

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Kerendia (finerenon)

Utvärderad indikation

Behandling av kronisk njursjukdom (stadium 3 och 4 med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Kerendia
Aktiv substans	finerenon
ATC-kod	C03DA05
Beredningsform	Tablett
Företag	Bayer AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-10-05
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kronisk njursjukdom (stadium 3 och 4 med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna.
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till standardbehandling bestående av RAAS-blockad och blodsockersänkande behandling
Antal patienter i Sverige	17 100 patienter med kronisk njursjukdom (stadium 3 och 4)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Nytt terapiområde

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kerendia	10 mg	28 tabletter	556,48	613,86
Kerendia	10 mg	98 tabletter	1 947,69	2 032,90
Kerendia	10 mg	100 tabletter	1 988,44	2 074,46
Kerendia	20 mg	28 tabletter	556,48	613,86
Kerendia	20 mg	98 tabletter	1 947,69	2 032,90
Kerendia	20 mg	100 tabletter	1 988,44	2 074,46

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Olvén (medicinsk utredare), Emin Ekström (hälsoekonom), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Åsa Levin (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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Ola Samuelsson överläkare och docent i njurmedicin. Den kliniska experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1191/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, 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 med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för behandling av kronisk njursjukdom (stadium 3 och 4 med albuminuri) associerad med typ 2 diabetes hos vuxna.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Kronisk njursjukdom är vanligtvis en långsamt progredierande sjukdom som är symptomfri i sin mildaste form men som progredierar till en sjukdom med besvärande symptom och risk för att utveckla följsjukdomar med både försämrad livskvalitet och högre risk för död.
- Patienter med typ 2-diabetes, njursjukdom stadium tre och fyra och albuminuri har en hög till mycket hög risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och utgör en riskgrupp för utveckling av uttalad njurfunktionsnedsättning och behov av dialys. Hos patienter med typ 2-diabetes, nedsatt njurfunktion och proteinuri ökar även risken för hjärt-kärlsjukdom flerfaldigt enligt TLV:s anlitade kliniska expert.
- TLV bedömer att tillståndet med samtidig diabetes typ 2, njurfunktionsnedsättning i stadium tre och fyra och proteinuri har en hög svårighetsgrad. Bedömningen görs mot bakgrund av en redan etablerad njursjukdom med hög till mycket hög risk för snabb progress och en mycket hög risk för utveckling kardiovaskulär sjukdom.
- Det verksamma ämnet i Kerendia är finerenon, en icke-steroid mineralreceptorantagonist. Överaktivering av mineralkortikoidreceptorn tros bidra till utveckling av fibros och inflammation vilket förhindras när finerenon binder till receptorn. Finerenon minskar även natriumåterupptag medierat via mineralkortikoidreceptorn.
- Enligt svenska behandlingsrekommendationer ska patienter med kronisk njursjukdom och proteinuri i första hand behandlas med RAAS-blockad. Enligt TLV:s anlitade kliniska expert inkluderas numera även SGLT2-hämmare i basbehandlingen hos patienter med typ 2-diabetes.
- TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ till Kerendia. För de flesta patienter med njurfunktionsnedsättning och proteinuri inkluderar standardbehandling RAAS-blockad och SGLT2-hämmare.
- De kliniska studierna FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD har visat att finerenon, som tillägg till standardbehandling, har bättre effekt än inget tillägg till standardbehandling avseende att minska risken för det sammansatta effektmåttet: tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR med 40 procent eller mer från baslinjen eller död orsakad av njursvikt respektive tid till första händelse av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.
- Ansökt pris för Kerendia är 613,86 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter, 2 032,90 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter samt 2 074,46 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter. Samtliga förpackningsstorlekar tillhandahålls i styrkan 10 mg respektive 20 mg till samma pris.

- Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Kerendia som tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling för vuxna patienter med kronisk njursjukdom i stadium tre och fyra med albuminuri associerad med typ 2-diabetes som har behov av ytterligare behandling trots rekommenderad standardbehandling.
- I företagets hälsoekonomiska analys antas patienters genomsnittliga ålder vid baslinje uppgå till 66,8 år, vilket representerar patientpopulationen i den kliniska studien FIDELITY.
- Vidare antar företaget att 4% av patientpopulationen kommer att behandlas med SGLT2-hämmare som en del av dagens standardbehandling. I den hälsoekonomiska modelleringen inkluderar företaget enbart kostnader relaterade till behandling med SGLT2-hämmare.
- I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 83 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,03.
- TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att den genomsnittliga startåldern i företagets grundscenario (66,8 år) överensstämmer med åldern i svensk klinisk praxis.
- Vidare bedömer TLV, med stöd av TLV:s kliniska expert, att SGLT2-hämmare kommer att utgöra standardbehandling för omkring 75 procent av den utvärderade patientpopulationen.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 332 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,02. Samtliga känslighetsanalyser, förutom vid en höjning av startåldern, visar att kostnaden per vunnet QALY ligger på en nivå som TLV bedömer som rimlig vid en hög svårighetsgrad.
- Osäkerheten i TLV:s grundscenario bedöms vara hög och beror främst på att resultaten är mycket känsliga för förändringar i antaganden om genomsnittlig startålder vid behandling, vilken styr behandlingens längd.
- TLV konstaterar att företaget har en pågående studie för ytterligare en indikation, nämligen hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion. Användning av Kerendia för hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion skulle innebära en annan användning än den som omfattas av den indikation som nu gäller.
- TLV bedömer därför att det inte framstår som uppenbart att kostnaden för användningen av Kerendia är rimlig till sitt nuvarande pris även för behandling av hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion. TLV föreslår att subventionen begränsas till aktuell godkänd indikation med ovan angiven begränsning.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökte priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning. Subventioneras endast för behandling av kronisk njursjukdom (stadium 3 och 4 med albuminuri) associerad med typ 2 diabetes hos vuxna.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Kronisk njursjukdom	1
2.2	Läkemedlet	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi	12
3.1	Effektmått	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
4	Resultat	20
4.1	Företagets grundscenario.....	20
4.2	TLV:s grundscenario	21
4.3	Budgetpåverkan.....	23
4.4	Samlad bedömning av resultaten	24
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	24
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	24
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	24
6	Regler.....	25
6.1	Den etiska plattformen	25
6.2	Författningstext m.m.	25
7	Sammanvägning.....	25
8	Referenser.....	28
	Bilagor	30
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	30

1 Bakgrund

Företaget ansöker i första hand om subvention för hela den godkända indikationen (generell subvention) och i andra hand om subvention begränsad till behandling av kronisk njursjukdom (stadium tre och fyra med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna som har behov av ytterligare behandling trots rekommenderad standardbehandling enligt Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO:s) riktlinjer.

Företaget har informerat TLV om att de ansökt till europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) om borttagning av begränsningen till njurfunktionsstadium tre och fyra i indikationen för Kerendia så att samtliga patienter med kronisk njurfunktion och proteinuri omfattas. Vidare erfar TLV att en studie av finerenon pågår där läkemedlet utvärderas för behandling av hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion ("FINEARTS-HF", Clinicaltrials.gov NCT04435626).

Baserat på att indikationen för Kerendia begränsar användningen till patienter med proteinuri bedömer TLV att Kerendia kommer att ges som tillägg vid otillräcklig effekt av basbehandling inkluderade RAAS-blockad och SGLT2-hämmare, och att så kommer att vara fallet även för tillkommande patientgrupper vid en eventuell förändrad indikation. Kerendia kan därmed ses som ett behandlingsalternativ för patienter med kvarstående behov av ytterligare behandling trots standardbehandling oavsett njurfunktionsstadium och att det därmed inte är uppenbart att kostnadseffektiviteten skiljer sig åt för patienter som kan komma att omfattas av en utvidgad indikation i enlighet med den ansökan till EMA avser.

2 Medicinskt underlag

2.1 Kronisk njursjukdom

Nedanstående information om kronisk njursjukdom är hämtad från nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom [1].

Njursjukdomar är en heterogen grupp av sjukdomar med varierande symtom och prognos. Förloppet är oftast långsamt, men vissa sjukdomar har akut förlopp. Njurens filtrerande förmåga sjunker med stigande ålder, vilket betraktas som normalt. Denna åldersrelaterade minskning i njurfunktion sker oftast långsamt under flera decennier.

Kronisk njursjukdom delas in i fem stadier som definieras utifrån hur stor volym vätska njurarna kan filtrera per minut. I stadie 1–2 är njurfunktionen normal till lätt nedsatt och sjukdomen är i princip symptomfri, 3–4 är måttlig njursvikt och i stadium 5, svår njursvikt, måste patienten till slut behandlas med dialys eller njurtransplantation, så kallad njurersättande behandling, se Tabell 1. Vid måttlig sjukdom är de främsta symtomen diffusa, såsom trötthet, illamående och klåda. I ett senare skede är svullnad och ödem, anemi, näringsbrist och hjärtsvikt vanliga symtom.

Den volym som njurarna kan filtrera anges som den glomerulära filtrationshastigheten (GFR)¹. Förutom filtrationsförmågan är även förekomst av protein i urinen ett tecken på njurskada. Detta mäts genom att mäta förekomsten av det vanligaste proteinet i blodet, albumin, i urinen. En förhöjd albuminkoncentration i urinen kallas för albuminuri. Koncentrationen av albumin i förhållande till kreatinin-koncentrationen är numera den rekommenderade metoden.

¹ Oftast anges GFR normerat till kroppsyta vilket benämns relativt GFR med enheten ml/min/1,73 m².

För att diagnosticeras som kronisk njursjukdom i CKD stadie 1–2 krävs även ytterligare tecken på njurskada utöver sänkt filtrationsförmåga, till exempel albuminuri.

Tabell 1. Olika stadier i kronisk njursjukdom och hur de definieras utifrån njurens filtrationsförmåga.

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Kronisk njursjukdom (CKD)
1	≥ 90	Normal njurfunktion. Samtidig förekomst av annat tecken på njurskada, till exempel albuminuri.
2	60–89	Lätt nedsatt njurfunktion. Samtidig förekomst av annat tecken på njurskada.
3	30–59	Njursjukdom med milt till måttligt nedsatt njurfunktion
4	15–29	Njursjukdom med kraftigt nedsatt njurfunktion
5	<15	Njursjukdom i slutstadium eller dialys

Kronisk njursjukdom kan ha flera bakomliggande orsaker och förekommer ofta tillsammans med andra stora folksjukdomar, som typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Optimal behandling av dessa bakomliggande sjukdomar är centralt för att förebygga att njursjukdomen försämras. Omvänt så medför kronisk njursjukdom en ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer och ökad mortalitet.

2.2 Läkemedlet

Det verksamma ämnet i Kerendia är finerenon. Kerendia finns i styrkorna 10 och 20 mg och godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA den 16 februari 2022.

2.2.1 Indikation

Kerendia är avsett för behandling av kronisk njursjukdom (stadium 3 och 4 med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna.

2.2.2 Verkningsmekanism

Finerenon är en icke-steroid, selektiv mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA). Mineral-kortikoidreceptorn aktiveras av aldosteron och kortisol och reglerar genetisk transkription av proinflammatoriska och profibrotiska mediatorer. Överaktivering av mineralkortikoidreceptorn tros bidra till utveckling av fibros och inflammation. Finerenon binder till dessa receptorer och hindrar att de överaktiveras. Finerenon minskar även natriumåterupptag medierat via mineralkortikoidreceptorn.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Ett nationellt vårdprogram har tagits fram av Sveriges regioner i samverkan och publicerades i maj 2021 [2]. Målet med behandling av kronisk njursjukdom är att förhindra att njurfunktionen försämras samt förhindra att kardiovaskulära och skelettrelaterade komplikationer utvecklas. Ett annat mål är att behandla metabola komplikationer och undvika undernäring.

