

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Kerendia (finerenon)

Utvärderad indikation

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

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för behandling av kronisk njursjukdom (med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Kerendia (finerenon), filmdragerad tablett, ACT-kod C03DA05
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med kronisk njursjukdom (med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna. Enligt företaget diagnostiserades cirka 30 000 patienter med kronisk njursjukdom och typ 2-diabetes 2021, baserat på siffror från Socialstyrelsen.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar att indikationsutvidgningen till patienter med kronisk njursjukdom stadium ett och två kommer att innebära [-----] patienter motsvarande en årlig försäljning på [-----] kronor (AUP).
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2023-10-02

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kerendia	10 mg	28 pack	556,48	613,86
Kerendia	10 mg	98 pack	1947,69	2032,89
Kerendia	10 mg	100 pack	1988,44	2074,46
Kerendia	20 mg	28 pack	556,48	613,86
Kerendia	20 mg	98 pack	1947,69	2032,89
Kerendia	20 mg	100 pack	1988,44	2074,46

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sarah Lindbo (medicinsk utredare), 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.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att kronisk njursjukdom i stadium ett och två med albuminuri associerad med typ 2-diabetes hos vuxna, har medelhög svårighetsgrad. Bedömningen görs mot bakgrund av att en redan etablerad njursjukdom med konstaterad albuminuri är förknippad med måttlig till hög risk för snabb försämring av njurfunktionen. Tillståndet är dessutom förenat med en hög risk för utveckling av kardiovaskulär sjukdom.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, med stöd av gällande behandlingsrekommendationer, att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Kerendia. För de flesta patienter med njurfunktionsnedsättning, albuminuri och typ 2-diabetes inkluderar standardbehandling RAAS-blockad och SGLT2-hämmare.
Relativ effekt och säkerhet	<p>TLV bedömer att effekten av finerenon, vid behandling av patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två, albuminuri och typ 2-diabetes, är bättre än inget tillägg till bästa understödjande vård inkluderande RAAS-blockad och SGLT2-hämmare avseende progress av njursjukdom samt minskning av kardiovaskulära händelser.</p> <p>TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring effektresultatet eftersom patientpopulationen inkluderar patienter med kronisk njursjukdom i alla stadier i stället för enbart i stadierna ett och två.</p> <p>Vidare bedömer TLV att det finns en viss osäkerhet gällande överförbarhet av studieresultat i svensk klinisk kontext på grund av att användning av SGLT2-hämmare var lägre än förväntat bland motsvarande patienter i Sverige.</p> <p>Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i den kliniska evidensen av den relativa effekten är låg mot bakgrund av att det vetenskapliga underlaget baseras på två studier med lämplig design och god kvalitet.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	<p>Företaget har i sin kostnadsnyttoanalys utvärderat kostnader och effekter för behandling med Kerendia som tillägg till bästa understödjande vård i jämförelse med inget tillägg till bästa understödjande vård. Företaget definierar bästa understödjande vård i modellen som RAAS-blockad i kombination med blodsockerreglerande behandling. I företagets modell antas att 75 procent av patienterna behandlas med SGLT2-hämmare, men att denna användning enbart påverkar kostnaderna för bästa understödjande vård i modellen.</p> <p>Den utvärderade patientpopulationen är vuxna patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett till fyra med albuminuri associerad med typ 2-diabetes. Kerendia ingår sedan tidigare i högkostnadsskyddet för patienter med kronisk njursjukdom (stadium tre och fyra med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna, se dnr 1191/2022. Inom ramen för nu aktuell ansökan utvärderar TLV därmed enbart patienter med kronisk njursjukdom stadium ett och två (med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna.</p>

<p>Modellering av klinisk effekt</p>	<p>Den kliniska effekten modelleras i huvudsak genom sju effektmått; bestående minskning av eGFR till <15 ml/min/1,73 m² under minst fyra veckor, progression till dialys respektive njurtransplantation, renal död, kardiovaskulär död och tid till första respektive efterföljande kardiovaskulär händelse. Samtliga effektmått modelleras som relativa risker och är baserade på studiedata i FIDELITY, det vill säga inkluderar patienter i samtliga stadier av kronisk njursjukdom. [-----].</p> <p>TLV justerar för effekter relaterade till användning av SGLT2-hämmare för 75 procent av patienterna i sitt grundscenari.</p> <p>TLV har inte tillgång till subgruppsanalyser på effekten av Kerendia för patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två med albuminuri associerad med typ 2-diabetes. TLV har i tidigare utredning av Kerendia, dnr. 1191/2023, fått tillgång till subgruppsanalyser avseende effekten av Kerendia för patienter med kronisk njursjukdom med albuminuri i stadium tre och fyra associerad med typ 2-diabetes.</p> <p>TLV bedömer, baserat på befintliga studier, att effekten av Kerendia för patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två jämförbar med effekten för patientpopulationen som inkluderar samtliga stadier av kronisk njursjukdom avseende majoriteten av effektmått som används i modellen förutom riskminskningen för första kardiovaskulära händelse och nydiagnostiserat förmaksflimmer/fladder. TLV utgår i sitt grundscenari från den relativa effekten beräknad på patienter i samtliga stadier av kronisk njursjukdom.</p>
<p>Hälsorelaterad livskvalitet</p>	<p>Livskvalitetsvikterna applicerade i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från flera källor i litteraturen och appliceras i respektive hälsotillstånd i modellen (stadium av kronisk njursjukdom alternativt dialys eller njurtransplantation). Därtill modelleras även en livskvalitetsförsämring om patienten upplever en kardiovaskulär händelse (hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller sjukhusvård vid hjärtsvikt) eller upplever andra event (en efterföljande kardiovaskulär händelse, hyperkalemi eller förmaksflimmer/fladder).</p> <p>Livskvalitetsvikterna har en relativt liten påverkan på resultatet eftersom resultatet snarare drivs av antalet vunna levnadsår.</p>
<p>Viktigaste kostnaderna</p>	<p>Den kostnad som har störst betydelse för resultatet, förutom läkemedelskostnaden, är kostnaden för dialys. Den genomsnittliga årliga kostnaden för dialys antas uppgå till cirka 976 000 kronor. Den årliga läkemedelskostnaden per patient uppgår till cirka 7 600 kronor.</p>
<p>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet</p>	<p>Det hälsoekonomiska resultatet är förknippat med medelhöga osäkerheter på grund av antaganden om behandlingstid, relativ effekt avseende minskad risk för första kardiovaskulära händelse och kardiovaskulär död. Osäkerheten i beslutet bedöms även den vara medelhög givet den kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår som vanligtvis bedöms vara rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.</p>
<p>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</p>	<p>I TLV:s grundscenari skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 325 000 kronor med en QALY-vinst på 0,08 (motsvarande 0,11 odiskonterade levnadsår). Den utvärderade patientpopulationen är patienter med kronisk njursjukdom stadium ett och två, albuminuri och typ 2-diabetes.</p>
<p>Sammanvägd bedömning</p>	<p>Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med förmånsbegränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Därför föreslås att ansökan ska bifallas med följande förmånsbegränsning och villkor. Subventioneras endast för behandling av kronisk njursjukdom associerad med typ 2-diabetes hos vuxna. Företaget ska tydligt informera om ovanstående förmånsbegränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.</p>

Innehåll

1	Företagets ansökan	6
2	Kronisk njursjukdom med typ 2-diabetes	6
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	7
3	Läkemedlet	9
3.1	Indikation.....	9
3.2	Verkningsmekanism	9
3.3	Dosering/administrering.....	9
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	9
5	Jämförelsealternativ	10
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	10
6.1	Kliniska studier	10
7	Hälsoekonomi	20
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	20
7.2	Effektmått	21
7.2.1	Klinisk effekt	21
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	24
7.3	Kostnader	25
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	25
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	26
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	29
8.1	Företagets grundscenario	29
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	29
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	29
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	30
8.2	TLV:s grundscenario	30
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	30
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	30
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	31
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	33
8.3	Samlad bedömning av resultaten	34
9	Regler och praxis	35
9.1	Den etiska plattformen	35
9.2	Författningstext m.m.	35
10	Referenser	36
11	Bilagor	38
	Bilaga 1 – Figurer över andelen patienter i respektive hälsotillstånd över tid, per behandlingsarm	38

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om generell subvention för hela den godkända indikationen.

Kerendia ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning för behandling av patienter med kronisk njursjukdom (stadium tre och fyra med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna, dnr 1191/2022. Sedan den förra ansökan har Kerendia fått utökad indikation och innefattar nu samtliga patienter med kronisk njursjukdom. Företaget ansöker nu om subvention för hela Kerendias godkända indikation, det vill säga patienter med kronisk njursjukdom (med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes.

2 Kronisk njursjukdom med typ 2-diabetes

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 och inkluderar bland annat glomerulära sjukdomar, sekundära njursjukdomar, ärftliga njursjukdomar och kronisk njursjukdom. Förloppet är oftast långsamt, men vissa sjukdomar har akut förlopp. Njurens funktion försämras 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. Den volym som njurarna kan filtrera anges som den glomerulära filtrationshastigheten (GFR)¹. I stadie ett till två är njurfunktionen normal till lätt nedsatt och sjukdomen är i princip symptomfri, tre till fyra är måttlig njursvikt och i stadium fem, 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. För att diagnosticeras med kronisk njursjukdom i stadie ett till två krävs ytterligare tecken på njurskada utöver sänkt filtrationsförmåga, till exempel förekomst av protein i urinen.

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

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Beskrivning av stadium
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 mildt till måttligt nedsatt njurfunktion
4	15–29	Njursjukdom med kraftigt nedsatt njurfunktion
5	<15	Njursjukdom i slutstadium eller dialys

Förekomst av protein i urinen mäts genom att mäta förekomsten av det vanligaste proteinet i blodet, albumin, i urinen. En förhöjd albuminkoncentration i urinen kallas för albuminuri. Att mäta koncentrationen av albumin i förhållande till kreatinin-koncentrationen är numera den rekommenderade metoden för att mäta graden av albuminuri. En albumin/kreatinin-kvot under 3 gram per mol anses normalt, 3–30 gram per mol motsvarar måttlig albuminuri (även kallat mikroalbuminuri), 30–300 gram per mol motsvarar kraftig ökning (makroalbuminuri) och över 300 mycket kraftig (gräns för nefrotiskt syndrom), se Tabell 2.

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

Tabell 2. Grad av albuminuri

U-albumin/U-kreatinin-kvot (g/mol)	Motsvarande dygnsutsöndring (mg/dygn)	Beskrivning av kvotnivåer
<3	<30	Normal
3–29	30–299	Måttlig ökning (mikroalbuminuri)
30–299	300–2999	Kraftig ökning (makroalbuminuri)
>300	>3000	Mycket kraftig ökning (nefrotisk syndrom)

Kronisk njursjukdom kan ha flera bakomliggande orsaker och förekommer ofta tillsammans med andra stora folksjukdomar, som typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Enligt statistik från Socialstyrelsen framtagen av företaget hade cirka 30 000 patienter diagnosen kronisk njursjukdom och typ 2-diabetes 2021. Cirka 1 000 patienter befann sig i kronisk njursjukdom stadium ett eller två [2]. Rapporteringsgraden för mätning av albuminuri hos patienter med diabetes uppgår till endast sju av tio patienter under perioden 2017-2022 enligt det nationella diabetesregistret [3], vilket innebär att inte alla patienter med typ 2-diabetes screenas för kronisk njursjukdom. Således är prevalensen för kronisk njursjukdom hos patienter med typ 2-diabetes troligen underskattad, särskilt i de tidiga, symtomfria stadierna av sjukdomen.

