



Bayer A/S

Att.: Josefine Sletten og Hanna Norek

Den 19. september 2022
Sagsnr. 2022063353

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

Kerendia får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Kerendia, filmovertrukne tabletter, med indhold af finerenon i styrkerne 10 mg og 20 mg får generelt klausuleret tilskud til:

"Behandling af voksne med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom med eGFR ≥ 25 - < 60 og vedvarende albuminuri (urin-albumin/kreatinin-ratio på > 30 mg/g) trods behandling med de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og SGLT2-hæmmer. Behandlingen skal være iværksat af eller konfereret med en speciallæge i nefrologi eller endokrinologi."

Tildelingen af generelt klausuleret tilskud forudsætter, at prisen for Kerendia reduceres til den i ansøgningen oplyste pris. Afgørelsen om tilskud får således virkning på tidspunktet for prisreduktionen.

Sagsfremstilling

I har den 23. juni 2022 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til lægemidlet Kerendia, filmovertrukne tabletter, med indhold af finerenon i styrkerne 10 mg og 20 mg (herefter Kerendia) til:

"Til behandlingen af kronisk nyresygdom forbundet med type 2-diabetes hos voksne ved eGFR ≥ 25 - < 60 og vedvarende albuminuri (urin-albumin/kreatinin-ratio på > 30 mg/g) trods behandling med ACE-hæmmer (ACE-I) eller AT2-receptorantagonist (ARB) eller såfremt ACEi/ARB ikke tolereres."

Godkendt indikation

Kerendia er indiceret til behandlingen af kronisk nyresygdom (stadie 3 og 4 med albuminuri) forbundet med type 2-diabetes hos voksne.¹

Markedsføringstilladelse og udleveringsgruppe

Kerendia fik markedsføringstilladelse den 16. februar 2022 og markedsføres i Danmark. Kerendia er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis

Den anbefalede mål- og maksimaldosis er 20 mg dagligt.¹

Behandlingsvejledninger

Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)² og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)³

DES og DSAM har samarbejdet om den fælles retningslinje *Farmakologisk behandling af type-2 diabetes* (2021 og 2022).

I retningslinjen fremgår det, at glukoseniveauet (HbA1c) er den vigtigste faktor for udviklingen og progressionen af mikrovaskulære komplikationer herunder nyrekompikationer. Risikoen stiger eksponentielt med stigende HbA1c. Nyresygdom klassificeres og gradueres af DES og DSAM ud fra et estimeret mål for den glomerulære filtrationsrate (eGFR), urin-albuminudskillelse og eventuelt andre bagvedliggende sygdomme ud over diabetes.

Det fremgår af retningslinjen for farmakologisk behandling af albuminuri og nedsat nyrefunktion, at efter påbegyndt behandling med angiotensin II receptorblokker (ARB) eller angiotensin converting enzyme (ACE-hæmmer) i maksimal tolereret dosis og tillæg af natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2-hæmmer), alternativt glucagon like peptide 1 receptor antagonist (GLP1-RA), og ved fortsat vedvarende albuminuri, kan det overvejes at tillægge aldosteronblokkade med lavdosis spironolakton. Finerenone nævnes i retningslinjen, som en mineralcorticosteroid receptor antagonist (MRA), der har vist nyre- og hjertebeskyttende effekt ved type-2 diabetes med nyresygdom (eGFR >25 ml/min/1,73m² og albuminuri). Både spironolakton og finerenone giver risiko for hyperkaliæmi.

Dansk Nefrologisk Selskab (DNS)⁴

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

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) anbefaler, i følge DNS, at glykæmisk behandling af type 2 diabetes patienter med kronisk nyresygdom initialt skal omfatte livsstilsbehandling og farmakologisk førstevalgsbehandling med metformin og SGLT2-hæmmere. SGLT2-hæmmere har vist en reduktion i risikoen for hjertekarsygdom, død og bremser progression af nyresygdom.

I behandlingsvejledningen fra DNS nævnes MRA, hvor det fremgår, at mindre studier med spironolakton i lav dosis, som tillæg til ACE-hæmmer eller ARB, har vist at kunne reducere albuminuri, men endepunktsstudier mangler. Finerenon er en ny non-steroid MRA, som på baggrund af studierne FIDELIO og FIGARO hos personer med type 2 diabetes og urin-albumin/kreatinin-ratio >30 mg/g, reducerer forekomsten af nyre- og kardiovaskulære endepunkter.

Studier af Kerendia

FIDELIO-DKD^{5,6,7}

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter fase III studie, der undersøgte effekten af finerenon sammenlignet med placebo hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, albuminuri og type-2 diabetes (samlet patientgruppe = 5674). Den mediane behandlingsvarighed var 2,6 år. De fleste patienter var i behandling med ACE-hæmmer/ARB og ét eller flere antidiabetiske lægemidler. Under 5% af patienterne var i behandling med SGLT2-hæmmer.