Diagnosen ”kronisk njursvikt” förutsätter att patienten haft GFR lägre än 60 ml/min/1,73 m² i minst tre månader. Albuminuri är också en prognostisk markör för försämring av njurfunktion, även vid normalt GFR. En albumin/kreatinin-kvot under 3 g per mol anses normalt, 3–30 g per mol motsvarar måttlig albuminuri (även kallat mikroalbuminuri), 30–300 g per mol motsvarar kraftig ökning (makroalbuminuri) och över 300 mycket kraftig (gräns för nefrotiskt syndrom).

Risken för försämrad njurfunktion utvärderas utifrån graden av albuminuri och nedsatt njurfunktion. Denna riskvärdering ligger till grund för om patienten ska behandlas i primärvården eller hos specialist. Riskbedömningen görs utifrån flera parametrar, där patientens GFR, albumin/kreatinin-kvot, ålder och takt i försämring av njurfunktion är avgörande.

I ett första steg utreds orsaken till den nedsatta njurfunktionen. Bakomliggande sjukdomar som kan orsaka en försämring av njurfunktionen behandlas. Detta inkluderar högt eller lågt blodtryck, diabetes, hjärtsvikt och andra kardiovaskulära sjukdomar. Eventuella läkemedel som kan förvärra problemen med njursvikt sätts ut.

Förutom behandling av de bakomliggande sjukdomarna består behandlingen av diuretika och blockad av det så kallade renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med ACE-hämmare eller ARB². RAAS-blockad rekommenderas vid högt blodtryck eller albuminuri. Ett målvärde är att hålla albumin/kreatininnivåerna under 30 mg/mol, det vill säga att undvika makroalbuminuri.

Behandlingen består därför vanligtvis av en kombination av RAAS-blockad, vätskedrivande läkemedel (diuretika) och läkemedel för bakomliggande sjukdom, exempelvis blodtryckssänkande och glukossänkande läkemedel efter behov. Hos patienter med underliggande diabetes ger god blodsockerkontroll minskad risk för progress av diabetesnefropati [1].

Även den internationella organisationen Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), som utvecklar och implementerar evidensbaserad kliniska behandlingsriktlinjer inom nefrologi, har uppdaterade behandling av diabetes och kronisk njursjukdom. Enligt dessa rekommenderas alla patienter med diabetes och kronisk njursjukdom behandling SGLT2-hämmare. Vid samtidig hypertoni och proteinuri rekommenderas även RAAS-blockad, men RAAS-blockad kan även övervägas vid isolerad proteinuri. Enligt dessa riktlinjer kan tillägg av icke-steroid MRA ges vid bestående proteinuri trots behandling med RAAS-blockad och SGLT2-hämmare om kaliumnivåerna är normala [3].

Uppdaterade nationella riktlinjer för behandling av typ-2 diabetes med njurpåverkan saknas. Enligt TLV:s anlitate kliniska expert minskar SGLT2-hämmare progresstakten av njurfunktionsförlust hos typ-2 diabetiker med albuminuri samt risken för kardiovaskulära komplikationer hos alla patienter med typ-2 diabetes och etablerad kardiovaskulär sjukdom oavsett om albuminuri förekommer eller inte. Insättning av SGLT2-hämmare rekommenderas till alla patienter med typ-2 diabetes och ett estimerat GFR över 25 ml/min/1,73 m² kroppsytta. Det innebär att SGLT2-hämmare nu ingår i basbehandlingen vid typ-2 diabetes.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ. Företaget menar att dagens standardbehandling för typ 2-diabetes med njurfunktionspåverkan framför allt är RAAS-blockad i kombination med blodsockerreglerande behandling, och bedömer att Kerendia kommer att användas i tillägg till denna behandling.

TLV:s kliniska expert uppger att i stort sett samtliga patienter med typ-2 diabetes och albuminuri, utöver RAAS-blockad, även har indikation för SGLT2-hämmare.

TLV:s diskussion

Kerendia är indicerat för behandling av njurfunktionsnedsättning i stadium tre och fyra i kombination med proteinuri, vilket innebär att patienter aktuella för behandling i regel antas ha pågående standardbehandling i enlighet med gällande rekommendationer. TLV bedömer därför att Kerendia i klinisk praxis kommer att användas som tillägg till redan pågående standardbehandling. Med stöd av klinisk expert bedöms såväl RAAS-blockad som SGLT2-hämmare ingå i denna standardbehandling.

² ACE står för angiotensinkonverterande enzym och ARB står för angiotensinreceptorblockerare.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ till Kerendia. För de flesta patienter med njurfunktionsnedsättning och proteinuri inkluderar standardbehandling RAAS-blockad och SGLT2-hämmare.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

Kronisk njursjukdom är vanligtvis en långsamt progredierande sjukdom som är symtomfri i sin mildaste form men som progredierar till en sjukdom med besvärande symtom och risk för att utveckla följsjukdomar med både försämrad livskvalitet och högre risk för död. Vid GFR under 20 ml/min utvecklas succesivt symtom som trötthet, matleda, illamående, viktnedgång och klåda. Patienter med njursjukdom stadium tre och fyra och albuminuri har en hög till mycket hög risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och U-albumin/U-kreatinin-kvot över 30 g/mol är en prognostiskt ogynnsam faktor för utveckling av uttalad njurfunktionsnedsättning och behov av dialys [1]. Förekomst av diabetes i sig, oavsett typ, dubblar även risken för hjärt-kärlsjukdom. Hos patienter med typ 2-diabetets, nedsatt njurfunktion och proteinuri ökar risken för hjärt-kärlsjukdom flerfaldigt enligt TLV:s anlitate kliniska expert, och enligt europeiska hjärtläkarföreningens riskskattningsverktyg klassas tioårsrisken för att drabbas av hjärt-kärlsjukdom som mycket hög hos dessa patienter [4]. Hos äldre patienter med kronisk njursjukdom och samsjuklighet, är sannolikheten för att avlida inom några år i många fall större än att de utvecklar uremi med dialysbehov [1].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att tillståndet med samtidig diabetes typ 2, njurfunktionsnedsättning i stadium tre och fyra och proteinuri har en hög svårighetsgrad. Bedömningen görs mot bakgrund av en redan etablerad njursjukdom med hög till mycket hög risk för snabb progress och en mycket hög risk för utveckling av kardiovaskulär sjukdom.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Företagets godkännande för den ansökta patientpopulationen bygger på en fas III-studie, FIDELIO-DKD. Företaget har även inkommit med en fas III-studie som utvärderar finerenons effekt hos patienter med typ 2-diabetes och njursvikt i stadium ett till fyra, FIGARO-DKD, samt en sammanlagd analys av dessa två studier kallad FIDELITY.

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
FIDELIO-DKD [5] clinicaltrials.gov ID-nr NCT02540993	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multinationell, parallellgruppsstudie. Studiebehandling: 20 mg finerenon en gång per dag (som tillägg till standardbehandling). Primärt utfallsmått: kompositmått av tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR $\geq 40\%$ från baslinjen eller död orsakad av njursvikt.	Inget tillägg till standardbehandling (placebo).	N=5734 patienter Vuxna med diabetes typ 2, CKD stadie 3–4 och proteinuri.	Finerenon gav en signifikant relativ riskreduktion på 18 % jämfört med placebo avseende det primära effektmåttet njursvikt, sänkning av eGFR $\geq 40\%$ från baslinjen eller död orsakad av njursvikt.

	Medianuppföljningstid 2,6 år.			
FIGARO-DKD [6] [6] clinicaltrials.gov ID-nr NCT02545049	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multinationell, parallellgruppsstudie. Studiebehandling: 20 mg finerenon en gång per dag (som tillägg till standardbehandling). Primärt utfallsmått: kompositmått av tid till första händelse av CV-död, icke-fatal stroke eller sjukhusvård för hjärtsvikt. Medianuppföljningstid 3,4 år	Inget tillägg till standardbehandling (placebo).	N=7437 patienter Vuxna med diabetes typ 2, CKD stadie 1–4 och proteinuri.	Finerenon gav en signifikant relativ riskreduktion på 13 % jämfört med placebo avseende det primära effektmåttet tid till första händelse av CV-död, icke-fatal stroke eller sjukhusvård för hjärtsvikt.

FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD

Nedanstående information om studierna är hämtad från publicerade artiklar om studierna eller EMA:s publika utvärderingsrapport om Kerendia (EPAR) daterad 16 december 2021.

Metod

FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD var dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade och händelsedrivna multicenterstudier med syfte att utvärdera effekt och säkerhet av finerenon hos patienter med typ 2-diabetes, nedsatt njurfunktion och proteinuri. Beräknat antal patienter med en primär händelse för tillräcklig statistisk styrka var i FIDELIO-DKD 1068 stycken och i FIGARO-DKD 976 stycken.

Inklusionskriterier var ålder över 18 år, diabetes typ 2 med njurfunktionspåverkan och proteinuri, maximalt tolererbar dos RAAS-blockad samt serumkalium mindre än eller lika med 4,8 mmol/l. Exklusionskriterier var bland annat icke-diabetisk njursjukdom, dialys och njurtransplantation. I båda studierna stratifierades randomiseringen med avseende på geografisk region, typ av albuminuri och eGFR, i FIGARO-DKD stratifierades randomiseringen även utifrån kardiovaskulära händelser i anamnesen.

I FIDELIO-DKD var ett kompositmått av tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR med 40 procent eller mer från baslinjen och död orsakad av njursvikt primärt utfallsmått och tid till första händelse av CV-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusvård för hjärtsvikt sekundärt utfallsmått, medan det omvända gällde i FIGARO-DKD, se tabell 3.

Tabell 3 Översikt studieupplägg FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD

Studie	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD
Antal patienter	5 734	7 437
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> - Ålder ≥18 år - Diabetes typ 2 och CKD definierad som albumin/kreatinin-kvot 30-<300 mg/g (3,4–33,4 g/mol), eGFR 25-<60 ml/min/1,73 m² och diabetesretinopati, eller albumin/kreatinin-kvot 300–5000 mg/g (33,4–565 g/mol) och eGFR 25-<75 ml/min/1,73 m². - Maximalt tolererbar dos ACE-hämmare/ARB - Serumkalium ≤4,8 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> - Ålder ≥18 år - Diabetes typ 2 och CKD definierad som albumin/kreatinin-kvot 30-<300 mg/g (3,4–33,4 g/mol), eGFR—5--90 ml/min/1,73 m² eller albumin/kreatinin-kvot 300–5000 mg/g (33,4–565 g/mol) och eGFR ≥60 ml/min/1,73 m². - Maximalt tolererbar dos ACE-hämmare/ARB - Serumkalium ≤4,8 mmol/l
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> - Icke-diabetisk njursjukdom - Okontrollerad hypertoni - HbA1c >12% (>115 mmol/mol) 	<ul style="list-style-type: none"> - Icke-diabetisk njursjukdom - Okontrollerad hypertoni - HbA1c >12% (>115 mmol/mol)

	<ul style="list-style-type: none"> - Systoliskt blodtryck >90 mmHg - Kronisk symtomatisk hjärtsvikt - Kardiovaskulär händelse nyligen - Dialys för akut njursvikt - Njurtransplantation 	<ul style="list-style-type: none"> - Systoliskt blodtryck >90 mmHg - Kronisk symtomatisk hjärtsvikt - Kardiovaskulär händelse nyligen - Dialys för akut njursvikt - Njurtransplantation
Uppföljningstid	2,6 år	3,4 år
Primärt utfallsmått	Tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR \geq 40% från baslinjen eller död orsakad av njursvikt.	Tid till första händelse av CV-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusvård för hjärtsvikt.
Sekundärt utfallsmått	Tid till första händelse av CV-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusvård för hjärtsvikt.	Tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR \geq 40% från baslinjen eller död orsakad av njursvikt.