Jämfört med patienter med kronisk njursjukdom utan diabetes har patienter med båda sjukdomarna tidigare start och allvarigare komplikationer associerade med njursjukdom [4]. Patienter med kronisk njursjukdom och typ 2-diabetes karaktäriseras av en progressiv njurskada, förhöjt blodtryck, ökad sjuklighet och dödlighet på grund av kardiovaskulära komplikationer och progress till terminal njursvikt [5]. Optimal behandling av de bakomliggande sjukdomarna är centralt för att förebygga att njursjukdomen försämras.

Hos patienter med typ 2-diabetets, nedsatt njurfunktion och albuminuri ökar risken för hjärt-kärlsjukdom flerfaldigt enligt uttalande från TLV:s kliniska expert i tidigare utredning av Kerendia (dnr. 1191/2022) och enligt europeiska hjärtläkarföreningens riskskattningsverktyg klassas tioårsrisken för att drabbas av hjärt-kärlsjukdom som mycket hög hos dessa patienter [6]. Den nedsatta njurfunktionen hos patienter med typ 2-diabetes orsakar en signifikant sjuklighet och dödlighet, direkt genom utveckling av terminal njursvikt och indirekt genom att öka den kardiovaskulära risken. Ökade nivåer av albuminuri och minskad GFR är oberoende och additivt associerade med en högre risk för kardiovaskulär död och kardiovaskulära händelser [7]. Patienter som progredierar till terminal njursvikt kräver dialys eller njurtransplantation för att överleva men de flesta patienterna dör från samsjuklighet relaterat till kardiovaskulära komplikationer innan de progredierar till stadiet terminal njursvikt [8].

Patienter med diabetes och förhöjda nivåer av albuminuri har cirka två till tre gånger högre risk för hjärtinfarkt och tre till fem gånger högre risk för sjukhusinläggning på grund av njursvikt än diabetespatienter med normala albuminuri nivåer [9].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

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. Tillståndet saknar bot och förlorad njurfunktion går oftast inte att återställa. Om sjukdomen får fortskrida utan att förloppet bromsas kommer patienten förr eller senare behöva dialys eller njurtransplantation. Patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två och albuminuri har en måttlig till 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, se Figur 1 [1]. Förekomst av diabetes i sig, oavsett typ, dubblar även risken för hjärt-kärlsjukdom.

				Persisterande albuminuri (U-albumin/kreatinin kvot)		
				A1	A2	A3
				Normal till lätt albuminuri	Måttlig albuminuri	Hög grad albuminuri
				< 3 g/mol	3 – 30 g/mol	> 30 g/mol
GFR kategori (mL/min/1,73 m ²)	CKD stadium					
	1	Normal eller hög	≥ 90			
	2	Lätt nedsatt	60 - 89			
	3a	Mild till måttlig nedsättning	45 - 59			
	3b	Måttlig till svår nedsättning	30 - 44			
	4	Svår nedsättning	15 - 29			
5	Uttalad nedsättning	≤ 15				

↓
Ökad risk

Figur 1. Värdering av risk för försämrad njurfunktion vid kronisk njursjukdom. Grön = låg risk, gul = måttlig ökad risk, orange = hög risk och röd = mycket hög risk.

TLV:s diskussion

TLV har tidigare bedömt (dnr. 1191/2022) att kronisk njursjukdom i stadium tre och fyra med albuminuri och typ 2-diabetes har en hög svårighetsgrad. Bedömningen gjordes mot bakgrund av att en redan etablerad njursjukdom med konstaterad albuminuri i kombination med typ 2-diabetes är förknippat med hög till mycket hög risk för snabb progress och en mycket hög risk för utveckling av kardiovaskulär sjukdom.

I den aktuella ansökan inkluderas en bredare patientpopulation, det vill säga patienter med typ 2-diabetes, njurfunktionsnedsättning i stadium ett till fyra med albuminuri. Svårighetsgraden för tillståndet har således en större variation. Eftersom tillståndet associerat med de senare stadierna av njursjukdom tidigare har bedömts av TLV är det för den aktuella ansökan endast relevant att bedöma tillståndet associerat med de tidigare stadierna av njursjukdom det vill säga stadium ett och två.

Patienter med kronisk njursjukdom i tidiga stadier är oftast symtomfria men förekomst av albuminuri innebär en njurfunktionsnedsättning och i kombination med typ 2-diabetes innebär tillståndet en måttlig till hög risk för snabb progress och en hög risk för att utveckling av kardiovaskulär sjukdom.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att kronisk njursjukdom i stadium ett och två med albuminuri associerat med typ 2-diabetes hos vuxna har en medelhög svårighetsgrad. Bedömningen görs mot bakgrund av att en redan etablerad njursjukdom med konstaterad albuminuri är förknippad med måttlig till hög risk för snabb försämring av njurfunktionen. Tillståndet är dessutom förenat med en hög risk för utveckling av kardiovaskulär sjukdom.

3 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. Kerendia fick utökad indikation den 6 februari 2022.

3.1 Indikation

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

3.2 Verkningsmekanism

Finerenon är en ickesteroid, selektiv mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA). Mineralkortikoidreceptorn 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 denna receptor och hindrar att den överaktiveras. Finerenon minskar även natriumåterupptag medierat via mineralkortikoidreceptorn.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad måldos är 20 mg finerenon en gång dagligen. Maximal rekommenderad dos är 20 mg finerenon en gång dagligen.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Ett nationellt vårdprogram har tagits fram i samverkan av Sveriges regioner och publicerades i maj 2021 [1]. 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.

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.

En uppdaterad version av det nationella vårdprogrammet publicerades i april 2022 och inkluderade ett tillägg avseende SGLT2-hämmare. Enligt vårdprogrammet kan SGLT2-hämmare

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

sättas in vid GFR >25 mL/min/1,73 m². Indikationen stärks om det samtidigt föreligger kardi-ovaskulär sjuklighet och hjärtsvikt. Behandlingen kan fortsätta även om/när eGFR sjunker, det vill säga SGLT2-hämmare behöver inte sättas ut om patientens njurfunktion sjunker under ett eGFR <25 mL/min/1,73 m².

Enligt TLV:s kliniska expert i tidigare utredning av Kerendia (dnr. 1191/2022) 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.

Även den internationella organisationen Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), som utvecklar och implementerar evidensbaserad kliniska behandlingsriktlinjer inom nefrologi, har uppdaterade behandlingsriktlinjer för patienter med diabetes och kronisk njursjukdom. Enligt dessa rekommenderas alla patienter med diabetes och kronisk njursjukdom behandling med SGLT2-hämmare. Vid samtidig hypertoni och albuminuri rekommenderas även RAAS-blockad, men RAAS-blockad kan även övervägas vid isolerad albuminuri. Enligt dessa riktlinjer kan tillägg av icke-steroid MRA ges vid bestående albuminuri trots behandling med RAAS-blockad och SGLT2-hämmare om kaliumnivåerna är normala [10].

5 Jämförelsealternativ

Företaget uppger att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ. Företaget motiverar valet med att dagens standardbehandling för patienter med typ 2-diabetes och njurfunktionspåverkan framför allt är RAAS-blockad i kombination med blodsockerreglerande behandling (inklusive metformin och SGLT2-hämmare), och bedömer att Kerendia kommer att användas i tillägg till denna behandling.

TLV:s diskussion

Kerendia är indicerat för behandling av patienter med njurfunktionsnedsättning i kombination med albuminuri och typ 2-diabetes, 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.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av gällande behandlingsrekommendationer, att inget tillägg till bästa understödjande vård är relevant jämförelsealternativ till Kerendia. För de flesta patienter med njurfunktionsnedsättning, albuminuri och typ 2-diabetes inkluderar standardbehandling RAAS-blockad och SGLT2-hämmare.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Företagets godkännande för den ansökta patientpopulationen bygger på två fas III-studier, FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD. Företaget har även inkommit med en sammanlagd analys av dessa två studier kallad FIDELITY.

Tabell 3. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
FIDELIO-DKD [11] clinicaltrials.gov ID-nr NCT02540993	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multinationell, parallellgruppsstudie. Studiebehandling: 20 mg finerenon en gång per dag (som tillägg till standardbehandling). Primärt utfallsmått: renalt kompositmått. Primärt sekundärt utfallsmått: kardiovaskulärt kompositmått. Medianuppföljningstid 2,6 år.	Inget tillägg till standardbehandling (placebo).	N=5734 patienter Vuxna med typ 2-diabetes, kronisk njursjukdom stadium 3–4 och albuminuri. Genomsnittsalder: 65,6 år	Finerenon gav en relativ riskreduktion på 18 % jämfört med placebo avseende det primära renala kompositmättet, respektive 14 % jämfört med placebo avseende det primära sekundära kardiovaskulära kompositmättet. Skillnaden var signifikant för båda utfallsmåtten.
FIGARO-DKD [12] clinicaltrials.gov ID-nr NCT02545049	Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multinationell, parallellgruppsstudie. Studiebehandling: 20 mg finerenon en gång per dag (som tillägg till standardbehandling). Primärt utfallsmått: kardiovaskulärt kompositmått. Primärt sekundärt utfallsmått: renalt kompositmått. Medianuppföljningstid 3,4 år	Inget tillägg till standardbehandling (placebo).	N=7437 patienter Vuxna med diabetes typ 2, kronisk njursjukdom stadium 1–4 och albuminuri. Genomsnittsalder: 64,1 år	Finerenon gav en relativ riskreduktion på 13 % jämfört med placebo avseende det primära kardiovaskulära kompositmättet, respektive 13 % jämfört med placebo avseende det primära sekundära renala kompositmättet. Skillnaden var endast signifikant för det primära utfallsmättet.

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 albuminuri.

Inklusionskriterier var ålder över 18 år, typ 2-diabetes med njurfunktionspåverkan och albuminuri, 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 patientens sjukdomshistoria. I FIGARO-DKD hade patienterna i allmänhet högre eGFR och lägre nivå av albuminuri än i FIDELIO-DKD med syfte att berika studien med kardiovaskulära händelser snarare än renala händelser. Andelen patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två var i FIDELIO-DKD cirka 12 procent jämfört med cirka 62 procent i FIGARO-DKD.

I FIDELIO-DKD var det primära utfallsmättet ett kompositmått av tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR med 40 procent eller mer från baslinjen och död orsakad av njursvikt medan tid till första händelse av kardiovaskulär (CV)-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-

fatal stroke eller sjukhusvård för hjärtsvikt utgjorde det primära sekundära utfallsmåttet, medan det omvända gällde i FIGARO-DKD, se tabell 3 för översikt av studieupplägget i de båda studierna.

