlingskrævende svært syge patienter vurderer vi, at den høje behandlingspris for Sibnaya på [REDACTED] kr. per dag står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet opstartes af speciallæger i pædiatri, nefrologi eller urologi og ordineres til behandling af patienter med distal renal tubulær acidose.*

<sup>d</sup> Bekendtgørelse nr. 99 af den 16. januar 2018 af lov om lægemidler § 29 stk. 2. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/99>

<sup>e</sup> Bekendtgørelse nr. 801 af den 12. juni 2018 af lov om apoteksvirksomhed § 13 stk. 2. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/801>

*På denne baggrund vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en lille velafgrænset gruppe af behandlingskrævende svært syge patienter, som må forventes at have en værdifuld effekt af Sibnaya og hvor behandlingsprisen i mangel af tilgængelige behandlingsalternativer, står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.*

*Vi har overvejet, om Sibnaya til behandling af patienter med dRTA er egnet til at blive optaget på listen over "Vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling"<sup>6</sup>. Vi anbefaler, at Lægemiddelstyrelsen retter henvendelse til Danske Regioner med henblik på en afklaring heraf, hvorefter der, hvis lægemidlet optages på listen, vil være grundlag for at genoptage spørgsmålet om generelt klausuleret tilskud til Sibnaya.*

*Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Sibnaya, og som betyder, at lægemidlet for nærværende ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul."*

Vi har den 12. januar 2023 partshørt jer over Medicintilskudsnetnets indstilling.

I oplyste den 12. januar 2023, at I ikke havde bemærkninger til netnets indstilling.

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>f</sup> § 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).

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

Vi vurderer, at Sibnaya 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.

Vi vurderer endvidere, at behandlingsprisen på [REDACTED] kr. per dag står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og at Sibnaya opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af klausulen:

*”Patienter med distal renal tubulær acidose, hvor behandlingen er opstartet af en speciallæge i pædiatri, nefrologi eller urologi”.*

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets indstilling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 12. januar 2023.

I lighed med Medicintilskudsnævnet lægger vi i vores vurdering vægt på, at Sibnaya er indiceret til behandling af distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne og unge og børn over 1 år<sup>1</sup> og at effektdokumentationen, som stammer fra B21CS-studiet<sup>7</sup>, viser non-inferioritet af Sibnaya sammenlignet med standardbehandling.

Vi lægger, ligesom Medicintilskudsnævnet, desuden vægt på, at The European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) og European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) i deres udgivelse *Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points* fra 2021<sup>6</sup> anbefaler alkaliserende midler, herunder blandt andet midler med indhold af kalium og bicarbonat, til behandling af primær dRTA. Endvidere anbefaler selskaberne kalium til patienter med vedvarende hypokalæmi, men med velkontrolleret acidose. Vi lægger endvidere vægt på, at selskaberne bemærker, at Sibnaya har potentielle fordele ved færre daglige doseringer, bedre tolerabilitet, samt indeholder både kalium og base (bicarbonat).

Der er aktuelt ikke markedsført lægemidler til behandling af dRTA i Danmark og dRTA behandles derfor med lægemidler, der er markedsført i andre lande og hvortil Lægemiddelstyrelsen har udstedt en udleveringstilladelse eller med magistrelt fremstillede lægemidler. I mangel af tilgængelige behandlingsalternativer fra tidspunktet for markedsføring af Sibnaya og med henvisning til, at patienter med dRTA er behandlingskrævende svært syge patienter vurderer vi, at den høje behandlingspris for Sibnaya på [REDACTED] kr. per dag står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet opstartes af speciallæger i pædiatri, nefrologi eller urologi og ordineres til behandling af patienter med distal renal tubulær acidose.

På denne baggrund vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en lille velafgrænset gruppe af behandlingskrævende svært syge patienter, som må forventes at have en værdifuld effekt af Sibnaya og hvor behandlingsprisen i mangel af tilgængelige behandlingsalternativer, står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

På ovenstående grundlag vurderer vi, at Sibnaya opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4.

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

**Afsluttende bemærkning**

Vi har på Medicintilskudsnettets anbefaling rettet henvendelse til Danske Regioner med henblik på at afklare, om Sibnaya til behandling af patienter med distal renal tubulær acidose er egnet til at blive optaget på listen over "Vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling". Danske Regioner har 7. februar 2023 telefonisk oplyst, at arbejdsgruppen for vederlagsfri medicin mødes 27. februar 2023, hvor de skal drøfte mulige kandidater til listen, som efterfølgende skal forelægges for sundhedsdirektøren. Implementeringen af eventuelle ændringer til listen forventes i maj måned i år.

**Retsregler**

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen<sup>f</sup>.

\* \* \*

## Revurdering

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

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

## Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Slotsholmsgade 10-12, 1216 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

## Referencer

- <sup>1</sup> Produktresumé for Sibnayaal. European Medicines Agency. Offentliggjort 3. maj 2021. Opdateret 26. april 2022. Besøgt 16. februar 2023. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sibnayaal-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sibnayaal-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>2</sup> Giglio S, Montini G, Trepiccione F, Gambaro G, Emma F. Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. J Nephrol. 2021 Dec;34(6):2073-2083. Epub 2021 Mar 26.
- <sup>3</sup> Assessment report for Sibnayaal. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. 10. december 2020. Offentliggjort 3. maj 2021. Besøgt 16. februar 2023. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sibnayaal-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sibnayaal-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- <sup>4</sup> Medicinoversigt for Sibnayaal. European Medicines Agency. Offentliggjort 3. maj 2021. Besøgt 16. februar 2023. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/sibnayaal-epar-medicine-overview\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/sibnayaal-epar-medicine-overview_da.pdf)
- <sup>5</sup> Bianic F, Guelfucci F, Robin L, Martre C, Game D, Bockenbauer D. Epidemiology of Distal Renal Tubular Acidosis: A Study Using Linked UK Primary Care and Hospital Data. Nephron. 2021;145(5):486-495.
- <sup>6</sup> Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, Boyer O, Emma F et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. Nephrol Dial Transplant. 2021 Aug 27;36(9):1585-1596.
- <sup>7</sup> Assessment report for Sibnayaal. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. 10. december 2020. Offentliggjort 3. maj 2021. Besøgt 16. februar 2023. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sibnayaal-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sibnayaal-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- <sup>8</sup> Danske Regioner. Listen over vederlagsfri medicin. Opdateret maj 2022. Besøgt 16. februar 2023. Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/21407/vederlagsfri-liste-maj-2022.pdf>