Studiet viste for det primære endepunkt, som var et sammensat endepunkt af nyresvigt, vedvarende fald i eGFR på mindst 40% og dødsfald af nyreårsager, at endepunktet skete hos signifikant færre i finerenon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. For de enkelte endepunkter hver for sig sås kun signifikant forskel mellem finerenon og placebo for vedvarende fald i eGFR på mindst 40%. For det sekundære endepunkt, som var et sammensat endepunkt af død af kardiovaskulær årsag, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi og indlæggelse på grund af hjertesvigt, viste studiet, at endepunktet skete hos signifikant færre i

finerenon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. For de enkelte endepunkter hver for sig sås ikke signifikant forskel mellem finerenon og placebo.

Efter studiet er der foretaget en subgruppeanalyse af effekten af samtidig behandling med SGLT2-hæmmer og finerenon (samlet patientgruppe = 256). Analysen viste, at der ikke var forskel i reduktion i UACR for patienter behandlet med eller uden SGLT2-hæmmer tillagt finerenon.

FIGARO-DKD⁸

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie, der undersøgte virkningen af finerenon sammenlignet med placebo hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, albuminuri og type-2 diabetes (samlet patientgruppe = 7437). Den mediane behandlingsvarighed var 3,4 år. De fleste patienter var i behandling med ACE-hæmmer/ARB og ét eller flere antidiabetiske lægemidler. Under 9% af patienterne var i behandling med SGLT2-hæmmer.

Studiet viste for det primære endepunkt, som var et sammensat endepunkt af død af kardiovaskulær årsag, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi og indlæggelse på grund af hjertesvigt, at endepunktet skete hos signifikant færre i finerenon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. For det sekundære renale endepunkt, som var sammensat af nyresvigt, vedvarende fald i eGFR på mindst 40% og dødsfald grundet nyresvigt, viste studiet, at endepunktet skete hos færre i finerenon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen, det var dog ikke signifikant.

FIDELITY⁹

FIDELITY er en pooled analyse af de to studier FIDELIO-DKD og FIGARO-DKD. Analysen viser for det kardiovaskulære endepunkt, som var et sammensat endepunkt af død af kardiovaskulær årsag, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi og indlæggelse på grund af hjertesvigt, at endepunktet skete hos signifikant færre i finerenon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. For det renale endepunkt, som var et sammensat endepunkt af nyresvigt, vedvarende fald i eGFR på mindst 57% og dødsfald grundet nyresvigt, viste analysen, at endepunktet skete hos signifikant færre i finerenon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen.

Priser og behandlingsalternativer

I har oplyst, at behandlingsprisen for Kerendia reduceres til [REDACTED] kr. per dag såfremt lægemidlet får tilskud.

I Danmark er der aktuelt markedsført flere lægemidler, som kan anvendes til behandling af patienter med diabetes og nyresygdom. Lægemidlerne har generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Detaljeret prisoversigt findes i Medicintilskudsnettets indstilling af den 7. september 2022.

Sagsforløb

I har den 23. juni 2022 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Kerendia.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 15. august 2022, hvor I havde foretræde. Nævnet anbefalede, at Kerendia får generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 7. september 2022 udtaler nævnet:

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

"Til behandling af voksne med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom med eGFR ≥ 25 - < 60 og vedvarende albuminuri (urin-albumin/kreatinin-ratio på > 30 mg/g) trods behandling med de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og SGLT2-hæmmer. Behandlingen skal være iværksat af eller konfereret med en speciallæge i nefrologi eller endokrinologi"

Vi vurderer, at Kerendia har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi af Kerendia står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af klausulen.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Kerendia er godkendt til behandlingen af kronisk nyresygdom (stadie 3 og 4 med albuminuri) forbundet med type 2-diabetes hos voksne¹, og at effektstudierne FIDELIO-DKD^{5,6,7}, FIGARO-DKD⁸ viste effekt på de sammensatte renale og kardiovaskulære endepunkter.

Derudover lægger vi vægt på, at det fremgår af DESs og DSAMs fælles retningslinje Farmakologisk behandling af type-2 diabetes^{2,3} (2022), at patienter med albuminuri og nedsat nyrefunktion opstartes i behandling med ACE-hæmmer eller ARB i maksimal tolereret dosis og derefter tillægges SGLT2-hæmmer. Ved vedvarende albuminuri kan det overvejes at tillægge en MRA. I DNSs behandlingsvejledning vedrørende Diabetisk Nyresygdom ved Type 2 Diabetes⁴ (2021) anbefaler DNS ud fra KDIGO's anbefalinger, at glykæmisk behandling af patienter med type 2 diabetes og kronisk nyresygdom initialt skal omfatte livstilsbehandling og farmakologisk førstevalgsbehandling med metformin og SGLT2-hæmmere.

Klausulen afviger fra den ansøgte klausul ved udelukkende at omfatte patienter, som også behandles med SGLT2-hæmmer eller ikke tolererer dette. Vi lægger ved denne vurdering vægt på ovennævnte anbefalinger sammenholdt med, at der ikke foreligger sammenligningsstudier, der påviser, at finerenone har større effekt på kardiovaskulære og renale endepunkter end SGLT2-hæmmere.