Tabell 4. 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 kronisk njursjukdom 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 mg/g (≥33,4 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 njursjukdom definierad som albumin/kreatinin-kvot ≥30- <300 mg/g (3,4-33,4 g/mol), eGFR 25-90 ml/min/1,73 m² eller albumin/kreatinin-kvot ≥300 mg/g (≥33,4 g/mol) och eGFR ≥60 ml/min/1,73 m². - Maximalt tolererbar dos ACE-hämmare/ARB - Serumkalium ≤4,8 mmol/l
Andel studiedeltagare med eGFR (ml/min/1,73 m ²):		
≥60	- 11,6 %	- 61,7 %
≥45-<60	- 33,5 %	- 20,9 %
≥25-<45	- 52,5 %	- 17,0 %
<25	- 2,4 %	- 0,4 %
Andel studiedeltagare med albumin/kreatinin-kvot (mg/g):		
<30	- 0,4 %	- 2,7 %
30-300	- 12,1 %	- 46,0 %
≥300	- 87,4 %	- 51,2 %
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> - Icke-diabetisk njursjukdom - Okontrollerad hypertoni - HbA1c >12% (>115 mmol/mol) - Systoliskt blodtryck >90 mmHg - Kronisk symtomatisk hjärtsvikt - Kardiovaskulär händelse nyligen - Dialys för akut njursvikt - Njurtransplantation 	<ul style="list-style-type: none"> - Icke-diabetisk njursjukdom - Okontrollerad hypertoni - HbA1c >12% (>115 mmol/mol) - 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 ≥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 ≥40% från baslinjen eller död orsakad av njursvikt.

Resultat

FIDELIO-DKD

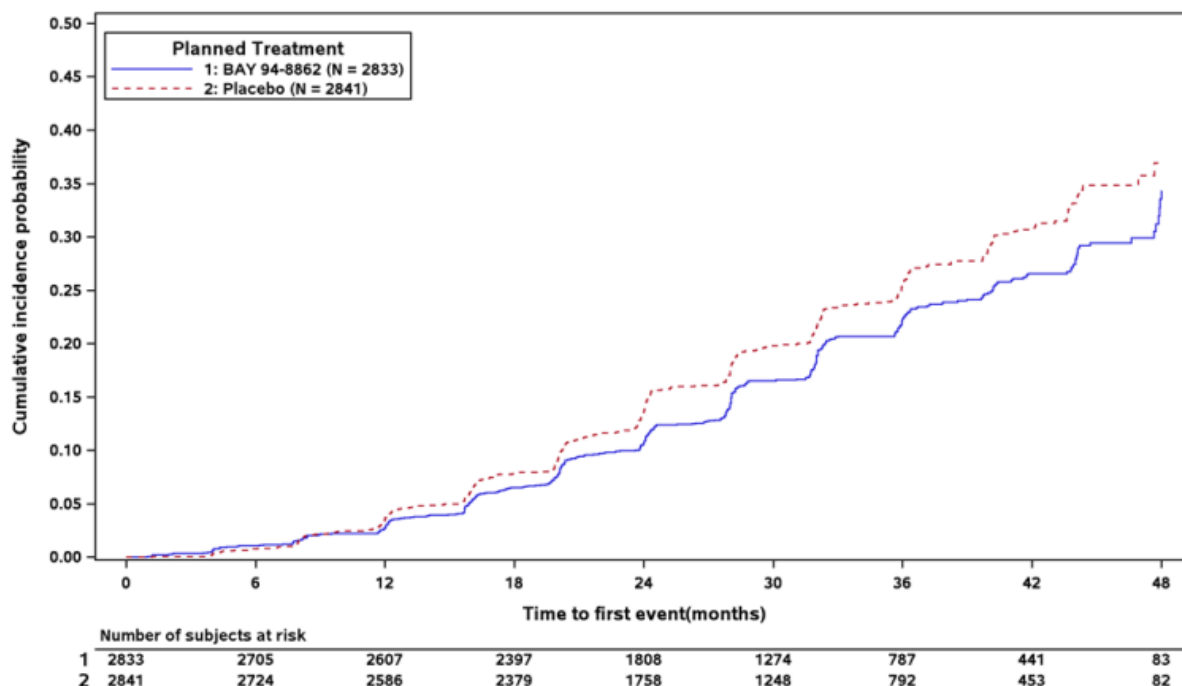
Totalt randomiserades 5 734 patienter mellan september 2015 och juni 2018. Median uppföljningstid var 2,6 år. Behandlingsarmen och placeboarmen var väl matchade avseende baslinjekaraktäristika. Det primära utfallsmåttet inträffade hos 17,8 procent i behandlingsarmen och 21,1 procent i placeboarmen, vilket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

Tabell 5. Primära och sekundära utfallsmått FIDELIO-DKD.

Utfallsmått	Finerenon antal (%)	Placebo antal (%)	Hazardkvot (95% KI)	p-värde
Primärt utfallsmått, renalt kompositmått*	504 (17,8)	600 (21,1)	0,82 (0,73–0,93)	0,0014
Njursvikt (terminal njursvikt eller eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)	208 (7,3)	235 (8,3)	0,87 (0,72–1,05)	0,1409
Sänkning av eGFR ≥40% från baslinjen	479 (16,9)	577 (20,3)	0,81 (0,72–0,92)	0,0009
Död orsakad av njursvikt	2 (<0,1)	2 (<0,1)		
Primärt sekundärt utfallsmått, kardiovaskulärt kompositmått**	367 (13,0)	420 (14,8)	0,86 (0,75–0,99)	0,0339
Kardiovaskulär död	128 (4,5)	150 (5,3)	0,86 (0,68–1,08)	0,1927
Icke-fatal hjärtinfarkt	70 (2,5)	87 (3,1)	0,80 (0,58–1,09)	0,1540
Icke-fatal stroke	90 (3,2)	87 (3,1)	1,03 (0,76–1,38)	0,8579
Sjukhusvård för hjärtsvikt	139 (4,9)	162 (5,7)	0,86 (0,68–1,08)	0,1821

* Primärt utfallsmått: renalt kompositmått: tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR med 40 procent eller mer från baslinjen och död orsakad av njursvikt.

** Primärt sekundärt utfallsmått, kardiovaskulärt kompositmått: tid till första händelse av CV-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusvård för hjärtsvikt



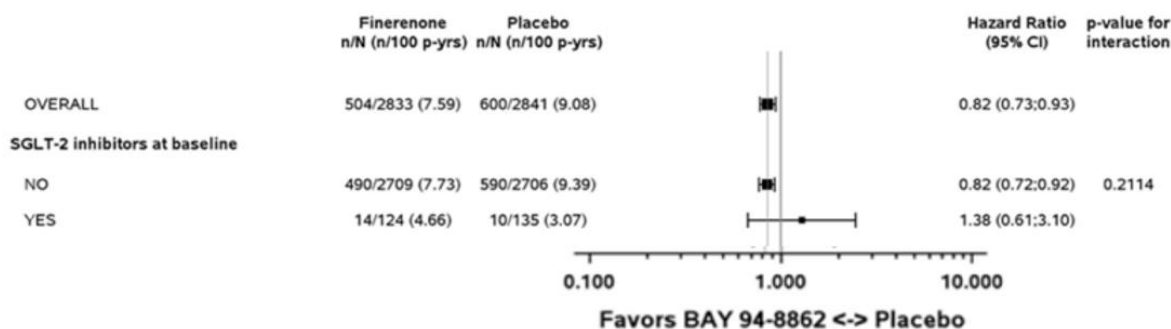
Figur 2. Kaplan-Meier kurvor för finerenon (blå) och placebo (streckad röd) avseende det primära utfallsmåttet.

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

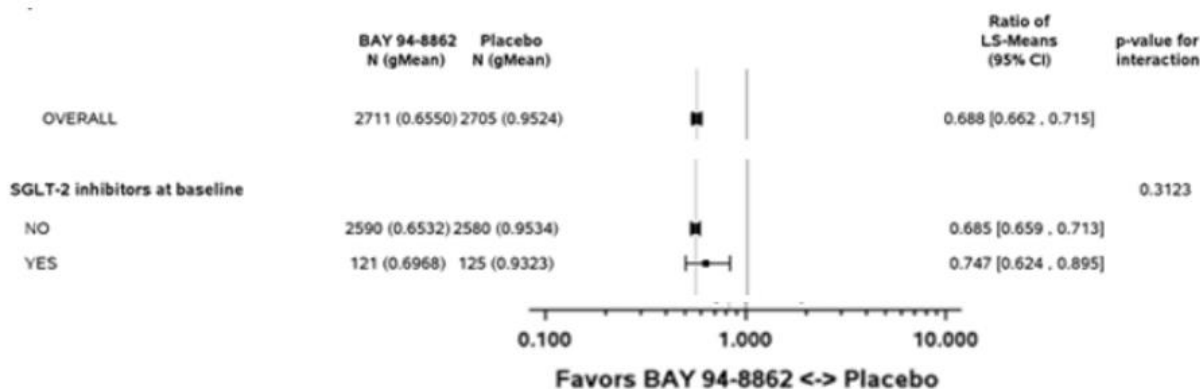
Andelen studieavbrott på grund av oönskade händelser var i behandlingsarmen 7,3 procent och i placeboarmen 5,9 procent. Den vanligaste biverkningen var hyperkalemi som rapporterades hos 15,8 procent i behandlingsarmen och 7,8 procent i placeboarmen och ledde till permanent utsättning av studieläkemedlet 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 utfallsmått, se figur 2. Vid analys av effekt på kreatinin/albumin-kvot är fördelen för behandling med finerenon tydligare, se figur 3.



Figur 3. Skogsdiagram avseende primärt utfallsmått för subgruppen SGLT2-hämmare vid baslinjen.



Figur 4. Skogsdiagram avseende förändring i albumin/kreatinin-kvoten vid månad fyra jämfört med baslinjen för subgruppen patienter med SGLT2-hämmare vid baslinjen.

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

FIGARO-DKD

Resultat

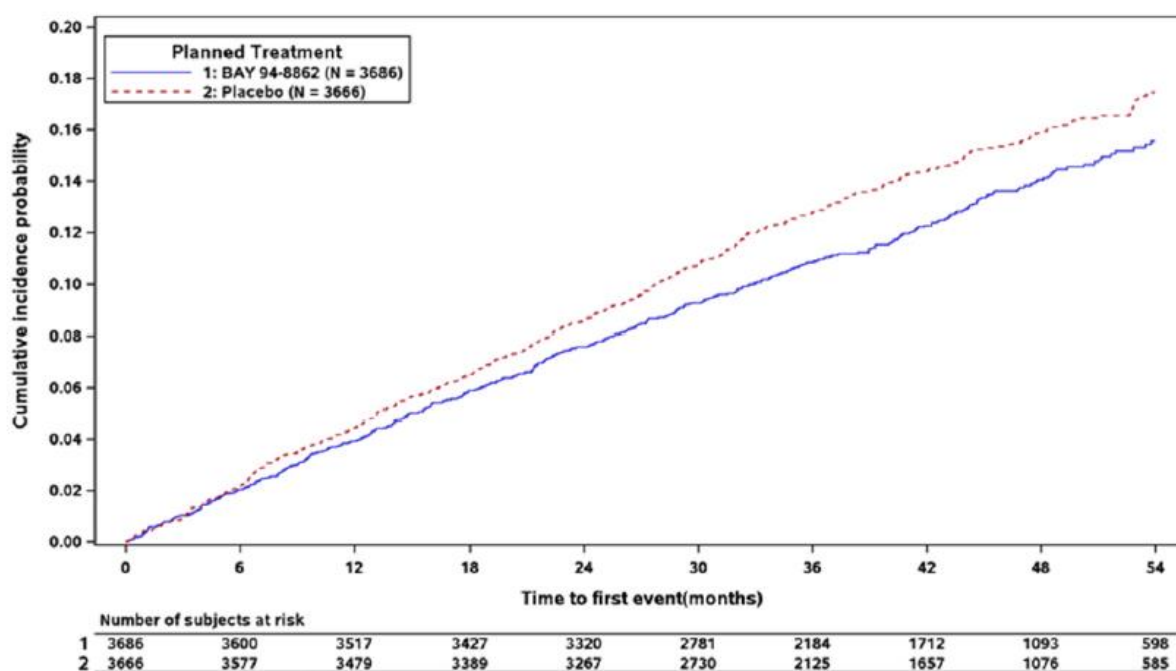
Totalt randomiserades 7 437 patienter mellan september 2015 och oktober 2018. Medinauppföljningstiden var 3,4 år. Behandlingsarmen och placeboarmen var väl matchade avseende baslinjekarakteristika. Det primära utfallsmåttet inträffade hos 12,4 procent av studiedeltagare i behandlingsarmen och 14,2 procent av studiedeltagare i placeboarmen, vilket ger en hazardkvot på 0,87 (95% KI 0,76–0,98), se Tabell 6. Effektkurvorna går isär efter sex månader och skillnaden består under studietiden, se Figur 5. Gällande det primära sekundära utfallsmåttet sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna, 9,5 procent av patienter i behandlingsarmen och 10,8 procent av patienter i placeboarmen drabbades av en händelse, vilket ger en hazardkvot på 0,87 (95% KI 0,76–1,01). Övriga utfallsmått är därmed explorativa.