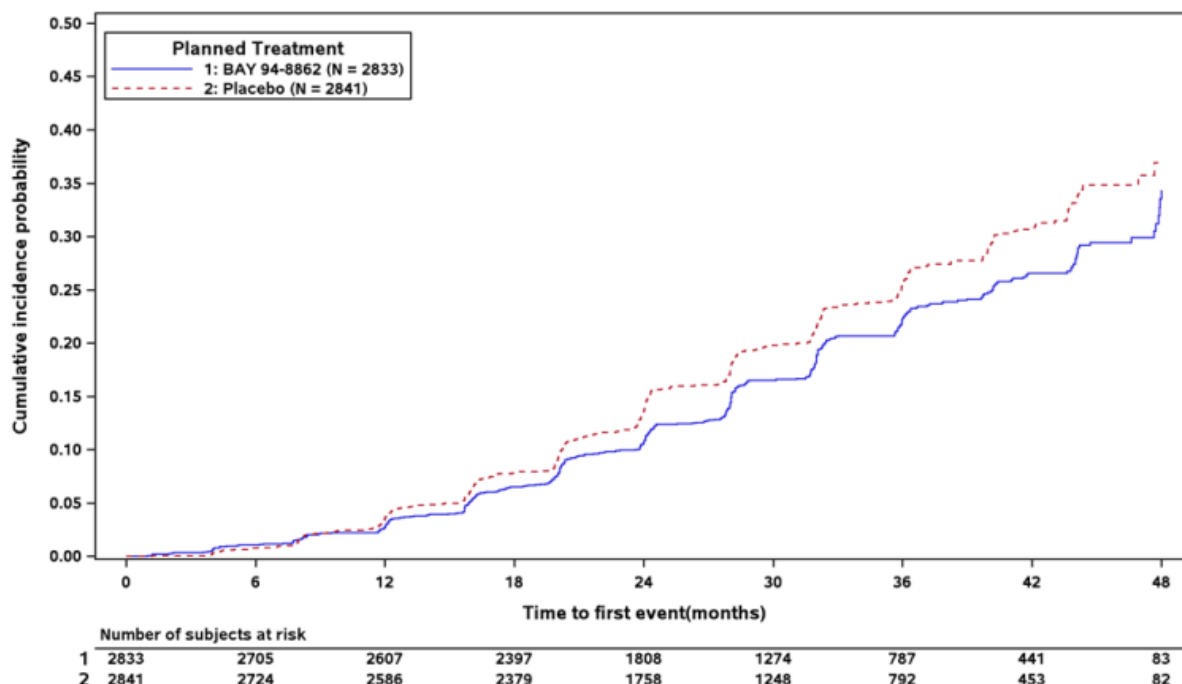
Resultat

FIDELIO-DKD

Totalt randomiserades 5 734 patienter mellan september 2015 och juni 2018. Median uppföljningstid var 2,6 år. Behandlingsarmen och placeboarmen var väl matchade avseende baslinjekaraktäristika. Det primära sammansatta effektmåttet inträffade hos 504 studiedeltagare (17,8 %) i behandlingsarmen och 600 studiedeltagare (21,1 %) i placeboarmen, vilket ger en hazardkvot på 0,825 (95% KI 0,732–0,928), se tabell 4. Under studiens första tolv månader skedde få händelser i båda armarna, därefter divergerar effektkurvorna, se figur 1. Absolut riskreduktion var efter 24 månader 2,9 procent och efter 36 månader 3,4 procent, vilket motsvarar NNT 34 respektive 29. Under de första 24 månaderna var eGFR lägre i behandlingsarmen än i placeboarmen medan de omvända gällde efter 24 månader.

Tabell 4. Primära och sekundära utfallsmått, FIDELIO-DKD.

Utfallsmått	Finerenon antal (%)	Placebo antal (%)	Hazardkvot (95% KI)
Primärt utfallsmått	504 (17,8)	600 (21,1)	0,82 (0,73–0,93)
Njursvikt (terminal njursvikt eller eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)	208 (7,3)	235 (8,3)	0,87 (0,72–1,05)
Sänkning av eGFR \geq 40% från baslinjen	479 (16,9)	577 (20,3)	0,81 (0,72–0,92)
Död orsakad av njursvikt	2 (<0,1)	2 (<0,1)	
Sekundära utfallsmått	367 (13,0)	420 (14,8)	0,86 (0,75–0,99)
Kardiovaskulär död	128 (4,5)	150 (5,3)	0,86 (0,68–1,08)
Icke-fatal hjärtinfarkt	70 (2,5)	87 (3,1)	0,80 (0,58–1,09)
Icke-fatal stroke	90 (3,2)	87 (3,1)	1,03 (0,76–1,38)



Figur 1. Kaplan-Meier kurvor för finerenon och placebo, primärt effektmått.

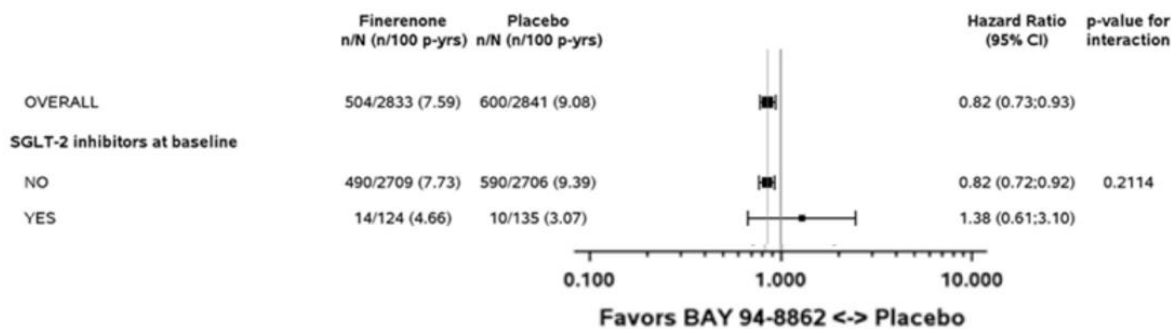
Mellan stratifieringsgrupperna sågs inga statistiskt signifikanta skillnader avseende det primära effektmåttet.

Det primära sekundära effektmåttet inträffade hos 367 studiedeltagare (13,0%) i finerenonarmen och 420 studiedeltagare (14,8%) i placeboarmen, vilket ger en hazardkvot på 0,86 (95% KI 0,747–0,989). Effektkurvorna för det primära effektmåttet divergerar från månad ett och skillnaden består under studietiden. För effektmåttet död oavsett orsak var den relativa riskreduktionen 10,5 procent, vilket inte var signifikant (hazardkvot 0,90, 95% KI 0,75–1,08). Övriga effektmått är därmed explorativa.

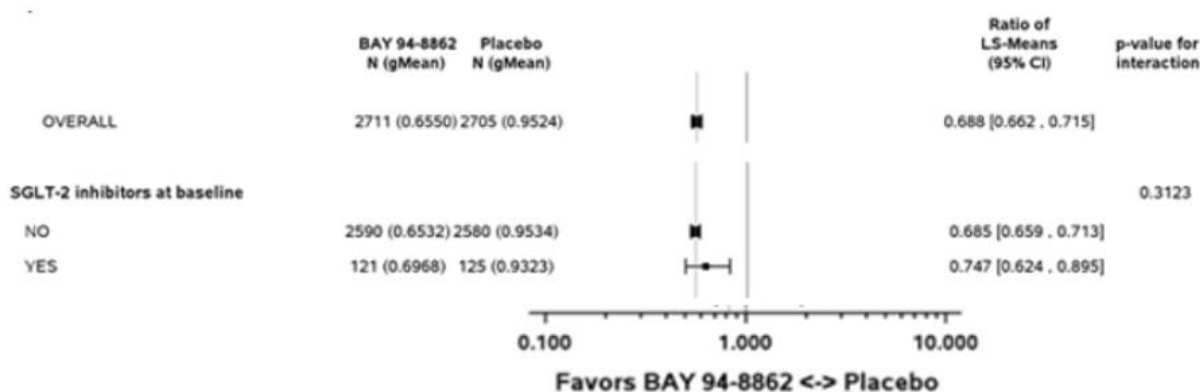
Andelen studieavbrott på grund av oönskade händelser var i behandlingsarmen 7,3 procent och i placeboarmen 5,9 procent. Den vanligaste biverkningen var hyperkalemi som rapporterades hos 15,8 procent i behandlingsarmen och 7,8 procent i placeboarmen och ledde till permanent utsättning av studieläkemedlet hos 2,3 och 0,9 procent i respektive arm.

Subgruppsanalyser

Endast 4,6 procent av studiedeltagarna hade behandling med SGLT2-hämmare vid baslinjen och antalet händelser för subgruppen var få. Subgruppsanalyser visar ingen signifikant skillnad i effekt mellan deltagare med och utan SGLT2-hämmare avseende primärt effektmått (p -värde för interaktion 0,214), se figur 2. Vid analys av effekt på kreatinin/albumin-kvot är fördelen för behandling med finerenon tydligare, se figur 3.



Figur 2. Subgruppsanalys avseende SGLT2-hämmare vid baslinjen, primärt effektmått.



Figur 3. Subgruppsanalys avseende SGLT2-hämmare vid baslinjen, albumin/kreatinin-kvot.

Kardiovaskulär sjukdom i anamnesen och BMI över 30 kg/m² gav en signifikant mindre uttalad effekt (p-värde för interaktion <0,05) avseende det primära effektmåttet. För det primära sekundära effektmåttet sågs inga statistiskt signifikanta skillnader mellan subgrupperna.

FIGARO-DKD

Resultat

Totalt randomiserades 7 437 patienter mellan september 2015 och oktober 2018. Medinauppföljningstiden var 3,4 år. Behandlingsarmen och placeboarmen var väl matchade avseende baslinjekarakteristika. Det primära sammansatta effektmåttet inträffade hos 458 studiedeltagare (12,4 %) i behandlingsarmen och 519 studiedeltagare (14,2 %) i placeboarmen, vilket ger en hazardkvot på 0,87 (95% KI 0,76–0,98), se tabell 5. Gällande det primära sekundära effektmåttet sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna, 350 patienter (9,5 %) i behandlingsarmen och 395 patienter (10,8 %) i placeboarmen drabbades av en händelse, vilket ger en hazardkvot på 0,87 (95% KI 0,76–1,01). Övriga effektmått är därmed explorativa.