For at understøtte rationel anvendelse af Kerendia anbefaler vi, at tilskuddet klausuleres til patienter, hvor behandlingen er iværksat af eller konfereret med en speciallæge i nefrologi eller endokrinologi. Ved denne anbefaling lægger vi vægt på, at Kerendia er placeret i udleveringsgruppe B. Vi vurderer derfor, at det er vigtigt, at læger i almen praksis ikke opstarter behandlingen med Kerendia uden at, det konfereres med en speciallæge i nefrologi eller endokrinologi for at sikre den mest rationelle behandling af patienter med for eksempel hjertesvigt, der bør behandles med en anden MRA.

Vi vurderer, at for patienterne omfattet af klausulen, står den reducerede behandlingspris på [redacted] kr. per daglig dosis for Kerendia i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi.

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

Vi har den 7. september 2022 partshørt jer over Medicintilskudsnævnets indstilling.

I oplyste den 9. september 2022, at I ikke havde bemærkninger til nævnets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^a § 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 Kerendia 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 den reducerede daglige behandlingspris på [REDACTED] kr. står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og at Kerendia opfylder kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af klausulen:

"Behandling af voksne med type 2-diabetes og diabetisk nyresygdom med eGFR ≥ 25 - < 60 og vedvarende albuminuri (urin-albumin/kreatinin-ratio på $> 30\text{mg/g}$) trods behandling med de for patienten maksimalt tolerable doser af ACE-hæmmer/ARB og SGLT2-hæmmer. Behandlingen skal være iværksat af eller konfereret med en speciallæge i nefrologi eller endokrinologi"

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets indstilling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 7. september 2022.

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

I lighed med Medicintilskudsnet lægger vi, i vores vurdering vægt på, at Kerendia er godkendt til behandlingen af kronisk nyresygdom (stadie 3 og 4 med albuminuri) forbundet med type 2-diabetes hos voksne¹, og at lægemidlets effekt er klinisk dokumenteret i effektstudierne FIDELIO-DKD^{5,6,7} og FIGARO-DKD⁸, der viste effekt på de sammensatte renale og kardiovaskulære endepunkter.

Vi lægger vægt på, at det fremgår af DESs og DSAMs fælles retningslinje *Farmakologisk behandling af type-2 diabetes*^{2,3} (2022), at patienter med albuminuri og nedsat nyrefunktion opstartes i behandling med ACE-hæmmer eller ARB i maksimal tolereret dosis og derefter tillægges SGLT2-hæmmer. Ved vedvarende albuminuri kan det overvejes at tillægge en MRA. I DNSs behandlingsvejledning vedrørende *Diabetisk Nyresygdom ved Type 2 Diabetes*⁴ (2021) anbefaler DNS ud fra KDIGO's anbefalinger, at glykæmisk behandling af patienter med type-2 diabetes og kronisk nyresygdom initialt skal omfatte livstilsbehandling og farmakologisk førstevalgsbehandling med metformin og SGLT2-hæmmere.

I vores vurdering lægger vi endvidere vægt på, at Medicintilskudsnet vurderer, at det kun er patienter, der er forsøgt behandlet med SGLT2-hæmmere, som bør behandles med finerenone. Ligesom Medicintilskudsnet, lægger vi vægt på ovennævnte anbefalinger sammenholdt med, at der ikke foreligger sammenligningsstudier, der påviser, at finerenone har større effekt på kardiovaskulære og renale endepunkter end SGLT2-hæmmere.

Kerendia er placeret i udleveringsgruppe B, hvormed alle læger kan udskrive Kerendia. Vi vurderer, i lighed med Medicintilskudsnet, at det er vigtigt, at læger i almen praksis ikke opstarter behandlingen med Kerendia uden det er konfereret med en speciallæge i nefrologi eller endokrinologi for at sikre den mest rationelle behandling af patienter med for eksempel hjertesvigt, der bør behandles med en anden MRA end finerenone.

På ovenstående grundlag vurderer vi, at Kerendia opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1 og 2.

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

Retsregler

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

* * *

Revurdering

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

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

- ¹ Produktresumé for Kerendia. European Medicines Agency. Offentliggjort 11. marts 2022. Besøgt 19. september 2022. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_da.pdf
- ² Type 2 Diabetes. Dansk Endokrinologisk Selskab. Opdateret oktober 2021. Besøgt 19. september 2022. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/>
- ³ Farmakologisk behandling af type-2 diabetes. Fælles retningslinje fra DES og DSAM. 3. udgave. 2022. Besøgt 19. september 2022. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/fbv-t2dm/> og <https://vejledninger.dsam.dk/media/files/24/fbv-t2dm-2022.pdf>
- ⁴ Diabetisk Nyresygdom ved Type 2 Diabetes. Dansk Nefrologisk Selskab. 30. september 2021. Tilgængelig fra: <https://nephrology.dk/wp-content/uploads/2021/10/DM-og-CKD-rapport-FINAL-300921.pdf>
- ⁵ Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope et al; on behalf of the FIDELIO-DKD study investigators; Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. Am J Nephrol. 2019;50(5):333-344.
- ⁶ Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.
- ⁷ Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Pitt B et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. Kidney Int Rep. 2021 Oct 14;7(1):36-45.
- ⁸ Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263.
- ⁹ Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484.