Tabell 6. Primära och sekundära utfallsmått, FIGARO-DKD

Utfallsmått	Finerenon antal (%)	Placebo antal (%)	Hazardkvot (95% KI)	p-värde
Primärt utfallsmått, kardiovaskulärt kompositmått*	458 (12,4)	519 (14,2)	0,87 (0,76–0,98)	0,0264
Kardiovaskulär död	194 (5,3)	214 (5,8)	0,90 (0,74–1,09)	0,2742
Icke-fatal hjärtinfarkt	103 (2,8)	102 (2,8)	0,99 (0,76–1,31)	0,9628
Icke-fatal stroke	108 (2,9)	111 (3,0)	0,97 (0,74–1,26)	0,7932
Sjukhusvård för hjärtsvikt	117 (3,2)	163 (4,4)	0,71 (0,56–0,90)	0,0043
Primärt sekundärt utfallsmått, renalt kompositmått**	350 (9,5)	395 (10,8)	0,87 (0,87–1,01)	0,0689
Njursvikt (terminal njursvikt eller eGFR <15 ml/min/1,73 m ²)	46 (1,2)	62 (1,7)	0,72 (0,49–1,05)	0,0889
Sänkning av eGFR ≥40% från baslinjen	338 (9,2)	385 (10,5)	0,87 (0,75–1,00)	0,0526
Död orsakad av njursvikt	0	2 (0,1)		

* Primärt utfallsmått, kardiovaskulärt kompositmått: tid till första händelse av CV-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusvård för hjärtsvikt.

** Primärt sekundärt utfallsmått, renalt kompositmått: tid till första händelse av njursvikt, sänkning av eGFR med 40 procent eller mer från baslinjen och död orsakad av njursvikt.

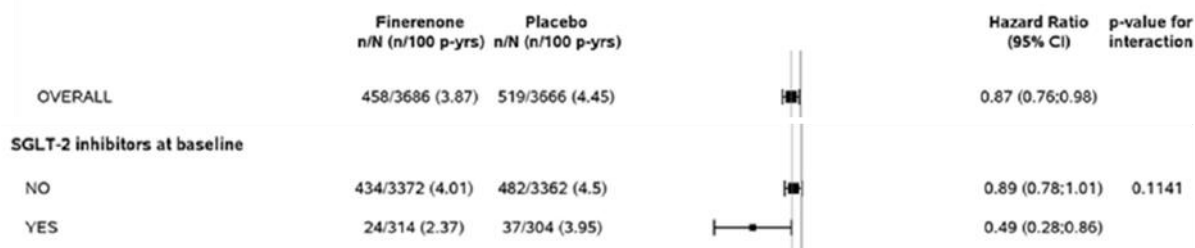


Figur 5. Kaplan-Meier kurvor för finerenon (blå) och placebo (streckad röd) avseende det primära utfallsmåttet.

Andelen studieavbrott på grund av önskade 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 utfallsmått men talar för en fördel av kombinationen, se Figur 6. Även för övriga fördefinierade subgrupper var resultaten bestående.



Figur 6. Skogsdiagram avseende primärt utfallsmått för subgruppen patienter med SGLT2-hämmare vid baslinjen.

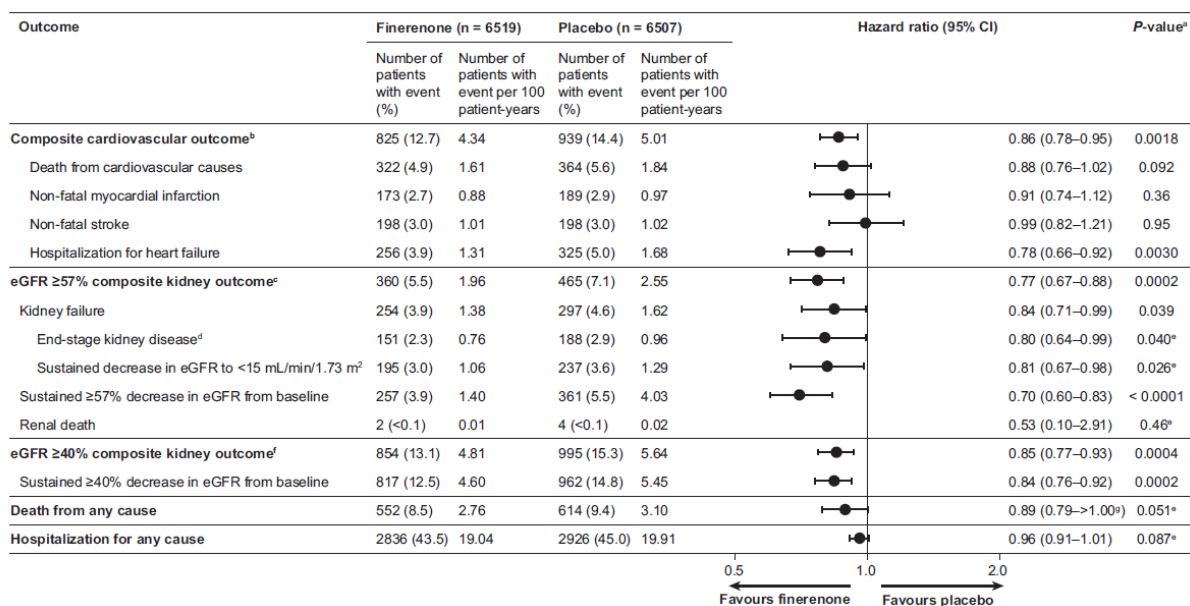
I en subgruppsanalys sågs en skillnad i behandlingseffekt beroende på albuminurinivå hos patienterna vid baslinjen avseende det primära sekundära utfallsmåttet. Effekten av finerenon var bättre hos patienter med "väldigt hög" albuminuri³ vid baslinjen (HR 0,74 [95% KI 0,62; 0,90]), jämfört med hos patienter med "hög" albuminuri⁴ vid baslinjen (HR 1.16 [95% KI 0,91; 1,47]).

FIDELITY [13]

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 FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD och uppföljningstiden var i median tre år. Genomsnittsåldern hos patienterna var 64,8 år och 67 procent hade en albumin/kreatinin-kvot på minst 300 mg/g. Andelen patienter i kronisk njursjukdom stadium ett och två var cirka 40 procent och andelen i stadium tre och fyra var cirka 60 procent. Huvudsakliga utfallsmått var ett kardiovaskulärt kompositmått bestående av komponenterna tid till första händelse av CV-död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke och sjukhusvård för hjärtsvikt samt ett renalt kompositmått bestående av tid till njursvikt, sänkning av eGFR med minst 57 procent från baslinjen i minst fyra veckor och död orsakad av njursvikt. Det kardiovaskulära kompositmålet inträffade hos 12,7 procent i behandlingsarmen och 14,4 procent i placeboarmen vilket ger en hazardkvot på 0,86 (95% KI 0,78–0,95) och det renala kompositmålet inträffade hos 5,5 procent i behandlingsarmen och 7,1 procent i placeboarmen vilket ger en hazardkvot på 0,77 (95% KI 0,67–0,88), se Figur 7. Den absoluta riskskillnaden på 2,2 procent respektive 1,7 procent motsvarar ett NNT på 46 för det kardiovaskulära utfallsmåttet och 60 för det renala utfallsmåttet.

³ Väldigt hög albuminuri (UACR ≥300 mg/g)

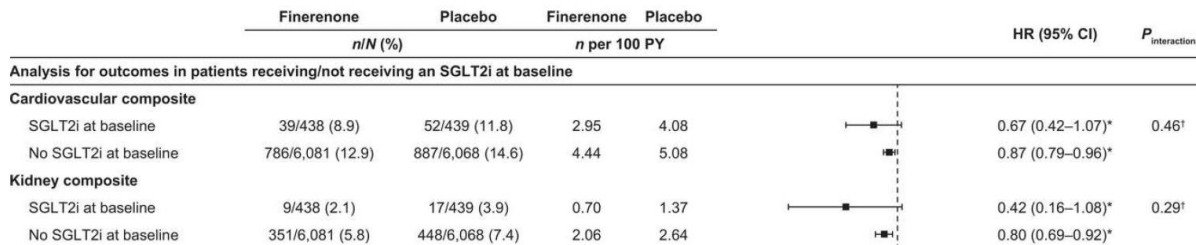
⁴ hög albuminuri (UACR ≥30 to <300 mg/g)



Figur 7. Resultat för primära och sekundära utfallsmått, FIDELITY.

Subgruppsanalyser

Subgruppsanalyser visade 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 de kardiovaskulära och njurrelaterade kompositmåten, se Figur 8. Resultaten var dock inte signifikanta och författarna konstaterar att fördelarna med finerenon jämfört med placebo avseende de kardiovaskulära utfallsmåtten observerades oberoende av användning av SGLT2-hämmare.



Figur 8. Skogsdiagram avseende det kardiovaskulär och njurrelaterade kompositmåten för subgruppen patienter med SGLT2-hämmare vid baslinjen.

Biverkningar

Effekt och säkerhet av finerenon studerades i FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD. Den vanligaste biverkningen är enligt produktresumén hyperkalemi (mycket vanlig). Vanliga biverkningar är hyponatremi, hypotoni, pruritus (klåda) och minskad glomerulär filtrationshastighet. Mindre vanlig biverkan är sänkt hemoglobinvärde.

TLV:s diskussion

Syftet med FIDELIO-DKD var att visa en positiv effekt på kronisk njursjukdomsprogress hos patienter med typ 2-diabetes i senare stadier av kronisk njursjukdom. Studien är den pivotala studie som ligger till grund för det initiala marknads godkännandet av finerenon och låg även till grund för den hälsoekonomiska bedömningen av Kerendia i TLV:s utredning dnr. 1191/2022. TLV bedömde då att effekten av finerenon hos patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom i stadium tre och fyra med albuminuri är bättre än inget tillägg till bästa understödande vård inkluderande RAAS-blockad och SGLT2-hämmare avseende progress av njursjukdom samt minskning av kardiovaskulära händelser.