Tabell 5. Primära och sekundära utfallsmått, FIGARO-DKD

Utfallsmått	Finerenon antal (%)	Placebo antal (%)	Hazardkvot (95% KI)
Primärt utfallsmått	458 (12,4)	519 (14,2)	0,87 (0,76–0,98)
Kardiovaskulär död	194 (5,3)	214 (5,8)	0,9 (0,74–1,09)
Icke-fatal hjärtinfarkt	103 (2,8)	102 (2,8)	0,99 (0,76–1,31)
Icke-fatal stroke	108 (2,9)	111 (3,0)	0,97 (0,74-1,26)
Sjukhusvård för hjärtsvikt	117 (3,2)	163 (4,4)	0,71 (0,56-0,90)
Sekundära utfallsmått	350 (9,5)	395 (10,8)	0,87 (0,87-1,01)

Njursvikt (terminal njursvikt eller eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)	46 (1,2)	62 (1,7)	0,72 (0,49–1,05)
Sänkning av eGFR ≥40% från baslinjen	338 (9,2)	385 (10,5)	0,87 (0,75–1,00)
Död orsakad av njursvikt	0	2 (0,1)	

Andelen studieavbrott på grund av oönskade händelser var i behandlingsarmen 5,6 procent och i placeboarmen 5,0 procent. Den vanligaste biverkningen var hyperkalemi som rapporterades hos 10,8 procent i behandlingsarmen och 5,3 procent i placeboarmen och ledde till permanent utsättning av studieläkemedlet hos 1,2 och 0,4 procent i respektive arm.

Subgruppsanalyser

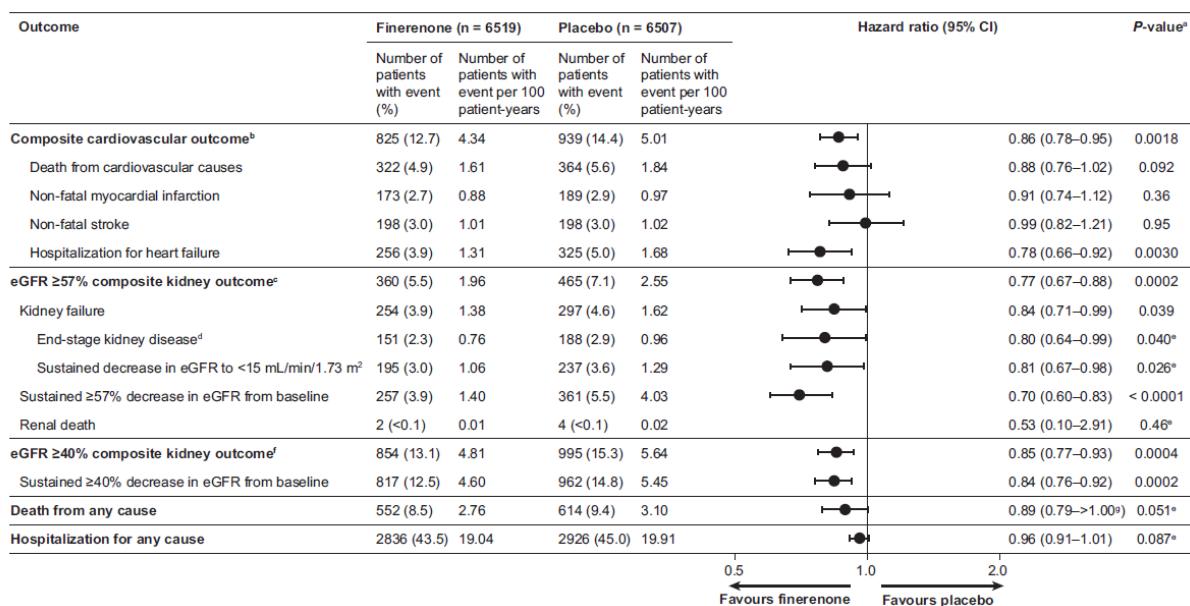
I FIGARO-DKD hade 8,4 procent av studiedeltagarna behandling med SGLT2-hämmare vid baslinjen och ytterligare 15,8 procent påbörjade behandling under studietiden. Subgruppsanalyser visar ingen signifikant skillnad i effekt mellan deltagare med och utan SGLT2-hämmare avseende primärt effektmått och talar för fördel av kombinationen, se Figur 4. Även för övriga fördefinierade subgrupper var resultaten bestående.

Subgroup	Finerenone	Placebo	Finerenone	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)
	no. of patients with event /total no.		No. of patients with event per 100 patient-years		
All patients	458/3686	519/3666			0.87 (0.76–0.98)
SGLT-2i at baseline					
No	434/3372	482/3362	4.01	4.50	0.89 (0.78–1.01)
Yes	24/314	37/304	2.37	3.95	0.49 (0.28–0.86)

Figur 4. Subgruppsanalys avseende SGLT2-hämmare vid baslinjen, primärt effektmått

FIDELITY [6]

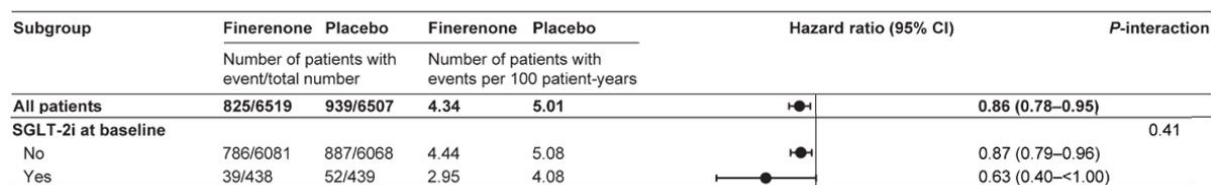
Syftet med den sammanlagda analysen var att studera effekt och säkerhet för finerenon i en bred population av patienter med kronisk njursjukdom och därmed erhålla mer robusta resultat. Totalt inkluderades 13 026 patienter ur FIDLIO-DKD och FIGARO-DKD och uppföljningstiden var i median tre år. Huvudsakliga effektmått var kompositmått av tid till första händelse av CV-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke och sjukhusvård för hjärtsvikt och tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR med minst 57 procent från baslinjen i minst fyra veckor och död orsakad av njursvikt. Det kardiovaskulära kompositmålet inträffade hos 825 patienter (12,7%) i behandlingsarmen och 939 patienter (14,4%) i placeboarmen vilket ger en hazardkvot på 0,86 (95% KI 0,78–0,95) och det renala kompositmålet inträffade hos 360 patienter (5,5%) i behandlingsarmen och 465 patienter (7,1%) i placeboarmen vilket ger en hazardkvot på 0,77 (95% KI 0,67–0,88), se figur 5. Den absoluta riskskillnaden på 2,2 procent respektive 1,7 procent motsvarar NNT 46 för det kardiovaskulära effektmåttet och 60 för det renala effektmåttet.



Figur 5. Resultat för primära och sekundära utfallsmått, FIDELITY.

Subgruppsanalyser

Subgruppsanalyser visar stabila resultat för samtliga fördefinierade subgrupper inklusive användning av SGLT2-hämmare vid baslinjen. Resultaten indikerar en möjlig additiv effekt av kombinationen finerenon och SGLT2-hämmare avseende det primära kardiovaskulära effektmåttet samt det primära renala effektmåttet, se Figur 6. Subgruppsanalys för enbart patienter i stadium tre och fyra ger för det renala effektmåttet en hazardkvot på [-----] och för det kardiovaskulära effektmåttet en hazardkvot på [-----].



Figur 6. Subgruppsanalys avseende användning av SGLT2-hämmare vid baslinjen, CKD stadium 1–4, primärt kardiovaskulärt effektmått.

Biverkningar

Effekt och säkerhet av finerenon har studerats i fas III-studierna FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD. Den vanligaste biverkningen är enligt produktresumén hyperkalemi (mycket vanlig). Vanliga biverkningar är hyponatremi, hypotoni, pruritus och minskad glomerulär filtrations-hastighet. Mindre vanlig biverkan är sänkt hemoglobinvärde.

TLV:s diskussion

För de enskilda komponenterna i det primära och det primära sekundära kompositmåttet i FIDELIO-DKD var styrkan i studien otillräcklig varför resultaten bör tolkas med viss försiktighet. Signifikans nåddes enbart för komponenten sänkning av eGFR med 40 procent eller mer från baslinjen. Godkännandet bygger endast på FIDELIO-DKD. EMA konstaterar att ingen uttalad effekt sågs för någon av komponenterna i det sammansatta kardiovaskulära effektmåttet i studien och att underlaget för den kardiovaskulära effekten vid tidpunkten för utvärdering var otillräckligt. Därmed är endast behandlingseffekten avseende det renala effektmåttet utvärderat av EMA. I FIGARO-DKD sågs, utöver för det primära och det primära sekundära kompositmåttet, signifikans för komponenterna sjukhusvård för hjärtsvikt och progress till njursjukdom i slutstadiet. Det explorativa sekundära effektmåttet sänkning av eGFR med 57 procent eller mer från baslinjen var signifikant i de båda fas III-studierna. SGLT2-hämmare användes av 4,6 procent av studiedeltagarna i FIDELIO-DKD. EMA har därför inte värderat

effekten av kombinationen med SGLT2-hämmare och RAAS-blockad i sin bedömning avseende den godkända indikationen. I FIGARO-DKD hade 8,4 procent av studiedeltagarna behandling med SGLT2-hämmare vid baslinjen, vilket inte hade negativ inverkan på det primära kardiovaskulära effektmåttet (hazardkvot 0,49 KI 0,28–0,86, p-värde ej angivet).

Behandlingseffekten av Kerendia vid kronisk njursjukdom associerad med typ 2-diabetes och albuminuri förefaller oberoende av eGFR och grad av albuminuri, varför data från hela FIDELITY-populationen kan stödja slutsatserna för den population subventionsansökan avser. I FIDELITY sågs signifikans för samtliga ingående komponenter i det renala kompositmåttet utom död orsakad av njursvikt, medan det för komponenterna i det sammansatta kardiovaskulära effektmåttet fortsatt endast ses signifikans för sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt. Inga signifikanta skillnader i behandlingseffekt observerades för någon fördefinierad analyserad subgrupp, dock presenteras subgruppsanalyserna i FIDELITY-populationen endast för det primära kardiovaskulära kompositmåttet. Totalt 877 patienter behandlades med SGLT2-hämmare vid baslinjen. Effekten i subgruppen förfaller minst lika bra och indikerar även en möjlig additiv effekt [-----] vilket är förenligt med de kompletterande verkningmekanismerna. Den av TLV efterfrågade subgruppsanalysen för FIDELITY-populationen avseende de primära effektmåtten inkluderande studiedeltagare i CKD-stadium tre och fyra baseras på ett lägre antal patienter, men motsäger inte att effekten är likvärdig för patienter enbart i dessa njurfunktionsstadier. Mot bakgrund av att data från den sammanlagda analysen styrker effekten för de primära kompositmåtten utgår TLV ifrån att behandlingseffekten för finerenon är modest men relevant för den utvärderade patientpopulationen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att effekten av finerenon hos patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom i stadium tre till fyra med proteinuri är bättre än inget tillägg till bästa understödande vård inkluderande RAAS-blockad och SGLT2-hämmare avseende progress av njursjukdom samt minskning av kardiovaskulära händelser.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Kerendia som tillägg till standardbehandling i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling. Företaget definierar standardbehandling i modellen som RAAS-blockad i kombination med blodsockerreglerande behandling (4 % SGLT2-hämmare).

Företaget ansöker i första hand om subvention för hela den godkända indikationen (generell subvention) och i andra hand om subvention begränsad till behandling av kronisk njursjukdom (stadium tre och fyra med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna som har behov av ytterligare behandling trots rekommenderad standardbehandling enligt Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO:s) riktlinjer.

