

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2022063353 (LMST)
Sagsnr. 2022070871 (MTN)
Den 7. september 2022

Medicintilskudsnetts indstilling – Kerendia

Bayer A/S har den 23. juni 2022 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til lægemidlet Kerendia til følgende klausul:

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.

Kerendia fik markedsføringstilladelse den 16. februar 2022 og markedsføres i Danmark.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 15. august 2022, hvor Bayer A/S havde foretræde.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Kerendia,
filmovertrukne tabletter, med indhold af finerenon i styrkerne 10 mg og 20 mg
(herefter 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"

Godkendt indikation og udleveringsgruppe

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

Kerendia er placeret i udleveringsgruppe B.

Anbefalet dosis og anvendelse

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 nyrekomplikationer. 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 livstilsbehandling 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.

Effektstudier

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

Ansøger reducerer behandlingsprisen for Kerendia, såfremt de får tilskud. Den reducerede behandlingspris for Kerendia er [REDACTED] kr. per dag.

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 fremgår af bilag A.

Begrundelse

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.

Medicintilskudsnet

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Kerendia er godkendt til behandlingen af kronisk nyresygdom (stade 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 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.

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.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Kerendia. European Medicines Agency. Offentliggjort 11. marts 2022. Besøgt 6. 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 6. 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 6. 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. 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.

Prisoversigt for Kerendia
Priser per 11. juli 2022

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus ²	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ³	Dosis ^{4,5}	Pris per dosis
Kerendia, fillovertrukne tabletter (finerenon)	C03DA05	Behandling af kronisk nyresygdom (stade 3 og 4 med albuminuri) forbundet med type 2-diabetes hos voksne.	-	B	10 mg	28 stk.	██████	20 mg dagligt	██████ (10 mg)
						98 stk.	██████		██████ (10 mg)
						100 stk.	██████		██████ (10 mg)
					20 mg	28 stk.	██████		██████ (20 mg)
						98 stk.	██████		██████ (20 mg)
						100 stk.	██████		██████ (20 mg)
Aldosteron antagonister (ATC-lægemiddelgruppe C03DA)									
Spironolacton, tabletter (fx Spironolactone "Mylan")	C03DA01	Ascites og ødemer ledsaget af hyperaldosteronisme. Primær hyperaldosteronisme. Kronisk hjerteinsufficiens i tillæg til sædvanlig hjerteinsufficiensbehandling.	Generelt tilskud	B	25 mg	100 stk.	85,60 kr.	12,5-25 mg ⁵	0,43 - 0,86
						250 stk.	139,00 kr.		0,28 - 0,56
ACE-hæmmere, usammensatte (ATC-lægemiddelgruppe C09AA)									
Lisinopril, tabletter (fx Cardiotad)	C09AA03	Behandling af nyresygdom hos hypertensive patienter med type 2 diabetes mellitus og begyndende nefropati			10 mg	100 stk.	65,30	10-20 mg dagligt	0,65 - 1,31
					20 mg		91,00		0,91
Ramipril, tabletter (fx Ramipril "Teva")	C09AA05	Begyndende glomerulær diabetisk nefropati defineret ved tilstedeværelsen af mikroalbuminuri. Manifest glomerulær diabetisk nefropati defineret ved makroproteinuri hos patienter med mindst én kardiovaskulær risikofaktor.	Generelt tilskud	B	1,25 mg	100 stk.	38,25	Startdosis er 1,25 eller 2,5 mg dagligt. Optitreres til op til 10 mg dagligt.	0,38
					2,5 mg		29,35		0,29
					5 mg		29,60		0,30
					10 mg		33,60		0,34

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus ²	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ³	Dosis ^{4,5}	Pris per dosis
Angiotensin II receptor blokkere (ARBs), usammensatte (ATC-lægemiddelgruppe C09CA)									
Losartan filmovertrukne tabletter (fx Ancozan)	C09CA01	Behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus med proteinuri $\geq 0,5$ g/dag som del af en antihypertensiv behandling.	Generelt tilskud	B	50 mg	120 stk.	35,55	50-100 mg dagligt	0,30
					100 mg	100 stk.	33,05		0,33
Irbesartan, filmovertrukne tabletter (fx Irbesartan "STADA")	C09CA04	Behandling af nyresygdom hos voksne patienter med hypertension og type 2-diabetes mellitus, som del af et antihypertensivt lægemiddelregime	Generelt tilskud	B	150 mg	100 stk.	63,95	150-300 mg dagligt	0,64
					300 mg	98 stk.	97,60		1,01
Selektiv SGLT-2-inhibitor (ATC-lægemiddelgruppe A10BK)									
Dapagliflozin, filmovertrukne tabletter (Forxiga)	A10BK01	Behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus. Behandling af kronisk nyresygdom hos voksne.	Generelt tilskud	B	10 mg	28 stk.	508,85	10 mg dagligt	18,17
						98 stk.	1.558,10		15,90
Canagliflozin, filmovertrukne tabletter (fx Invokana)	A10BK02	Behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus.	Generelt tilskud	B	100 mg	30 stk.	467,55	100-300 mg dagligt	15,59
						90 stk.	1.259,00		13,99
Empagliflozin, filmovertrukne tabletter (Jardiance)	A10BK03	Behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus.	Generelt tilskud	B	10 mg	30 stk.	465,00	10-25 mg dagligt.	15,50
						90 stk.	1.336,80		14,85
					25 mg	30 stk.	485,00		16,17
						90 stk.	1.395,00		15,50

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Tilskudsklausul: *Patienter med diabetes mellitus type 2, der ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved behandling med metformin i kombination med andre antidiabetika med generelt tilskud, eller for hvem supplerende behandling med andre antidiabetika med generelt tilskud efter lægens samlede vurdering af patienten ikke anses for hensigtsmæssig.*

³ Pris inklusive recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

⁴ Dosis ifølge produktresumé.

⁵ Dosis ifølge vejledning fra [Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin](#).