Syftet med FIGARO-DKD var att visa en positiv effekt på kardiovaskulära händelser hos patienter med typ 2-diabetes med måttlig njurfunktionsnedsättning. Andelen patienter i stadie ett och två av kronisk njursjukdom var således betydligt större jämfört med i FIDELIO-DKD. Utfallsmåtten i studien var desamma som i FIDELIO-DKD men det primära och det sekundära utfallsmåttet hade bytt plats. Tillsammans med FIDELIO-DKD ligger studien till grund för det utökade marknadsgodkännande av finerenon.

I FIGARO-DKD resulterade behandling med finerenon i en 13 procent riskreduktion jämfört med placebo för det primära utfallsmåttet vilket innebär en statistisk signifikant effekt i linje med resultaten från FIDELIO-DKD. Resultatet drevs främst av komponenten sjukhusvård av hjärtsvikt medan det inte sågs någon effekt på icke-fatal hjärtinfarkt och stroke. Det primära sekundära utfallsmåttet visade en relativ riskreduktion på 13 procent jämfört med placebo men skillnaden var inte signifikant. EMA bedömde att avsaknad av signifikans för detta utfallsmått inte utgjorde en huvudsaklig begränsande faktor för utökning av indikationen. Detta mot bakgrund av att en positiv trend för finerenon över placebo sågs i studiepopulationen som inkluderade patienter i stadie ett och två. Således visar datan att finerenon generellt har en effekt över samtliga stadierna av njurfunktionsnedsättning. Vidare var effekten sämre för patienter med "hög" albuminuri (hazardkvot 1,16) jämfört med patienter med "väldigt hög" albuminuri (hazardkvot 0,74) avseende det primära sekundära utfallsmåttet. Data för albumin/kreatininkvoten tyder dock på en liknande och bevarad positiv effekt i båda subgrupperna. En liknande trend såg för den explorativa analysen av progressionstakt av njurfunktionsnedsättning, med bättre effekt hos patienter med "väldigt hög" albuminuri jämfört med patienter med "hög" albuminuri, vilket EMA konstaterade kan förväntas givet den långsammare progressen av njurfunktionsnedsättning hos dessa patienter. Den positiva effekten på det primära utfallsmåttet påverkades inte av albuminuristatus. Sammantaget visar datan att patienter med både "hög" och "väldigt hög" albuminuri har fördel av behandlingen.

EMA har inte värderat effekten av kombinationsbehandlingen SGLT2-hämmare och RAAS-blockad i någon av bedömningsrapporterna men subgruppsanalyserna i de båda studierna visade ingen signifikant skillnad i effekt mellan deltagare med och utan SGLT2-hämmare avseende primärt utfallsmåttet.

I FIDELITY sågs signifikans för samtliga ingående komponenter i det njurrelaterade kompositmåttet utom död orsakad av njursvikt, medan det för komponenterna i det sammansatta kardiovaskulära effektmåttet fortsatt endast uppnåddes signifikans för sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt. Inga signifikanta skillnader i behandlingseffekt observerades för någon fördefinierad analyserad subgrupp. Av de cirka 13 000 patienterna i den poolade analysen behandlades 6,7 procent med SGLT2-hämmare vid baslinjen. Effekten i subgruppen förefaller minst lika bra och indikerar även en möjlig additiv effekt ([-----]) vilket är förenligt med de kompletterande verkningsmekanismerna.

Mot bakgrund av att data från den sammanlagda analysen styrker effekten för de primära kompositmått utgår TLV ifrån att behandlingseffekten för finerenon är modest men relevant för den utvärderade patientpopulationen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att effekten av finerenon, vid behandling av patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två, albuminuri och typ 2-diabetes, är bättre än inget tillägg till bästa understödjande vård inkluderande RAAS-blockad och SGLT2-hämmare avseende progress av njursjukdom samt minskning av kardiovaskulära händelser.

TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring effektresultatet eftersom patientpopulationen inkluderar patienter med kronisk njursjukdom i alla stadier i stället för enbart i stadierna ett och två

Vidare bedömer TLV att det finns en viss osäkerhet gällande överförbarhet av studieresultat i svensk klinisk kontext på grund av att användning av SGLT2-hämmare var lägre än förväntat bland motsvarande patienter i Sverige.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten i den kliniska evidensen av den relativa effekten är låg mot bakgrund av att det vetenskapliga underlaget baseras på två studier med lämplig design och god kvalitet.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en Markov modell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Kerendia som tillägg till bästa understödande vård i jämförelse med inget tillägg till bästa understödande vård. Företaget definierar bästa understödande vård i modellen som RAAS-blockad i kombination med blodsockerreglerande behandling. I företagets modell antas att 75 procent av patienterna behandlas med SGLT2-hämmare, vilket enbart antas påverka kostnaden.

Den analyserade patientpopulationen i den hälsoekonomiska analysen motsvarar patienter i den poolade studien FIDELITY, det vill säga patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett till fyra med albuminuri associerad med typ 2-diabetes. Patienternas genomsnittliga ålder är 64,8 år vid baslinjen.

Modellen består av [--] ömsesidigt uteslutande hälsotillstånd, se Figur 9. Vid baslinjen befinner sig [---] procent i hälsotillståndet [-----], [----] procent i [-----] respektive [----] procent i [-----]. Samtliga patienter har ingen tidigare [-----]. Progression av kronisk njursjukdom modelleras genom [-----] [-----]. Modellen har [-----] hälsotillstånd efter första upplevda kardiovaskulära händelse (stroke, hjärtinfarkt eller sjukhusvård till följd av hjärtsvikt) samt ett hälsotillstånd för död. Behandling med Kerendia antas [-----]. Se Bilaga 1 (Figur 10 och Figur 11) för en illustration av andelen patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd över tid.

Cykellängden i modellen är fyra månader. De kardiovaskulära händelserna delas även in i två faser, en akut och en stabil fas. Den akuta fasen antas pågå i en cykel. Modellen utgår från ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och inkluderar därmed enbart direkta kostnader. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent. I modellen antas en livstid tidshorisont (35,2 år).

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

Figur 9. Företagets hälsoekonomiska modellstruktur.

TLV:s bedömning: Företaget har i sin hälsoekonomiska modell utvärderat Kerendia för patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett till fyra med albuminuri associerad med typ 2-diabetes. Kerendia ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för patienter med kronisk

njursjukdom stadium tre och fyra (med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna, se dnr 1191/2022. Inom ramen för nu aktuell ansökan utvärderar TLV därmed enbart patienter med kronisk njursjukdom stadium ett och två (med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

I den hälsoekonomiska modellen är det huvudsakligen sju kliniska effektmått som är drivande för resultaten. Dessa är bestående minskning av eGFR till <15 ml/min/1,73 m² under minst fyra veckor, progression till dialys respektive njurtransplantation, renal död, kardiovaskulär död och tid till första respektive efterföljande kardiovaskulära (CV) händelse. Samtliga sju effektmått modelleras som relativa risker och är baserade på studiedata i FIDELITY, det vill säga inkluderar patienter i samtliga stadier.

Kompositmåttet första CV-händelse inkluderar hjärtinfarkt, ischemisk stroke, blödning inne i hjärnvävnaden och sjukhusvård till följd av hjärtsvikt. Den relativa risken för de ingående komponenterna modelleras inte separat utan utgör i stället andelar i kompositmåttet (22,8 % hjärtinfarkt, 23,1 % ischemisk stroke, 2,0 % blödning inne i hjärnvävnaden och 52,1 % hospitalisering till följd av hjärtsvikt). Modellen tar inte hänsyn till fördelningen av typ av CV-händelse vid efterföljande händelser på grund av begränsad tillgång till data.

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

Övergångsannolikheterna (sannolikheten att flyttas från ett hälsotillstånd till ett annat) i modellen beräknas i två steg. I första steget beräknas övergångssannolikheterna utifrån patienter som fick bästa understödjande vård i FIDELITY. Övergångssannolikheterna mellan hälsotillstånd innan en CV-händelse har inträffat varierar inte över tid. Övergångssannolikheterna mellan 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 övergångssannolikheter modelleras under denna period. Under den andra tidsperioden justeras sannolikheten för att inkludera en ökad sannolikhet för CV-händelser beroende på ålder.

I steg två beräknas behandlingsspecifika övergångssannolikheter för Kerendia genom att tillämpa relevanta hazardkvoter (HR), baserade på studieresultat i FIDELITY på övergångssannolikheterna för bästa understödjande vård. Hazardkvoterna antas vara konstanta över tid och Kerendia modelleras ha en effekt på såväl njurfunktion, kardiovaskulära händelser och mortalitet, se Tabell 7.

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

Vid behandlingsavbrott modelleras ingen kvarvarande effekt av Kerendia. Patienter som avslutar behandling tilldelas därmed kostnader och QALYs förknippade med enbart bästa understödjande vård (jämförelsearmen). Baserat på FIDELITY beräknas sannolikheten för behandlingsavbrott uppgå till 34 procent över en fyraårsperiod, vilket motsvarar en sannolikhet på 2,8 procent per cykel.

Tabell 7. Hazardkvoter per effektmått för Kerendia, baserade på FIDELITY-studien.

Effektmått	Hazardkvot
Progression i kronisk njursjukdom	
Bestående minskning av eGFR <15 mL/min under minst fyra veckor	0,81
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	0,88
Renal död, kronisk njursjukdom 5 med/utan njurersättningsterapi	0,53

Mortalitet

För att uppskatta bakgrundsmortalitet tillämpas generella ålders- och könsspecifika mortalitetsrisker, motsvarande befolkningsdemografen i FIDELITY, baserade på Statistikmyndighetens livslängdstabeller [14].

Företaget tillämpar statistik från Socialstyrelsen för att beräkna andelen dödsfall i Sverige orsakade av kardiovaskulär respektive renal död [15]. 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 progression i kronisk njursjukdom. Hazardkvoter associerade med varje enskilt hälsotillstånd som tillämpas i modellen är hämtade från Darlington (2021) [16]. I studien undersöktes sambandet mellan bakgrundsmortalitet (det vill säga diabetes, högt blodtryck, hjärtinfarkt och stroke), kronisk njursjukdom stadium (från stadium två till stadium fem) och mortalitet av samtliga orsaker för patienter med kronisk njursjukdom.

I Darlington (2021) rapporteras ingen mortalitetsdata för patienter med njurersättningsterapi. Således beräknades hazardkvoten för mortalitet för patienter i njurersättningsterapi baserat på data från UK Renal Registry (UKRR) årsrapport 2018 [17]. Mortalitet vid dialys beräknades genom att jämföra dödligheten i en bland patienter som behandlas med njurersättningsterapi med dödligheten i den allmänna befolkningen. Mortalitet vid en njurtransplantation härleds därefter från förhållandet mellan dödlighet fem år efter njurtransplantation och dödlighet fem år efter dialys.

Tabell 8. Hazardkvoter för mortalitet, per hälsotillstånd.

Hälsotillstånd	Hazardkvot	Referens
[-----]	1,14	Darlington et al. (2021) [16]
[-----]	1,33	
[-----]	6,42	
[-----]	9,49	
[-----]	10,04	[17]
[-----]	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. Hazardkvoterna för den förhöjda mortalitetsrisken efter en CV-händelse baseras på Erickson (2013) [18]. I studien presenteras den långsiktiga mortalitetsökningen efter en hjärtinfarkt och stroke för patienter som överlevde en akut händelse.