Den analyserade patientpopulationen i den hälsoekonomiska analysen motsvarar patienter i den poolade studien FIDELITY med kronisk njursjukdom (CKD) stadium tre och fyra och albuminuri med typ 2-diabetes. Patienternas genomsnittliga ålder är 66,8 år vid baslinje och patientpopulationen består till 64,6 % av män. I modellen antas en livstid tidshorisont (33 år).

Modellen består av [--] ömsesidigt uteslutande hälsostadier, se Figur 7. Vid baslinje fördelas samtliga individer till hälsostadium [-----] alternativt [-----] utan historik av tidigare kardiovaskulär (CV) händelse. Progression av njursjukdomen modelleras genom [----] av kronisk njursjukdom (CKD) [-----] följt av [----] stadier för patienter med [-----] alternativt [-----]. Modellen har [-----] motsvarande hälsostadier för patienter efter första upplevda CV-händelse (efterföljande CV-händelser) samt ett hälsostadie för död.

Cykellängden i modellen är fyra månader. Modellen utgår från ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och inkluderar därmed enbart direkta kostnader. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 7. Företagets hälsoekonomiska modellstruktur.

TLV:s diskussion

Företagets analys är känslig för förändring i variabeln genomsnittlig ålder vid behandlingsstart. I sitt grundscenario applicerar företaget en genomsnittlig startålder på 66,8 år, vilken baseras på den genomsnittliga åldern för patienter med kronisk njursjukdom stadium tre och fyra med albuminuri i FIDELITY-studien.

TLV:s expert anger att patienter som kan vara aktuella för behandling med Kerendia är inom åldersspannet 65–69 år, med grund i studien av Svensson et al. (2013) [7].

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att den genomsnittliga startåldern i företagets grundscenario (66,8 år) överensstämmer med åldern i svensk klinisk praxis. TLV varierar dock åldern i sina känslighetsanalyser för att redovisa osäkerheten i resultatet.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Det medicinska effektmåttet som i huvudsak driver modellen är progression i kronisk njursjukdom (CKD) vilken modelleras som den relativa risken för minskning av eGFR till <15 ml/min kvarstående under minst fyra veckor samt den relativa risken för progression till dialys respektive njurtransplantation. Dessa tre effektmått utgör komponenter i det renala kompositmåttet.

Därtill modelleras även den relativa risken för det kardiovaskulära (CV) kompositmåttet första CV-händelse och efterföljande CV-händelser. Risken för de ingående komponenterna i kompositmåttet CV-händelse (icke fatal stroke, icke fatal hjärtinfarkt samt hospitalisering för hjärtsvikt) modelleras inte separat. I stället utgör dessa, för kompositmåttet första CV-händelse, en

andel i det kardiovaskulära kompositmättet [---] % hjärtinfarkt, [---] % ischemisk stroke, [---] % intracerebral blödning och [---] % hospitalisering till följd av hjärtsvikt). Modellen tar ingen hänsyn till fördelningen av typ av CV-händelse vid efterföljande händelser på grund av begränsad tillgång till data. De kardiovaskulära händelserna delas även in i två faser, en akut och en stabil fas. Den akuta fasan antas pågå i en cykel.

Utöver detta modelleras även hazardkvoter för övriga händelser, de vill säga risk för hyperkalemi (med och utan sjukhusinläggning) samt nydiagnostiserad förmaksflimmer/fladder.

Övergångsannolikheterna i modellen beräknas i första steget utifrån patienter som enbart fick standardbehandling i FIDELITY med CKD stadium tre och fyra. Sannolikheten för övergång till hälsotillstånd efter första CV-händelsen är differentierade över tid. Tidshorisonten är uppdelad i två delar; den första delen överensstämmer med uppföljningstiden i FIDELITY (median tre år) varvid konstanta övergångsannolikheter modelleras under denna period. Under den andra tidsperioden justeras sannolikheten för att inkludera en ökad sannolikhet för CV-händelser beroende på ålder.

För att sedan beräkna behandlingsspecifika övergångsannolikheter för Kerendia korrigeras övergångsannolikheten för standardbehandling med tilläggseffekten av finerenon genom hazardkvoter (HR) som antas vara konstanta över tid. HR är baserade på resultaten i FIDELITY. Kerendia modelleras ha en effekt på såväl njurfunktion, kardiovaskulära händelser och mortalitet, se Tabell 6.

Företaget antar att effektskillnaderna mellan behandlingsarmarna kvarstår över tid och ingen modellering av tidsvarierande HR genomförs. Företaget anger att, baserat på data från FIDELITY, det inte finns tillräcklig evidens som talar för en avtagande effekt av finerenon.

Vid behandlingsavbrott modelleras ingen kvarvarande effekt av finerenon. Patienter som avslutar behandling tilldelas därmed kostnader och QALYs förknippade med enbart standardbehandling (jämförelsearmen). Baserat på FIDELITY beräknas risken för behandlingsavbrott uppgå till 38 procent över en fyraårsperiod, vilket motsvarar 3,2 procent av patienterna per cykel.

Tabell 6. Hazardkvoter per effektmått för finerenon, baserade på FIDELITY-studien (opublicerade data för patienter i CKD-3-4).

Effektmått	Hazardkvot
Progression i kronisk njursjukdom	
eGFR försämring <15 mL/min oavbrutet över 4 veckor	[---]
Progression till dialys	[---]
Progression till njurtransplantation	[---]
CV-händelser	
Första CV händelse	[---]
Efterföljande CV händelse	[---]
Övriga händelser	
Hyperkalemi, som leder till hospitalisering	[---]
Hyperkalemi som inte leder till hospitalisering	[---]
Nydiagnostiserat förmaksflimmer/fladder	[---]
Mortalitet	
CV död	[---]
Renal död, CKD 5 med/utan RRT	[---]

Mortalitet

För att uppskatta bakgrundsmortalitet tillämpas generella ålders- och könsspecifika mortalitetsrisker, motsvarande befolkningsdemografien i FIDELITY, baserade på SCB:s livslängdstabeller [8].

Företaget tillämpar statistik från Socialstyrelsen [9] för att beräkna andelen dödsfall i Sverige orsakade av kardiovaskulär respektive renal död. Vidare antar företaget att dessa andelar är representativa för studiepopulationen i FIDELITY. För att undvika dubbelräkning av CV-död och renal död subtraheras andelen dödsfall orsakade av CV-död och renal död från bakgrundsmortaliteten.

Därefter justerar företaget bakgrundsmortaliteten med hänsyn till CKD-progression. Hazardkvoter associerade med varje enskilt hälsotillstånd tillämpas i modellen hämtade från Darlington (2021) [10]. I studien undersöktes sambandet mellan bakgrundsmortalitet (det vill säga diabetes, högt blodtryck, hjärtinfarkt och stroke), CKD-stadie (från CKD 2 till CKD 5) och mortalitet av samtliga orsaker för patienter med CKD.

I Darlington (2021) rapporteras ingen mortalitetsdata för patienter med RRT. Således beräknades hazardkvoten för mortalitet för patienter i RRT baserat på data från UKRR-rapporten 2018 [11]. Mortalitet vid dialys beräknades genom att jämföra dödligheten i en utbredd RRT-population med dödligheten i den allmänna befolkningen. Mortalitet vid en njurtransplantation härleddes därefter från förhållandet mellan dödlighet fem år efter njurtransplantation och dödlighet fem år efter dialys.

Tabell 7. Hazardkvoter för mortalitet, per hälsotillstånd.

Hälsotillstånd	Hazardkvot	Referens
[---]	1,14	Darlington et al. (2021) [10]
[---]	1,33	
[---]	6,42	
[---]	9,49	
[---]	10,04	U. R. Registry (2020) [11]
[---]	1,55	

För patienter som drabbas av en CV-händelse antas mortaliteten öka ytterligare. Förutom vid CV-död, vilket är en potentiell omedelbar effekt av en CV-händelse, antogs dödligheten öka i cyklerna efter den första CV-händelsen. Hazardkvoter baserade på kostnadseffektivitetsanalysen av Erickson (2013) [12] tillämpades för patienter i varje cykel efter en CV-händelse. I Erickson (2013) presenteras den långsiktiga ökningen av dödligheten efter hjärtinfarkt och stroke för patienter som överlevde den akuta händelsen. På grund av brist på sjukhusinläggningsdata för hjärtsviktspatienter antogs hazardkvoten motsvara den för hjärtinfarkt.

Tabell 8. Hazardkvoter för mortalitet applicerade efter första CV-händelse.

CV-händelse	Hazardkvot	Referens
Hjärtinfarkt	1,40	Erickson et al. (2013) [12]
Stroke	2,30	
Hospitalisering vid hjärtsvikt	1,40	Antagande: samma som för hjärtinfarkt

Tilläggseffekt av SGLT2-hämmare

Företaget anser att det inte råder tydlighet huruvida användningen av SGLT2-hämmare som en del i standardbehandlingen påverkar baslinjerisken för progression av kronisk njursjukdom och kardiovaskulära händelser hos patienter med kronisk njursjukdom och typ 2-diabetes.

I företagets grundscenario påverkas enbart kostnaden för standardbehandling om en högre andel patienter antas behandlas med SGLT2-hämmare. Dock finns möjligheten att i den hälsoekonomiska modellen inkludera tilläggseffekten av SGLT2-hämmare på baslinjerisken för CKD-progression och CV-händelser för den andel patienter som behandlas med SGLT2-hämmare. För att ta hänsyn till tilläggseffekten av SGLT2-hämmare korrigeras hazardkvoterna avseende CKD-progression, CV-död samt risk för första CV-händelsen i modellen baserat på kliniska studier avseende SGLT2-hämmare [13]

Tabell 9. Justerade hazardkvoter för SGLT2-hämmare, per effektmått.

Effektmått	Justerad hazardkvot efter SGLT2-hämmare	Referens
Progression i kronisk njursjukdom		
Minskning av eGFR till <15 ml/min kvarstående under minst 4 veckor	[---]	Beräknad av företaget baserat på Heerspink et al. (2020) [13]
Progression till dialys	[---]	
Progression till njurtransplantation	[---]	[---]
Mortalitet		
CV död	[---]	Beräknad av företaget baserat på [13]
CV-händelser		
Första CV-händelse	[---]	Beräknad av företaget baserat på [13]

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anger att i princip samtliga patienter med albuminuri samt med tecken på etablerad kardiovaskulär sjukdom har indikation för SGLT2-hämmare. Vidare anger exper-ten att över 75 procent av samtliga patienter med indikation kommer att behandlas med SGLT2-hämmare inom ett par år.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att SGLT2-hämmare kommer att utgöra standardbehandling i svensk klinisk praxis för omkring 75 procent av patienterna med typ 2-diabetes med samsjuklighet av kronisk njursjukdom. TLV justerar därmed för kostnader och effekter relaterade till SGLT2-hämmare för 75 procent av patienterna i sitt grundscenariot. Eftersom denna uppskattning är osäker utför TLV även känslighetsanalyser på andelen patienter som kommer att behandlas med SGLT2-hämmare.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Varje hälsotillstånd i företagets hälsoekonomiska modell, se Figur 7, är förknippat med en förväntad livskvalitetsvikt enligt nedan Tabell 10. Dessa är inhämtade från flertal källor i litteraturen. Företaget har samlat in livskvalitetsdata i den poolade FIDELITY-analysen men bedömer, på grund av databrist för vissa hälsotillstånd, att livskvalitetsdata inhämtad från litteraturen är mer robusta för att användas i syfte av en hälsoekonomisk analys.