På grund av brist på sjukhusinläggningsdata för hjärtsviktpatienter antogs hazardkvoten vid hjärtsvikt motsvara den för hjärtinfarkt.

Tabell 9. Hazardkvoter för mortalitet applicerade efter första CV-händelse.

CV-händelse	Hazardkvot	Referens
Hjärtinfarkt	1,40	Erickson et al. (2013) [18]
Stroke	2,30	
Sjukhusvård vid hjärtsvikt	[----]	[-----]

Tilläggs effekt 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. Vidare anger företaget att 28 procent av patienterna behandlades med SGLT2-hämmare under 2022 enligt Socialstyrelsen.

I företagets grundscenario påverkas enbart kostnaden för bästa understödjande vård om en högre andel patienter antas behandlas med SGLT2-hämmare. Dock finns möjligheten att i den hälsoekonomiska modellen inkludera tilläggs effekten av SGLT2-hämmare på baslinjerisken för progression i kronisk njursjukdom och kardiovaskulära händelser för den andel patienter som behandlas med SGLT2-hämmare. För att ta hänsyn till tilläggs effekten av SGLT2-hämmare korrigeras hazardkvoterna avseende progression i kronisk njursjukdom, kardiovaskulär död samt risk för första kardiovaskulära händelsen i modellen baserat på kliniska studier avseende SGLT2-hämmare [19].

Tabell 10. Justerade hazardkvoter för patienter med SGLT2-hämmare vid baslinjen.

Effektmått	Justerad hazardkvot efter SGLT2-hämmare	Referens
Progression i kronisk njursjukdom		
Bestående minskning av eGFR <15 mL/min under minst fyra veckor	[----]	Heerspink et al. (2020) [19]
Progression till dialys	[----]	
Progression till njurtransplantation	[----]	[-----]
Mortalitet		
CV död	[----]	[19]
CV-händelser		
Första CV-händelse	[----]	[19]

TLV:s diskussion

TLV har inte tillgång till subgruppsanalyser på effekten av Kerendia för patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två med albuminuri associerad med typ 2-diabetes. TLV har i tidigare utredning av Kerendia, dnr 1191/2023, fått tillgång till subgruppsanalyser avseende effekten av Kerendia för patienter med kronisk njursjukdom med albuminuri i stadium tre och fyra associerad med typ 2-diabetes. Justerade hazardkvoter för denna subgruppspopulation presenteras nedan i Tabell 11. Baserat på dessa subgruppsanalyser konstaterar TLV att effekten av Kerendia för den totala patientpopulationen i FIDELITY-studien, som inkluderar patienter i samtliga stadier av kronisk njursjukdom är bättre än för de patienter som befinner sig i stadium tre och fyra avseende majoriteten av effektmått förutom riskminskning för första kardiovaskulära händelse och nydiagnostiserat förmaksflimmer/fladder. TLV drar därmed slutsatsen att effekten av Kerendia för patienter i stadium ett och två åtminstone är jämförbar med effekten för den totala patientpopulationen i FIDELITY-studien avseende samtliga effekt-mått förutom risk för första kardiovaskulära händelse och nydiagnostiserat förmaksflimmer/fladder. TLV utgår i sitt grundscenario från effekten beräknad på patienter i samtliga stadier. Detta är sannolikt en underskattning av effekten för patienter i stadium ett och två. TLV konstaterar dock att den relativa riskminskningen till följd av behandling med Kerendia

för första kardiovaskulära händelse och nydiagnostiserat förmaksflimmer/fladder är osäker varvid TLV varierar dessa i känslighetsanalyser.

Tabell 11. Hazardkvoter för subgruppspopulationen patienter i kronisk njursjukdom stadium tre och fyra, baserade på FIDELITY-studien.

Effektmått	Hazardkvot
Progression i kronisk njursjukdom	
Bestående minskning av eGFR <15 mL/min under minst fyra 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, kronisk njursjukdom 5 med/utan njurersättningsterapi	[----]

TLV:s bedömning: TLV har i tidigare utredning av Kerendia, dnr 1191/2022, bedömt att SGLT2-hämmare kommer att utgöra en del av standardbehandlingen för omkring 75 procent av patienterna med typ 2-diabetes med samsjuklighet av kronisk njursjukdom i svensk klinisk praxis. Företaget har i denna utredning angett att enbart 28 procent av patienterna behandlats med SGLT2-hämmare under 2022 enligt Socialstyrelsen. TLV utgår i sitt grundscenario från att 75 procent av patienterna behandlas med SGLT2-hämmare och justerar för både kostnader och effekter relaterade till denna behandling. TLV konstaterar att detta antagande är behäftat med en medelhög osäkerhet. En högre andel patienter som antas behandlas med SGLT2-hämmare medför en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

TLV bedömer att effekten av Kerendia för patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två är jämförbar med effekten för hela patientpopulationen i FIDELITY avseende majoriteten av effektmåtten som används i modellen förutom riskminskningen för första kardiovaskulära händelse och nydiagnostiserat förmaksflimmer/fladder. Bedömning baseras på studiedata avseende effekten av Kerendia för patientpopulationen i FIDELITY och subgruppsanalysen avseende effekten av Kerendia för patienter med kronisk njursjukdom i stadium tre och fyra. TLV utgår i sitt grundscenario från effekten beräknad på hela patientpopulationen i FIDELITY. TLV konstaterar att den relativa effekten avseende minskad risk för kardiovaskulära händelse och nydiagnostiserat förmaksflimmer/fladder är osäker varvid TLV varierar dessa i känslighetsanalyser.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Varje hälsotillstånd i företagets hälsoekonomiska modell, Figur 9, är förknippat med en livskvalitetsvikt enligt nedan Tabell 12. Dessa är inhämtade från flertal källor i litteraturen. Företaget har samlat in livskvalitetsdata från den poolade FIDELITY-analysen men bedömer, på grund av databrist för vissa hälsotillstånd, att livskvalitetsdata inhämtad från litteraturen är mer robust att använda i syfte för en hälsoekonomisk analys. [-----]. Livskvaliteten för dessa patienter. [-----] och uppgår därmed till [---] i enlighet med Burström et al (2001) [20]. Övriga hälsotillstånd är förknippade med en lägre livskvalitet i förhållande till baslinjen. I modellen åldersjusteras livskvaliteten med en multiplikator på 0,925 för patienter över 79 år.

Tabell 12. Livskvalitetsförsämring i jämförelse med baslinje applicerade i företagets modell, per hälsotillstånd eller händelse.

Hälsotillstånd/händelse	Livskvalitetsförsämring från baslinje (---)	Referens
[----- -----]	[---]	[-----]
[----- -----]	-0,03	Tolvaptan (TA358) [21]
[----- -----]	-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	
Sjukhusvård vid hjärtsvikt, akut	-0,32	McEwan (2020) [23]
Sjukhusvård vid hjärtsvikt, post-akut	-0,03	
Hyperkalemi (med och utan hospitalisering)	-0,03	Palaka (2020) [24]
Efterföljande CV händelse	[---]	[----- ----- ----- ----- -----]
Förmaksflimmer/fladder	-0,01	Rinciog (2019) [25]

*CV=kardiovaskulär händelse

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

7.3 Kostnader

7.3.1 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 från att enbart förpackningar om 98 tabletter förbrukas. Behandling med Kerendia är kontinuerlig.

Tabell 13. 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 75 procent av patientpopulationen.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursutnyttjande i de modellerade hälsotillstånden avseende [-----] är uppskattade av två av företagets kliniska experter, se

Tabell 14. Företaget anger att kronisk njursjukdom stadium ett till tre inte kräver ytterligare behandling utöver standardbehandling för typ-2 diabetes och inkluderar därmed inget resursutnyttjande för de patienter som hamnar i dessa hälsotillstånd. Enhetskostnader [-----] är baserade på Södra Sjukvårdsregionens prislista för 2023 [26].

Dialyskostnader beräknas per respektive dialystyp (hemodialys (HD) och peritonealdialys (PD)). Den hälsoekonomiska modellen har dock enbart ett hälsotillstånd för dialys, varvid 77,6 procent patienter antas ha HD och 22,4 procent PD i enlighet med data från Svenskt Njurregisters årsrapport 2021 [27].

Tabell 14. Vårdkostnader per cykel och hälsotillstånd, SEK.

Hälsotillstånd	Kostnad per cykel	Referens
[-----]	0 kr	-
[-----]	1 255 kr	[-----] [26]
[-----]	3 421 kr	[-----] [26]
Hemodialys (HD), akut och post-akut	259 584 kr	[-----], DRG-kod D016 [26]
Peritonealdialys (PD), akut och post-akut	190 097 kr	[26] och (Eriksson et al., 2016 [28])
Njurtransplantation, akut	350 574 kr	[-----] (V.G.R., 2004 [29]) [-----] (Eriksson et al., 2016 [28])
Njurtransplantation, post-akut	36 199 kr	[-----] [30, 31]

I Tabell 15 presenteras kostnader förknippade med enskilda kardiovaskulära händelser samt kostnader i samband med död (vårdkostnader för palliativ vård). Den genomsnittliga kostnaden för akut fas för första CV-händelse uppgår till 91 666 kronor per cykel respektive 9 541 kronor för den post-akuta fasen efter första CV-händelse. Detta baseras på vårdkostnaderna i tabell 14 samt frekvensen av kardiovaskulära händelser, se Tabell 17.

Tabell 15. Vårdkostnader för kardiovaskulära händelser och död, SEK.

Händelse	Kostnad per cykel	Referens
Hjärtinfarkt, akut	56 259 kr	Socialstyrelsen, NordDRG 2023 [32], [-----]

Hjärtinfarkt, post-akut	8 438 kr	Socialstyrelsen, NordDRG 2023 [32]
Stroke, akut	159 458 kr	Ghatnekar (2012 och 2013) [33, 34]
Stroke, post-akut	17 201 kr	
Sjukhusvård vid hjärtsvikt, akut	74 476 kr	Socialstyrelsen, NordDRG 2023 [32], genomsnitt av E47A and E47E
Sjukhusvård vid hjärtsvikt, post-akut	6 332 kr	Mejhert (2013) [35], Södra sjukvårdsregionen 2023 [36]
Kardiovaskulär död	53 311 kr	Sahlen (2016) [36], inflationsjusterad till SEK 2022 [37]
Renal död	53 311 kr	Sahlen (2016) [36], inflationsjusterad till SEK 2022 [37]

Sannolikheten för en kardiovaskulär (CV) händelse hämtas från data över patienter utan tidigare CV-händelse i FIDELITY, se Tabell 16. Företaget anger att [-----]. I modellen antogs därför att [-----]. Dessa antaganden validerades av företagets kliniska experter.

Tabell 16. Sannolikhet för första kardiovaskulära händelse, per hälsotillstånd och cykel, placeboarm.

	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

* Antagande.

Fördelningen av kardiovaskulära (CV) händelser inom kompositmättet första och efterföljande CV-händelse som hämtats från FIDELITY-analysen presenteras i Tabell 17.

Tabell 17. Fördelning av kardiovaskulära händelser, behandlings-och placeboarm.

Kardiovaskulär händelse	Hjärtinfarkt	Ischemisk stroke	Blödning inne i hjärnvävnaden	Sjukhusvård till följd av hjärtsvikt
Proportion av kompositmättet CV-händelse	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Vårdkostnader för efterföljande CV-händelse inkluderas [-----]. Kostnaden antas vara densamma som [-----].

Kostnader för övriga händelser presenteras i Tabell 18. Dessa innefattar hyperkalemi som leder och inte leder till sjukhusvård samt nydiagnostiserad förmaksflimmer/fladder. Kostnaden för hyperkalemi som leder till sjukhusvård är uppskattade utifrån data från Socialstyrelsens patientregister över genomsnittliga dagar på sjukhus vid hyperkalemi, kostnadssatt enligt Södra Sjukvårdsregionens prislista 2023 [26]. För patienter som inte var i behov av sjukhusvård till följd av hyperkalemi antogs resursanvändningen bestå av [-----]. Kostnaden för förmaksflimmer/fladder inkluderas enbart under en cykel.

Tabell 18. Vårdkostnader för övriga händelser, SEK.

Händelse	Kostnad per cykel	Referens
Hyperkalemi med sjukhusvård	36 194 kr	Södra Sjukvårdsregionen [26]

		[----- ----- -----]
Hyperkalemi utan sjukhusvård	1 431 kr	[-----] Kostnad Södra Sjukvårdsregionen [26]
Förmaksflimmer/fladder	15 296 kr	Södra Sjukvårdsregionen 2023 [26]. [-----]

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att kostnaden för dialys är den kostnadspost som har störst påverkan på resultatet. Företaget har applicerat samma kostnad för dialys som i tidigare ärende för Kerendia dnr 1191/2022, med justering för inflation och högre priser i enlighet med Södra Sjukvårdsregionens prislista 2023, vilken TLV bedömer som rimlig.

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

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Den utvärderade patientpopulationen i företagets grundscenari är vuxna patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett till fyra med albuminuri associerad med typ 2-diabetes som har behov av ytterligare behandling trots rekommenderad standardbehandling. I företagets grundscenari uppskattas behandling med Kerendia vara kostnadsbesparande med cirka 27 000 kronor och generera kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) i jämförelse med inget tillägg till bästa understödjande vård. Kostnaden per vunnet QALY är således dominant.

Kerendia är sedan tidigare utvärderat av TLV och ingår i högkostnadsskyddet för patienter med kronisk njursjukdom stadium tre och fyra. I TLV:s grundscenari för den aktuella ansökan jämförs därför Kerendia som tillägg till bästa understödjande vård mot inget tillägg till bästa understödjande vård för patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två med albuminuri associerad med typ 2-diabetes. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenari uppgår till cirka 325 000 kronor.

Företagets grundscenari redovisas i stycke 8.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 8.1.3.

TLV:s grundscenari redovisas i stycke 8.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenari

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

De viktigaste antagandena i företagets grundscenari är följande:

- Livstid tidshorisont (35,2 år) med genomsnittlig patientålder 64,8 år.
- Analysen omfattar patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett till fyra.
- Vid baslinje antas [----] procent av patienterna starta med [-----]
-----], [----] procent i [-----] och [----] procent i [-----].
- Enbart kostnader för SGLT-2 hämmare för 75 procent av patienterna inkluderas.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

I företagets grundscenari jämförs Kerendia mot inget tillägg till bästa understödjande vård. Den utvärderade patientpopulationen är patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett till fyra. Behandling med Kerendia uppskattas vara kostnadsbesparande med cirka 27 000 kronor och resultera i en ökning på 0,20 livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY), varav 0,30 odiskonterade levnadsår över modellens livstids-perspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Kerendia i jämförelse mot ingen tilläggsbehandling till – 137 318 kronor (dominant strategi).

Tabell 19. Resultat i företagets grundscenari, diskonterat där inget annat uppges, SEK.

	Kerendia	Inget tillägg till bästa understödjande vård	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	207 419 kr	160 117 kr	47 302 kr
Sjukvårdskostnader			
Behandling av kronisk njursjukdom	8 977 kr	8 812 kr	165 kr
Dialys	333 480 kr	399 186 kr	- 65 706 kr
Transplantation	10 850 kr	12 665 kr	- 1 814 kr
Första CV-händelse	84 010 kr	87 708 kr	- 3 698 kr
Övriga händelser			

Efterföljande CV-händelse	33 865 kr	37 740 kr	- 3 875 kr
Biverkningar	5 132 kr	4 282 kr	849 kr
Kostnader till följd av död	7 668 kr	8 139 kr	- 472 kr
Kostnader, totalt	691 401 kr	718 650 kr	- 27 249 kr
Levnadsår (odiskonterade)	12,21	11,91	0,30
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	7,10	6,90	0,20
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			- 137 318 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört deterministiska känslighetsanalyser, där en parameter i taget har varierats. Resultatet av känslighetsanalyserna redovisas i nedan Tabell 20.

Tabell 20. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		- 27 249 kr	0,20	- 137 318 kr
Distribution av patienter vid baslinje (baserat på svenska registerdata)	Baserat på FIDELITY	5 468 kr	0,12	44 751 kr
Ålder vid baslinje (64,8 år)	73,48 år	440 kr	0,12	3 763 kr
Tidshorisont	15 år	- 29 375 kr	0,16	Dominant
Effekt av SGLT-2 hämmare (exkluderas)	Inkluderas	- 14 892 kr	0,18	Dominant
Avhopsfrekvens	Ingen avhopsfrekvens	- 23 676 kr	0,27	Dominant
Behandling med Kerendia avslutas när njurersättningsterapi påbörjas (nej)	Ja	- 32 302 kr	0,20	Dominant
Patientpopulation (ITT-population)	Västra Europa	- 66 232 kr	0,16	Dominant
Diskontering	0% kostnader 0% effekter	- 32 866 kr	0,27	Dominant
	5% kostnader 5% effekter	- 23 963 kr	0,16	Dominant
	3% kostnader 0% effekter	- 27 249 kr	0,27	Dominant

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

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

- Analysen omfattar endast patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett och två med albuminuri associerad med typ 2-diabetes.
- Cirka 75 procent av patientpopulationen antas behandlas med SGLT2-hämmare. Både kostnader och effekter relaterade till SGLT2-hämmare inkluderas.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario jämförs Kerendia som tillägg till bästa understödjande vård mot inget tillägg till bästa understödjande vård. Den utvärderade patientpopulationen är patienter med

kronisk njursjukdom i stadium ett och två med albuminuri associerad med typ 2-diabetes. Enligt TLV:s grundscenario uppskattas behandling med Kerendia resultera i en ökning på 0,08 QALY, varav 0,13 odiskonterade levnadsår, till en ökad kostnad på cirka 25 000 kronor över modellens livstidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY för Kerendia i jämförelse mot inget tillägg till bästa understödande vård till cirka 325 000 kronor, se Tabell 21.

Se Bilaga 1 (Figur 12 och Figur 13) för en illustration av andelen patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd över tid i TLV:s grundscenario.

Tabell 21. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Kerendia	Inget tillägg till bästa understödande vård	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	227 815 kr	179 226 kr	48 589 kr
Sjukvårdskostnader			
Behandling av kronisk njursjukdom	6 176 kr	5 933 kr	243 kr
Dialys	147 345 kr	163 909 kr	- 16 564 kr
Transplantation	5 080 kr	5 484 kr	- 404 kr
Första CV-händelse	70 446 kr	73 917 kr	- 3 471 kr
Övriga händelser			
Efterföljande CV-händelse	28 564 kr	31 946 kr	- 3 382 kr
Biverkningar	4 992 kr	4 197 kr	795 kr
Kostnader till följd av död	7 165 kr	7 567 kr	- 402 kr
Kostnader, totalt	497 583 kr	472 179 kr	25 403 kr
Levnadsår (odiskonterade)	13,63	13,50	0,13
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	8,05	7,97	0,08
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			325 224 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört deterministiska känslighetsanalyser, där en eller flera parametrar i taget har varierats. Resultatet av känslighetsanalyserna redovisas i nedan Tabell 22.

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten framför allt är känsliga för förändringar i antaganden om behandlingens längd (som avgörs av genomsnittlig ålder vid baslinje och tidshorisont) samt relativ effekt avseende risk för första kardiovaskulära händelse, progression till dialys, bestående minskning av eGFR till <15 mL/min under minst fyra veckor och kardiovaskulär död.

En lägre genomsnittlig ålder vid baslinjen, eller en längre tidshorisont, medför en längre behandlingens längd vilket gör att kostnaden per vunnet QALY minskar. I TLV:s grundscenario antas en livstids tidshorisont med en genomsnittlig patientålder på 64,8 år. Den genomsnittliga åldern är baserad på samtliga patienter i FIDELITY. I företagens subgruppsanalys som omfattar patienter i stadium tre och fyra uppgår den genomsnittliga åldern vid baslinje 66,8 år vilket talar för att patienter i stadium ett och två i genomsnitt är yngre än 64,8 år. I TLV:s grundscenario är det därmed sannolikt att behandlingens längden är något underskattad.

Effekten av Kerendia är baserad på effekten för hela patientpopulationen i FIDELITY, det vill säga patienter i samtliga stadier av kronisk njursjukdom. För majoriteten av effektmåten är effekten bättre hos patienter i den totala patientpopulationen jämfört med subgruppen patienter i stadium tre och fyra.

För effektmåttet risk för första kardiovaskulära händelse är dock effekten sämre hos patienter i den totala patientpopulationen jämfört med subgruppen patienter i stadium tre och fyra.

Detta talar för att effekten avseende riskminskning för första kardiovaskulära händelse för patienter i stadium ett och två sannolikt är sämre än vad som antagits i TLV:s grundscenario. TLV konstaterar däremot att även om [-----] antas avseende riskminskning för första kardiovaskulära händelse, uppgår kostnaden per vunnet QALY (cirka 480 000 kronor) till en nivå som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Effektmåttet progression till dialys är baserad på effektmåttet tid till njursvikt i FIDELITY vilket var signifikant bättre för Kerendia jämfört med placebo. För patienter i kronisk njursjukdom stadium ett och två är effekten avseende progression till dialys sannolikt något bättre än för hela patientpopulationen i FIDELITY.

Effektmåttet bestående minskning av eGFR till <15 mL/min under minst fyra veckor är signifikant bättre för Kerendia jämfört med placebo i FIDELITY. För patienter i kronisk njursjukdom stadium ett och två är effekten avseende en bestående minskning av eGFR till <15 mL/min under minst fyra veckor sannolikt något bättre än för hela patientpopulationen i FIDELITY.

För effektmåttet kardiovaskulär död uppmäts ingen signifikant skillnad mellan Kerendia och placebo i FIDELITY. Däremot observeras en trend till fördel för Kerendia. För patienter i kronisk njursjukdom stadium ett och två är effekten avseende kardiovaskulär död sannolikt något bättre än för hela patientpopulationen i FIDELITY.