Livskvalitet för patienter i hälsotillståndet [-----] utgör livskvalitetsvikten vid baslinje i den hälsoekonomiska modellen. Livskvaliteten för dessa patienter antas vara densamma som för den generella svenska populationen i åldern 60–69 år och uppgår därmed till 0,80 i enlighet med Burström et al (2011) [14]. Övriga hälsotillstånd är förknippade med en lägre livskvalitet i förhållande till baslinjen.

Tabell 10. Livskvalitetsförsämring i jämförelse med baslinje applicerade i företagets modell, per hälsotillstånd eller händelse.

Hälsotillstånd/händelse	Livskvalitetsförsämring från baslinje (0,80)	Referens
[-----]	-0,03	Tolvaptan (TA358) [15]
[-----]	-0,05	
[-----]	-0,22	
Hemodialys (HD)	-0,35	
Peritonealdialys (PD)	-0,26	
Komplikationer vid HD	-0,02	
Komplikationer vid PD	-0,02	
Njurtransplantation, akut	-0,15	
Njurtransplantation, post-akut	-0,08	
Hjärtinfarkt, akut	-0,14	
Hjärtinfarkt, post-akut	-0,07	
Stroke, akut	-0,16	
Stroke, post-akut	-0,08	

Hospitalisering vid hjärtsvikt, akut	-0,32	McEwan (2020) [17]
Hospitalisering vid hjärtsvikt, psot-akut	-0,03	
Hyperkalemi (med och utan hospitalisering)	-0,03	Palaka (2020) [18]
Efterföljande CV-händelser	[---]	[-----] ----- ----- ----- -----]
Förmaksflimmer/fladder	-0,01	Rinciog (2019) [19]

TLV:s bedömning: TLV har varierat livskvalitetsvikterna i känslighetsanalyser som visar att dessa inte har någon större påverkan på TLV:s grundscenari. Livskvalitetsvikterna är i nivå med de vikter som accepterats i tidigare ärenden för motsvarande hälsotillstånd. Därmed bedömer TLV att de applicerade livskvalitetsvikterna är rimliga.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget ansöker om subvention för totalt sex förpackningar, tre i styrkan 10 mg och tre i styrkan 20 mg i tre olika förpackningsstorlekar. Ansökt pris för Kerendia är 613,86 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter oavsett styrka, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 21,92 kronor.

Ansökt pris för Kerendia är 2 032,90 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter oavsett styrka, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 20,74 kronor.

Ansökt pris för Kerendia är 2 074,46 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter oavsett styrka, vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 20,74 kronor.

Företaget anger att förpackningar om 28 tabletter är startpaket som enbart används under titreringsfasen och att förpackningar om 100 tabletter enbart är för sjukhusbruk. Vid beräkning av läkemedelskostnader i den hälsoekonomiska modellen utgår företaget därmed att enbart förpackningar om 98 tabletter förbrukas.

Tabell 11. Läkemedelskostnader för Kerendia, AUP, SEK.

Läkemedel	Förpackningsstorlek (antal)	Styrka	Pris (AUP)	Kostnad per dag (1 tablett/dag)	Kostnad per år
Kerendia	28 tabletter	10 mg/ 20 mg	613,86 kr	21,92 kr	8 002,10 kr
	98 tabletter	10 mg/ 20 mg	2 032,90 kr	20,74 kr	7 571,52 kr
	100 tabletter	10 mg/ 20 mg	2 074,46 kr	20,74 kr	7 571,78 kr

Standardbehandlingen antas bestå av RAAS-blockad i kombination med blodsockerreglerande behandling. Läkemedelskostnader för standardbehandling antas vara desamma i båda behandlingsarmarna. I sitt grundscenari antar företaget att SGLT2-hämmare utgör standardbehandling för fyra procent av patientpopulationen.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursutnyttjande i de modellerade hälsotillstånden avseende [-----] är uppskattade av två av företagets kliniska experter, se Tabell 12. Företaget anger att CKD stadium [-----] inte kräver ytterligare behandling utöver standardbehandling för typ-2 diabetes och inkluderar därmed inget resursutnyttjande för de patienter som hamnar i dessa

hälsotillstånd. Enhetskostnader för [-----] är baserade på Södra Sjukvårdsregionens prislista för 2021 [20].

Dialyskostnader beräknas per respektive dialystyp (hemodialys och peritonealdialys). Den hälsoekonomiska modellen har dock enbart ett hälsotillstånd för dialys, varvid 77,6% av patienterna antas ha HD och 22,4% i enlighet med data från Svenskt Njurregisters årsrapport 2021 [21].

Tabell 12. Vårdkostnader för CKD-relaterade hälsotillstånd, SEK.-

Hälsotillstånd	Kostnad per cykel	Referens
[---]	0 kr	-
[---]	1 207 kr	Antagande sjukvårdsbesök var [-----] (nefrolog, alternativt specialistsjuksköterska) Södra sjukvårdsregionen (2021) [20]
[---]	3 416 kr	Antagande sjukvårdsbesök var [-----] (nefrolog alternativt specialistsjuksköterska) samt dietistbesök var [-----] månad [20]
Hemodialys (HD)	236 688 kr	Antagande [-----] per vecka DRG-kod D016 [20]
Peritonealdialys (PD)	182 786 kr	[-----](V.G.R., 2004 [22]) och [-----] (Eriksson et al., 2016 [23])
Njurtransplantation, akut	364 119 kr	NordDRG (2021) [24]
Njurtransplantation, post-akut	35 731 kr	Antagande [-----] hos nefrolog samt immunsuppressiv behandling [24, 25]

I Tabell 13 presenteras kostnader förknippade med enskilda kardiovaskulära händelser samt kostnader i samband med död (vårdkostnader för palliativ vård).

Tabell 13. Vårdkostnader för kardiovaskulära händelser och död, SEK.

Händelse	Kostnad per cykel	Referens
Hjärtinfarkt, akut	56 077 kr	Genomsnitt av [-----], NordDRG (2021) [24]
Hjärtinfarkt, post-akut	6 323 kr	[-----] NordDRG 2021 [24] samt [---] besök allmänläkare Södra Sjukvårdsregionen (2021) [20]
Stroke, akut	153 325 kr	Ghatnekar (2013) [26, 27]
Stroke, post-akut	165 39 kr	
Hospitalisering vid hjärtsvikt, akut	52 861 kr	Genomsnitt av [-----] [24]
Hospitalisering vid hjärtsvikt, post-akut	4 639 kr	Mejhert et al., (2013) [28]
Efterföljande CV-händelse	78 824 kr	Antagande
Kardiovaskulär död	51 261 kr	Sahlen et al., (2016) [29]
Renal död	51 261 kr	Antagande samma som CV-död

Vårdkostnader för övriga händelser presenteras i Tabell 14. Dessa innefattar hyperkalemi som leder och inte leder till sjukhusvistelse samt nydiagnostiserad förmaksflimmer/fladder. Kostnaden för hyperkalemi som leder till sjukhusvistelse är uppskattade utifrån data från Socialstyrelsens patientregister över genomsnittliga dagar på sjukhus vid hyperkalemi, kostnadssatt enligt Södra Sjukvårdsregionens prislista 2021 [20]. För patienter som inte hospitaliserades till följd av hyperkalemi antogs resursanvändningen bestå av ett test och två telefonkonsultationer med allmänläkare.

Tabell 14. Vårdkostnader för övriga händelser, SEK.

Händelse	Kostnad per cykel	Referens
Hyperkalemi med hospitalisering	32 998 kr	Kostnad slutna vård Endokrinologi [20] * [-----] [30]
Hyperkalemi utan hospitalisering	1 393 kr	Antagande [-----] med allmänläkare. Kostnad [20]

Förmaksflimmer/fladder	13 943 kr	Genomsnitt av NordDRG 2021 [----- -----] [20]
------------------------	-----------	--

TLV:s diskussion

TLV noterar att kostnaden för dialys är den kostnadspost som har störst påverkan på resultatet i företagets grundscenario. TLV har i en tidigare hälsoekonomisk bedömning av Idefirix (dnr. 3221/2019) accepterat en årlig kostnad på 758 880 kronor för HD respektive 553 000 kronor för PD. Företagets uppskattade dialyskostnader förefaller därmed vara något underskattade. TLV justerar därför dialyskostnaderna i TLV:s grundscenario till de kostnader som accepterats i dnr. 3221/2019.

TLV:s bedömning: Kostnaden för dialys är den kostnadspost som har störst påverkan på resultatet och bedöms vara något underskattad. TLV justerar för dialyskostnaden i enlighet med tidigare dialyskostnader accepterade i Idefirix, dnr 3221/2019, och illustrerar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas när dialyskostnaden varieras.

I övrigt bedömer TLV att de kostnader som inkluderats i företagets hälsoekonomiska modell är rimliga.

4 Resultat

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Kerendia som tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Den analyserade patientpopulationen är vuxna patienter med kronisk njursjukdom (stadium tre och fyra med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes som har behov av ytterligare behandling trots rekommenderad standardbehandling. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 83 000 kronor. Företagets känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan att vara dominant till att vara dominerad.

I TLV:s grundscenario jämförs Kerendia som tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 330 000 kronor. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan 150 000 kronor och 880 000 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 4.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.3.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena i företagets grundscenario är följande:

- Livstid tidshorisont (33 år) med genomsnittlig patientålder 66,8 år i enlighet patientpopulationen i FIDELITY.
- Vid baslinje antas 90,5 % av patienterna starta i CKD stadium tre samt 9,5 % i stadium fyra.
- Progression av kronisk njursjukdom och terminal njursjukdom modelleras i enlighet med resultat från den poolade FIDELITY-analysen.
- Kerendia medför en relativ riskreduktion avseende kardiovaskulära händelser på cirka 15 procent.
- Cirka fyra procent av populationen antas behandlas med SGLT-2 hämmare.
- Enbart kostnader (ingen effekt) relaterade till SGLT-2 hämmare inkluderas.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario jämförs Kerendia mot ingen tilläggsbehandling. Behandling med Kerendia uppskattas resultera i en ökning på 0,03 livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY), varav 0,01 levnadsår, till en ökad kostnad på cirka 2 600 kronor över modellens livstids-perspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Kerendia i jämförelse mot ingen tilläggsbehandling till cirka 83 000 kronor.

Tabell 15. Resultat i företagets grundscenario, SEK.

	Kerendia	Inget tillägg till standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	153 447 kr	113 806 kr	39 641 kr
Övriga sjukvårdskostnader			
CKD treatment	8 890 kr	8 527 kr	362 kr
Dialysis	253 776 kr	282 701 kr	- 28 926 kr
Transplant	9 158 kr	10 012 kr	- 855 kr
Första CV-händelse	58 933 kr	63 766 kr	- 4 833 kr

Övriga händelser			
Efterföljande CV-händelse	24 611 kr	28 471 kr	- 3 860 kr
Biverkningar (hyperkalemi och förmaksflimmer/fladder)	5 156 kr	4 198 kr	958 kr
Kostnader till följd av död	6 737 kr	6 674 kr	63 kr
Kostnader, totalt	520 708 kr	518 156 kr	2 551 kr
Levnadsår (LY)	8,80	8,79	0,01
QALYs	6,41	6,38	0,03
Kostnad per vunnet levnadsår för Kerendia i tillägg till standardbehandling			175 031 kr
Kostnad per vunnet QALY för Kerendia i tillägg till standardbehandling			83 130 kr

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser på flertal antaganden i sitt grundscenari. Känslighetsanalyserna är baserade på högsta och lägsta värden inom konfidensintervallet för valda parametrar eller antaganden från företaget. De känslighetsanalyser som har störst påverkan på resultatet i företagets grundscenari redovisas i nedan Tabell 16.

Tabell 16. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY	
HR första CV-händelsen (0,86)		0,74	- 1 705 kr	0,05	Dominant
			0,99	7 292 kr	0,01
Fördelning vid baslinje (90,5% CKD 3, 9,5% CKD 4)	CKD 3, 100%	7 495 kr	0,02	410 134 kr	
	CKD 4, 100%	- 44 445 kr	0,15	Dominant	
HR mortalitet CKD 4 ([---])		5,19	2 950 kr	0,04	69 355 kr
			9,50	1 839 kr	0,01
HR mortalitet dialys, post-akut ([---])		5,39	- 7 999 kr	0,02	Dominant
			13,23	6 591 kr	0,03
Kostnad hemodialys (post-akut), per cykel		199 124 kr	5 930 kr	0,03	193 212 kr
			299 656 kr	- 3 112 kr	0,03
HR efterföljande CV-händelser ([---])		0,64	436 kr	0,03	13 257 kr
			1,12	5 288 kr	0,03
Genomsnittlig startålder (66,8)		49,5	- 50 160 kr	0,08	Dominant
			84,2	15 800 kr	-0,03
HR eGFR försämring <15 mL/min oavbrutet över 4 veckor ([---])		0,69	- 13 977 kr	0,07	Dominant
			1,04	22 084 kr	-0,02
HR progression till dialys ([---])		0,64	- 22 336 kr	0,06	Dominant
			1,08	31 140	-0,00
Diskonteringsränta, kostnader (3%)		0,0%	- 33 kr	0,03	Dominant
			5,0%	3 852 kr	0,03

Företaget redovisar även probabilistiska känslighetsanalyser som uppvisar en stor spridning i resultat med en sannolikhet på 29,8 % att kostnaden per vunnet QALY är dominant till fördel för Kerendia (behandling med Kerendia i jämförelse med ingen tilläggsbehandling genererar bättre effekt till en lägre kostnad) men även 31,4 % sannolikhet att kostnaden per vunnet QALY är dominerad (Kerendia genererar sämre effekt till en högre kostnad).

4.2 TLV:s grundscenari

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

Det som skiljer TLV:s grundscenari från företagets är följande:

- Cirka 75 procent av patientpopulationen antas behandlas med SGLT2-hämmare.
- Både kostnader och effekter relaterade till SGLT2-hämmare inkluderas.
- Dialyskostnader antas vara något högre än i företagets grundscenari.

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario jämförs Kerendia som tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. Enligt TLV:s grundscenario uppskattas behandling med Kerendia resultera i en ökning på 0,02 QALY, varav 0,01 levnadsår, till en ökad kostnad på cirka 7 500 kronor över modellens livstids-perspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Kerendia i jämförelse mot ingen tilläggsbehandling till cirka 332 000 kronor, se Tabell 17.

Tabell 17. Resultat i TLV:s grundscenario, SEK.

	Kerendia	Inget tillägg till standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	192 425 kr	152 257 kr	40 167 kr
Övriga sjukvårdskostnader			
CKD behandling	9 148 kr	8 817 kr	331 kr
Dialys	209 997 kr	235 634 kr	- 25 637 kr
Transplant	7 669 kr	8 408 kr	- 740 kr
Första CV-händelse	50 365 kr	54 638 kr	- 4 273 kr
Övriga händelser			
Efterföljande CV-händelser	21 070 kr	24 408 kr	- 3 338kr
Biverkningar (hyperkalemi och förmaksflimmer/fladder)	4 896 kr	3 871 kr	925 kr
Kostnader till följd av död	6 382 kr	6 347 kr	35 kr
Kostnader, totalt	501 952 kr	494 481 kr	7 471 kr
Levnadsår (LY)	9,03	9,02	0,01
QALYs	6,62	6,60	0,02
Kostnad per vunnet levnadsår för Kerendia i tillägg till standardbehandling			891 366 kr
Kostnad per vunnet QALY för Kerendia i tillägg till standardbehandling			331 665 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV utför deterministiska känslighetsanalyser genom att variera en parameter i taget. Resultaten av känslighetsanalyserna presenteras i Tabell 18.

Enligt TLV:s känslighetsanalyser är det framför allt den genomsnittliga startåldern i modellen som har störst påverkan på resultatet eftersom denna styr behandlingens längd. Även förändringar i antaganden om fördelning av patienter vid baslinje samt hazardkvoten för kompositmåttet första kardiovaskulära händelse stor betydelse för resultatet. En högre genomsnittsålder (kortare behandlingens längd) och en mindre andel patienter i CKD fyra tre resulterar i en ökad kostnad per QALY. Likaså resulterar en högre hazardkvot (lägre risk) för kompositmåttet CV-händelse i en ökad kostnad per QALY.

Tabell 18. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Läkemedelskostnad	10% minskning	3 468 kr	0,02	153 965 kr
	10% ökning	11 473 kr	0,02	509 364 kr
Genomsnittlig startålder (66,8 år)	65 år	4 412 kr	0,02	149 748 kr
	69 år	11 197 kr	0,01	878 196 kr
Fördelning av patienter vid baslinje (90,5% CKD 3, 9,5% CKD 4)	85% CKD 3, 15% CKD 4	5 017 kr	0,03	173 068 kr
	95% CKD 3, 5% CKD 4	9 493 kr	0,02	552 132 kr
Andel patienter som behandlas med SGLT2-hämmare	65%	6 373 kr	0,02	265 956 kr
	85%	8 598 kr	0,02	409 108 kr
HR för kompositmåttet CV-händelse (HR=[---])	HR=[---]	5 668 kr	0,03	192 193 kr
	HR=[---]	9 251 kr	0,02	590 361 kr
Kostnader för dialys	10% ökning	4 907 kr	0,02	217 847 kr
	10% minskning	10 034 kr	0,02	445 483 kr

Livskvalitetsvikter	QALY njurtransplantation (akut och post-akut) ökning med 10%	7 471 kr	0,02	336 857 kr
	Halverad livskvalitetsför-sämring vid första CV-händelse	7 471 kr	0,02	437 413 kr
	Halverad livskvalitetsför-sämring vid efterföljande CV-händelse	7 471 kr	0,02	359 683 kr
	QALY dialys (akut och post-akut) ökning med 20%	7 417 kr	0,02	386 877 kr
Diskonteringsränta	3% Kostnader, 0% Effekter	7 471 kr	0,03	234 466 kr
	0% Kostnader, 3% Effekter	5 722 kr	0,02	254 018 kr

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

Företagets hälsoekonomiska modell skattar låga QALY-vinster i både företagets och TLV:s grundscenari vilket gör att modellen är mycket känslig för förändringar i antaganden som både påverkar kostnader, levnadsår och livskvalitet.

Samtliga känslighetsanalyser, förutom vid en höjning av startåldern, visar att kostnaden per vunnet QALY ligger på en nivå som TLV bedömer som rimlig vid en hög svårighetsgrad.

TLV har i sitt grundscenari justerat (höjt) andelen patienter som kommer att behandlas med SGLT2-hämmare för att den hälsoekonomiska analysen bättre ska spegla en svensk population. TLV har däremot inte justerat företagets antagna startålder i modellen, vilken styr behandlingens längden och bedöms vara en osäkerhet i TLV:s analys.

Resultaten i TLV:s grundscenari är mycket känsliga för förändringar i den genomsnittliga startåldern, vilken styr behandlingens längden. TLV:s kliniska expert anger att den genomsnittliga startåldern är mellan 65–69 år. I en känslighetsanalys där den genomsnittliga startåldern ökar med cirka två år (från 66,8 år), hinner inte patienter ackumulera tillräcklig livskvalitets- och överlevnadsvinst för att kostnaden för Kerendia ska anses vara rimlig. Sammantaget bedömer TLV därför att osäkerheten i resultaten är hög.

4.3 Budgetpåverkan

Enligt data från Socialstyrelsen diagnostiserade 21 317 patienter i Sverige med CKD och typ 2-diabetes under 2019 [30]. Företaget anger att 80 procent av patienterna i svenska njurregistret befinner sig i CKD stadium tre eller fyra [31], vilket skulle innebära cirka 17 100 patienter. Vidare anger företaget att dessa patienter främst finns i primärvården där introduktionen av nya behandlingar generellt är långsam. Därför antar företaget att endast [-----] av de berättigade patienterna kommer att behandlas med Kerendia när behandlingen väl är etablerad i Sverige, vilket motsvarar cirka [-----] patienter per år.

Baserat på ansökt pris för en förpackning om 98 tabletter Kerendia (2 032,90 kronor AUP) uppskattar företaget fullskalig försäljning till cirka [-----] miljoner kronor (AUP).

TLV:s bedömning: Företaget skattar den totala patientpopulationen med CKD stadium 3 och 4 samt typ 2-diabetes till cirka 17 000 patienter men anger att enbart [-----] patienter per år kommer att behandlas med Kerendia vid full implementering.

TLV bedömer att företagets uppskattning av antal patienter som kommer att behandlas med Kerendia är mycket osäker och kan vara underskattad. Av detta följer även att företagets förväntade försäljning kan ha underskattats. Kerendia förväntas utgöra ny marknad.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Resultatet i TLV:s analyser visar att Kerendia i tillägg till standardbehandling har bättre effekt till en högre kostnad i jämförelse med inget tillägg till standardbehandling för vuxna patienter med kronisk njursjukdom (stadium tre och fyra med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes. Osäkerheten i resultaten är hög. Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Kerendia är rimlig i relation till nyttan för patienter med kronisk njursjukdom (stadium 3 och 4 med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Kerendia (finerenon) utvärderas för tillfället av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien samt den kanadensiska myndigheten CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC).

NICE utfärdade den 22 maj 2022 ett ”*Appraisal Consultation Document*” där det framgick att NICE inte rekommenderar Kerendia (finerenon) som ett alternativ för behandling av kronisk njursjukdom i stadium tre och fyra med albuminuri associerad med typ 2-diabetes hos vuxna. Den finala rekommendationen väntas dock komma i september 2022.

5.2 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 19. Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

6 Regler

6.1 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.

6.2 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.

7 Sammanvägning

Kronisk njursjukdom är vanligtvis en långsamt progredierande sjukdom som är symtomfri i sin mildaste form men som progredierar till en sjukdom med besvärande symtom och risk för att utveckla följsjukdomar med både försämrad livskvalitet och högre risk för död.

Patienter med typ 2-diabetes, njursjukdom stadium tre och fyra och albuminuri³ har en hög till mycket hög risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och utgör en riskgrupp för utveckling av uttalad njurfunktionsnedsättning och behov av dialys. Hos patienter med typ 2-diabetets, nedsatt njurfunktion och proteinuri ökar även risken för hjärt-kärlsjukdom flerfaldigt enligt TLV:s anlidade kliniska expert.

TLV bedömer att tillståndet med samtidig diabetes typ 2, njurfunktionsnedsättning i stadium tre och fyra och proteinuri har en hög svårighetsgrad. Bedömningen görs mot bakgrund av en redan etablerad njursjukdom med hög till mycket hög risk för snabb progress och en mycket hög risk för utveckling av kardiovaskulär sjukdom.