Tabell 22. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		25 403 kr	0,08	325 224 kr
Ålder vid baslinje (64,8 år)	60 år	20 290 kr	0,11	191 608 kr
	68 år	27 883 kr	0,06	481 413 kr
Tidshorisont (livstid)	10 år	25 378 kr	0,03	775 668 kr
	20 år	24 944 kr	0,07	351 071 kr
Andel patienter med SGLT-2 hämmare (75%)	25%	21 662 kr	0,09	254 277 kr
	100%	27 475 kr	0,07	371 444 kr
Avhoppsfrekvens (---) % per cykel	[---] % per cykel	19 045 kr	0,05	398 986 kr
	[---] % per cykel	31 742 kr	0,10	303 344 kr
Riskminskning första CV-händelse (HR= [---])	HR= [---]	30 972 kr	0,06	484 050 kr
Riskminskning progression till dialys (HR= [---])	HR= [---]	37 258 kr	0,06	601 666 kr
	HR= [---]	24 106 kr	0,08	301 822 kr
Riskminskning bestående minskning av eGFR till <15 mL/min under minst fyra veckor (HR=0,81)	HR=1,00	34 646 kr	0,05	676 390 kr
	HR=0,78	24 144 kr	0,08	295 231 kr
Riskminskning kardiovaskulär död (HR=0,88)	HR=1,00	20 592 kr	0,01	1 681 028 kr
	HR=0,90	24 561 kr	0,07	368 746 kr
Riskminskning renal död (HR=0,53)	HR=1,00	25 398 kr	0,08	325 219 kr
Riskminskning efterföljande CV-event (HR= [---])	HR= [---]	30 972 kr	0,06	484 050 kr
	HR= [---]	24 914 kr	0,08	317 227 kr
Riskminskning förmaksflimmer/fladder (HR= [---])	HR= [---]	25 580 kr	0,08	327 716 kr
Livskvalitetsvikt [-----]	[---]	25 403 kr	0,07	359 322 kr
	[---]	25 403 kr	0,09	273 345 kr
Livskvalitetsvikt [-----]	[---]	25 403 kr	0,08	303 223 kr
	[---]	25 403 kr	0,06	391 504 kr
Livskvalitetsvikt [-----]	[---]	25 403 kr	0,08	309 139 kr
	[---]	25 403 kr	0,07	343 075 kr
Livskvalitetsvikt [-----]	[---]	25 403 kr	0,08	328 488 kr
	[---]	25 403 kr	0,08	323 171 kr

Livskvalitetsvikt [----- -----]	[---]	25 403 kr	0,08	335 079 kr
	[---]	25 403 kr	0,08	316 259 kr
Livskvalitetsvikt [----- -----]	[---]	25 403 kr	0,08	325 247 kr
	[---]	25 403 kr	0,08	325 199 kr
Genomsnittlig livskvalitetsförsämring [----- -----]	[---]	25 403 kr	0,08	333 301 kr
Kostnad dialys	20% minskning	28 716 kr	0,08	367 636 kr
	20% ökning	22 090 kr	0,08	282 812 kr
Diskontering	3% Kostnader, 0% Effekter	25 403 kr	0,11	226 391 kr
	0% Kostnader, 3% Effekter	27 605 kr	0,08	353 407 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Tabell 23. Identifierade osäkerheter i TLV:s grundscenario.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Samtliga relevanta hälsotillstånd är inkluderade i den hälsoekonomiska modellen. En osäkerhet finns kring andelen patienter som kommer att behandlas med SGLT2-hämmare som standardbehandling och hur länge patienterna kommer stå på behandling. En högre andel patienter med SGLT-2 hämmare i sin standardbehandling och en kortare behandlingstid medför en ökning av kostnaden per vunnet QALY. TLV anser dock att behandlingstiden sannolikt är längre än i nuvarande grundscenario eftersom den genomsnittliga åldern vid baslinje sannolikt är överskattad. Detta då åldern är baserad på patienter med kronisk njursjukdom i stadium ett till fyra. Patienter i stadium ett och två är således troligtvis yngre när behandling med Kerendia påbörjas och kostnaden per vunnet QALY därmed lägre än vad som uppskattas i TLV:s grundscenario.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Effekt avseende tid till första kardiovaskulära händelse	Medelhög	Effekten avseende relativ riskminskning för första kardiovaskulära händelse för patienter i stadium ett och två är sannolikt sämre än vad som antagits i TLV:s grundscenario. Denna parameter har en betydande påverkan på TLV:s resultat. TLV konstaterar att även om [-----] antas avseende relativ riskminskning för första kardiovaskulära händelse uppgår kostnaden per vunnet QALY till en nivå som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.
ii) Effekt avseende kardiovaskulär död	Hög	Resultaten i FIDELITY visar ingen signifikant skillnad mellan Kerendia och placebo avseende relativ risk för kardiovaskulär död. Däremot observeras en trend med fördel för Kerendia. Antas ingen skillnad i behandlingseffekt avseende risk för kardiovaskulär död till fördel för Kerendia uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,7 miljoner kronor, vilket överstiger den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid medelhög svårighetsgrad.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Medelhög	Medelhög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s grundscenario på grund av att behandlingens längd troligtvis är underskattad och viss osäkerhet kvarstår kring den relativa effekten av Kerendia avseende minskning av risk för kardiovaskulär död.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario jämförs behandling med Kerendia som tillägg till bästa understödjande vård mot inget tillägg till bästa understödjande vård för vuxna patienter med kronisk njursjukdom (med albuminuri) stadium ett och två associerad med typ 2-diabetes. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppgår till cirka 325 000 kronor.

TLV har identifierat tre primära antaganden som båda har stor påverkan på resultatet och är osäkra. Dessa är behandlingens längd, antagandet om relativ behandlingseffekt avseende risk för första kardiovaskulära händelse och kardiovaskulär död.

Behandlingslängden i TLV:s grundscenario är sannolikt underskattad, vilket medför att kostnaden per vunnet QALY sannolikt är överskattad. Den relativa behandlingseffekten avseende risk för första kardiovaskulära händelse i TLV:s grundscenario är sannolikt överskattad vilket medför att kostnaden per vunnet QALY sannolikt är underskattad. Men även vid antagandet om [-----] avseende risk för första kardiovaskulära händelse uppgår kostnaden per vunnet QALY till en nivå som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Den observerade skillnaden i behandlingseffekt avseende kardiovaskulär död är inte signifikant i FIDELITY. Däremot observeras en trend till fördel för Kerendia. För patienter i kronisk njursjukdom stadium ett och två är effekten avseende kardiovaskulär död sannolikt något bättre än för hela patientpopulationen i FIDELITY. Osäkerheterna i resultatet bedöms därför vara medelhöga.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Kerendia är rimlig i relation till nyttan för behandling av kronisk njursjukdom stadium ett och två (med albuminuri) associerad med typ 2-diabetes hos vuxna.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

10 Referenser

- [1] N. v. f. k. njursjukdom, "Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom, https://d2flujgsl7escs.cloudfront.net/external/Nationellt_vardprogram_for_kronisk_njursjukdom.pdf," Nationellt programområde (NPO) för njur- och urinvägssjukdomar 2021.
- [2] Socialstyrelsen. "https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx." (accessed 2021-12.
- [3] N. diabetesregistret. "Knappen <https://www.ndr.nu/#/knappen>." (accessed 2023-06-08.
- [4] P. Winocour, "Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multimorbid disease in need of a paradigm shift in care,," *Diabet Med*, vol. 35, 2018.
- [5] R. P. Persson F, "Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective," *Kidney International Supplements*, vol. 8, pp. 2-7, 2018.
- [6] 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.
- [7] Vanholder, "Fighting the unbearable lightness of neglecting kidney health: the decade of the kidney," *Clinical Kidney Journal*, 2021.
- [8] e. a. Provenzano M, "Unraveling Cardiovascular Risk in Renal Patients: A New Take on Old Tale," *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2019.
- [9] M. O. Scirica B.M., Bhatt D.L., *et al.*, "Cardiovascular Outcomes According to Urinary Albumin and Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial," *JAMA Cardiol*, vol. 2018.
- [10] KDIGO, "KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>," 2022.
- [11] 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.
- [12] R. Ruilope L.M.A, Anker, S.D., *et al.*, "Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial," *Am J Nephrol*, 2019.
- [13] 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.
- [14] Statistikmyndigheten, "Livslängdsstatistik uppdelat på kön och ålder 2020. Statistik från livslängdstabeller uppdelat på kön och ålder mellan åren 1960-2020. <https://www.scb.se/>."
- [15] Socialstyrelsen, "Dödsorsaksstatistik 2020, Statistikdatabaser - Dödsorsaksstatistik - Val. <https://www.socialstyrelsen.se/>."
- [16] O. Darlington, "Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a Systematic Literature Review.," *Adv Ther*, 2021.
- [17] U. R. Registry, "UK Renal Registry 22nd Annual Report – data to 31/12/2018, Bristol, UK. 2020."
- [18] 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.
- [19] 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.

- [20] K. Burström, M. Johannesson, F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D.," *Qual Life Res*, 2001.
- [21] NICE, "Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease," 2015.
- [22] D. M. Meads, "The cost-effectiveness of primary care referral to a UK commercial weight loss programme.," *Clinical Obesity*, 2014.
- [23] P. McEwan, Darlington, O. McMurray, J., "Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF
" *European Journal of Heart Failure*, 2020.
- [24] E. Palaka, J. Jackson, and R. Moon, "Health 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*, 2019.
- [25] C. I. Rinciog, et al., "Cost-effectiveness of an insertable cardiac monitor in a high-risk population in the UK.," *Heart*, 2019.
- [26] S. Sjukvårdsregion, "Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen," 2021. [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/verksamhet/avtal-priser/>.
- [27] S. Njurregister, "Svenskt Njurregister Årsrapport, https://www.medscinet.net/snr/rapporterdocs/SNR_arsrapport%202021_webversion.pdf," 2021.
- [28] 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.
- [29] V. G. R. Hälso- och sjukvårdsnämnden, "Ersättning av vårdprocess - Patienter med njursvikt," 2004. [Online]. Available: <http://natverken.se/media/5313/060614-15%20Samogrp%20oohbilder4%20gem.pdf>.
- [30] Socialstyrelsen, "Prospektiva vikter NordDRG 2021," 2021. [Online]. Available: Viktlistor för NordDRG - Socialstyrelsen.
- [31] "PROTOKOLL NYRETRANSPLANTASJON," 2021. [Online]. Available: [Nyretxprotokoll.pdf \(nephro.no\)](#).
- [32] Socialstyrelsen, "Prospektiva sjukhusvikter, NordDRG," 2023.
- [33] 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.
- [34] C. Ghatnekar, "Kostnader för insjuknande i stroke år 2009. En incidensbaserad studie. (IHE Rapport 2012:2)." 2012.
- [35] M. Mejhert, "Long term health care consumption and cost expenditure in systolic heart failure.," *Eur J Intern Med*, 2013.
- [36] K. G. Sahlen, K. Boman, and M. Brannstrom, "A cost-effectiveness study of person-centered integrated heart failure and palliative home care: Based on a randomized controlled trial.," *Palliat Med*, 2016.
- [37] Statistikdatabasen, "Konsumentprisindex (KPI) årsmedeltal (enligt COICOP), 1980=100 efter år och varu-/tjänstegrupp" https://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_PR_PRO101_PRO101A/KPICOI80Ar/table/," 2022.

11 Bilagor

Bilaga 1 – Figurer över andelen patienter i respektive hälsotillstånd över tid, per behandlingsarm.

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

Figur 10. Andel patienter i respektive hälsotillstånd över tid (månader), behandlingsarm, företags grundscenario.

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

Figur 11. Andel patienter i respektive hälsotillstånd över tid (månader), jämförelsearm, företags grundscenario.

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

Figur 12. Andel patienter i respektive hälsotillstånd över tid (månader), behandlingsarm, TLV:s grundscenario.

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

Figur 13. Andel patienter i respektive hälsotillstånd över tid (månader), jämförelsearm, TLV:s grundscenario.