Det verksamma ämnet i Kerendia är finerenon, en icke-steroid mineralreceptorantagonist. Överaktivering av mineralkortikoidreceptorn tros bidra till utveckling av fibros och inflammation vilket förhindras när finerenon binder till receptorn. Finerenon minskar även natriumåterupptag medierat via mineralkortikoidreceptorn.

Enligt svenska behandlingsrekommendationer ska patienter med kronisk njursjukdom och proteinuri i första hand behandlas med RAAS-blockad. Enligt TLV:s anlidade kliniska expert inkluderas numera även SGLT2-hämmare i basbehandlingen hos patienter med typ 2-diabetes.

TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ till Kerendia. För de flesta patienter med njurfunktionsnedsättning och proteinuri inkluderar standardbehandling RAAS-blockad och SGLT2-hämmare.

De kliniska studierna FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD har visat att finerenon, som tillägg till standardbehandling, har bättre effekt än inget tillägg till standardbehandling avseende att

³ Albuminuri = hög proteinhalt i urinen vilket är ett tecken på försämrad njurfunktion.

minska risken för det sammansatta effektmåttet: tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR med 40 procent eller mer från baslinjen eller död orsakad av njursvikt respektive tid till första händelse av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.

TLV:s kliniska expert anger att i princip samtliga patienter med albuminuri samt med tecken på etablerad kardiovaskulär sjukdom har indikation för SGLT2-hämmare. Vidare anger exper-ten att över 75 procent av samtliga patienter med indikation kommer att behandlas med SGLT2-hämmare inom ett par år.

Vidare uppskattar TLV:s kliniska expert att den genomsnittliga åldern för patienter med kro-nisk njursjukdom (stadium 3 och 4 med albuminuri) associerad med typ 2 diabetes uppgår till 65–69 år.

Ansökt pris för Kerendia är 613,86 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter, 2 032,90 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter samt 2 074,46 kronor (AUP) för en förpack-ning om 100 tabletter. Samtliga förpackningsstorlekar tillhandahålls i styrkan 10 mg respek-tive 20 mg till samma pris.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Kerendia som tillägg till standard-behandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling för vuxna patienter med kronisk njursjukdom i stadium tre och fyra med albuminuri associerad med typ 2-diabetes som har behov av ytterligare behandling trots rekommenderad standardbehandling.

I den hälsoekonomiska modellen definierar företaget standardbehandling som RAAS-blockad i kombination med blodsockerreglerande behandling där 4 procent av patienterna behandlas med SGLT2-hämmare. I analysen appliceras en livstid tidshorisont med en genomsnittlig star-tålder på 66,8 år.

I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 83 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,03.

TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att SGLT2-hämmare kommer att utgöra standardbehandling i svensk klinisk praxis för omkring 75 procent av patienterna med typ 2-diabetes med samsjuklighet av kronisk njursjukdom. TLV justerar därmed för kostnader och effekter relaterade till SGLT2-hämmare för 75 procent av patienterna i sitt grundscenario.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 332 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,02. Samtliga känslighetsanalyser, förutom vid en höjning av startåldern, visar att kostnaden per vunnet QALY ligger på en nivå som TLV bedömer som rimlig vid en hög svårighetsgrad.

Resultaten i TLV:s grundscenario är mycket känsliga för förändringar i den genomsnittliga startåldern, vilken styr behandlingens längd. TLV:s kliniska expert anger att den genomsnitt-liga startåldern är mellan 65–69 år. I en känslighetsanalys där den genom-snittliga startåldern ökar med cirka två år (från 66,8 år), hinner inte patienter ackumu-lera tillräcklig livs kvalitets- och överlevnadsvinst för att kostnaden för Kerendia ska anses vara rimlig. Sammantaget be-dömer TLV därför att osäkerheten i resultaten är hög.

Läkemedelsförmånerna är ett produktbaserat system. Det innebär att ett läkemedel som ut-gångspunkt är subventionerat för hela läkemedlets användningsområde. Om inte annat beslut-as är ett tidigare subventionerat läkemedel således subventionerat även för framtida nya godkända indikationer utan att TLV fattar ett nytt beslut om det.

Företaget uppger att de avser att ansöka om godkännande för Kerendia för behandling av vuxna patienter med kronisk njursjukdom stadium 1 och 2 med albuminuri associerad med

typ 2 diabetes. TLV konstaterar även att företaget har en pågående studie för ytterligare en indikation, nämligen hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion. Prevalensen av hjärtsvikt i Sverige skattas till cirka två procent varav ungefär hälften tros ha bevarad ejektionsfraktion, men det är oklart hur stor andel av dessa 100 000 patienter som skulle vara aktuella för behandling med Kerendia vid en indikationsutvidgning. TLV anser att en utökad användning skulle kunna innebära en stor budgetpåverkan och att det inte är uppenbart att kostnaden för användningen av Kerendia till det ansökta priset är rimlig även för behandling av hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion.

Enligt 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. En begränsning av subventionen till att avse enbart den nu godkända indikationen är därför motiverad till dess företaget visat att behandling med Kerendia är kostnadseffektiv även vid användning för hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast för behandling av kronisk njursjukdom (stadium 3 och 4 med albuminuri) associerad med typ 2 diabetes hos vuxna. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

8 Referenser

- [1] N. p. N. f. n. o. urinvägssjukdomar, "Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom." [Online]. Available: https://njurmed.se/wp-content/uploads/2021/06/Nationellt_vardprogram_for_kronisk_njursjukdom.pdf.
- [2] N. p. N. f. n. o. urinvägssjukdomar, "Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom," 2021-05-10 2021. [Online]. Available: <https://nationelltklinisktkunskapsstod.se/vardprogramochvardforlopp>
- [3] KDIGO, "KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease, Public review draft," 2022. [Online]. Available: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf.
- [4] F. L. J. Visseren *et al.*, "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)," *European Heart Journal*, vol. 42, no. 34, pp. 3227-3337, 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- [5] G. L. Bakris *et al.*, "Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 383, no. 23, pp. 2219-2229, Dec 3 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
- [6] R. Agarwal *et al.*, "Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis," (in eng), *Eur Heart J*, vol. 43, no. 6, pp. 474-484, Feb 10 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.
- [7] M. K. Svensson, J. Cederholm, B. Eliasson, B. Zethelius, and S. Gudbjörnsdóttir, "Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register," (in eng), *Diab Vasc Dis Res*, vol. 10, no. 6, pp. 520-9, Nov 2013, doi: 10.1177/1479164113500798.
- [8] "Statistiska Centralbyrån: Life table by sex and age 2020. Available from: Life table by sex and age. Year 1960 - 2020 ". [Online]. Available: scb.se.
- [9] Socialstyrelsen, "Dödsorsaksstatistik 2020, Statistikdatabaser - Dödsorsaksstatistik - Val." [Online]. Available: socialstyrelsen.se.
- [10] O. Darlington *et al.*, "Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a Systematic Literature Review," (in eng), *Adv Ther*, vol. 38, no. 2, pp. 994-1010, Feb 2021, doi: 10.1007/s12325-020-01607-4.
- [11] U. R. Registry, "UK Renal Registry 22nd Annual Report – data to 31/12/2018, Bristol, UK," 2020.
- [12] K. F. Erickson, S. Japa, D. K. Owens, G. M. Chertow, A. M. Garber, and J. D. Goldhaber-Fiebert, "Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease," (in eng), *J Am Coll Cardiol*, vol. 61, no. 12, pp. 1250-8, Mar 26 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.034.
- [13] H. J. L. Heerspink *et al.*, "Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 383, no. 15, pp. 1436-1446, Oct 8 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [14] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.
- [15] NICE, "Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease," 2015.
- [16] D. M. Meads, C. T. Hulme, P. Hall, and A. J. Hill, "The cost-effectiveness of primary care referral to a UK commercial weight loss programme," (in eng), *Clin Obes*, vol. 4, no. 6, pp. 324-32, Dec 2014, doi: 10.1111/cob.12077.
- [17] P. McEwan *et al.*, "Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF,"

- (in eng), *Eur J Heart Fail*, vol. 22, no. 11, pp. 2147-2156, Nov 2020, doi: 10.1002/ejhf.1978.
- [18] E. Palaka, J. Jackson, R. Moon, and S. Grandy, "FP374HEALTH STATE UTILITY OF CKD PATIENTS WITH HYPERKALEMIA: ANALYSIS OF EQ-5D IN A REAL WORLD POPULATION ACROSS THE EU-5, CHINA AND USA," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 34, no. Supplement_1, 2019, doi: 10.1093/ndt/gfz106.FP374.
- [19] C. I. Rinciog *et al.*, "Cost-effectiveness of an insertable cardiac monitor in a high-risk population in the UK," (in eng), *Open Heart*, vol. 6, no. 1, p. e001037, 2019, doi: 10.1136/openhrt-2019-001037.
- [20] S. Sjukvårdsregion, "Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen," 2021. [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/verksamhet/avtal-priser/>.
- [21] SNR, "Svensk njurregister – Årsrapport 2021." [Online]. Available: <https://www.medscinet.net/snr/arsrapporter.aspx>.
- [22] V. G. R. Hälsa- och sjukvårdsnämnden, "Ersättning av vårdprocess - Patienter med njursvikt," 2004. [Online]. Available: <http://natverken.se/media/5313/060614-15%20Samogrp%20ohbilder4%20gem.pdf>.
- [23] J. K. Eriksson, M. Neovius, S. H. Jacobson, C. G. Elinder, and B. Hylander, "Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden," (in eng), *BMJ Open*, vol. 6, no. 10, p. e012062, Oct 7 2016, doi: 10.1136/bmjopen-2016-012062.
- [24] Socialstyrelsen, "Prospektiva vikter NordDRG 2021," 2021. [Online]. Available: Viktlistor för NordDRG - Socialstyrelsen.
- [25] "PROTOKOLL NYRETRANSPLANTASJON," 2021. [Online]. Available: Nyretxprotokoll.pdf (nephro.no).
- [26] O. Ghatnekar, "The burden of stroke in Sweden – Studies on cost and quality of life based on Riks-Stroke, the Swedish stroke register. Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University," 2013. [Online]. Available: <http://www.divaportal.org/smash/get/diva2:652080/FULLTEXT02.pdf>.
- [27] O. Ghatnekar and K. Carlsson, "Kostnader för insjuknande i stroke år 2009. En incidensbaserad studie.," 2012. [Online]. Available: https://ihe.se/wp-content/uploads/2017/10/IHE-RAPPORT-2012_2.pdf.
- [28] M. Mejhert, P. Lindgren, O. Schill, M. Edner, H. Persson, and T. Kahan, "Long term health care consumption and cost expenditure in systolic heart failure," (in eng), *Eur J Intern Med*, vol. 24, no. 3, pp. 260-5, Apr 2013, doi: 10.1016/j.ejim.2012.11.015.
- [29] K. G. Sahlen, K. Boman, and M. Brännström, "A cost-effectiveness study of person-centered integrated heart failure and palliative home care: Based on a randomized controlled trial," (in eng), *Palliat Med*, vol. 30, no. 3, pp. 296-302, Mar 2016, doi: 10.1177/0269216315618544.
- [30] Socialstyrelsen, "Data purchase for 2019. Data on file.," 2019.
- [31] S. njurregister, "Årsrapport 2021," 2021. [Online]. Available: https://www.medscinet.net/snr/rapporterdocs/SNR_arsrapport%202021_webversion.pdf.

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

1. 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
2. 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.