



Finerenon som tilläggsbehandling till patienter med kronisk njursjukdom och diabetes typ 2

Tidig bedömningsrapport 2021-09-07

| Läkemedlet | |
|---------------------------------|--|
| Substans (läkemedel) | Finerenon |
| Nyhetsbeskrivning | Ny substans. Oral icke-steroidantagonist av mineralokortikoidreceptorn [1] |
| Klassificering | ATC-kod: C03DA |
| Företag | Bayer |
| Indikation, förväntad | Njursjukdom vid diabetes typ 2, för att reducera risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet samt att fördröja progression av njursjukdom [2]. |
| Verkningsmekanism | Till skillnad från spironolakton och eplerenon är finerenon en icke-steroid selektiv mineralokortikoidantagonist (MRA) [3] som blockerar effekten av aldosteron [4]. |
| Dosering, förväntad | 10–20 mg |
| Administreringsätt | Per oralt i tablettform. |
| Regulatorisk information | Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-11-09 [5] Tidpunkt för förväntat godkännande: tidigast 2021-09 Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> |
| Berörd vårdverksamhet | Allmänmedicin, internmedicin och njurmedicin |
| Försäljningsätt | Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/> |
| Resurspåverkan | |
| Läkemedelskostnad | I Kloka Listan (Region Stockholm) rekommenderas en dygnsdos på 25–50 mg för spironolakton och 50 mg för eplerenon på indikationen hjärtsvikt NYHA II-IV, EF ≤ 35 %/mineralokortikoidreceptorantagonister [6]. Detta innebär en kostnad per dygn på 0,89 kr - 1,24 kr för spironolakton och 2,92 kr för eplerenon (100-förpackning, periodens vara TLV, april 2021) [7]. |
| Annan påverkan | Sannolikt ingen annan större påverkan än att överväga hur finerenon ska hanteras i riktlinjer samt möjligen en viss ökning av totalt behandlade antal patienter. |
| Sjukdomen | |
| Förekomst | Antalet personer med diabetes typ 2 ökar och är idag en folksjukdom. Prevalensen av känd diabetes typ 2 i Sverige beräknas vara fyra till fem procent. År 2016 registrerades 410 526 personer med diabetes i det Nationella Diabetesregistret (NDR), och 86 procent av dessa (n= 355 200) var klassificerade som diabetes typ 2 [8]. Cirka en tredjedel av alla patienter med diabetes typ 1 eller 2 utvecklar någon gång i livet tecken till diabetisk njurskada med albuminuri och/eller nedsatt njurfunktion [8, 9]. |



| | |
|---|---|
| <p>Sjukdomens svårighetsgrad</p> | <p>Överdödligheten vid diabetes typ 2 i Sverige har rapporterats vara 15 procent men den varierar starkt med åldern. Data från NDR visar att den relativa risken är högst bland de yngsta, de med dålig metabol kontroll och de med sviktande njurfunktion [8].</p> <p>Hjärt-kärlsjukdom och njursvikt är de vanligaste dödsorsakerna vid diabetes. Diabetisk njurskada eller diabetesnefropati är den vanligaste orsaken till uremi som kräver behandling med dialys eller njurtransplantation i Sverige [9].</p> |
| <p>Nuvarande behandling</p> | <p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Nationella riktlinjer för diabetesvård - Stöd för styrning och ledning (socialstyrelsen.se) [10]</p> <p>Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2017;28(4):29–48.[8]</p> <p>Centralt för behandlingen av diabetesnefropati och för att förhindra ytterligare progress av njurskada är</p> <ul style="list-style-type: none"> - god metabol kontroll - blodtrycksbehandling - RAAS-blockad (ACE-hämmare och ARB) <p>Statinbehandling och rökstopp minskar risk för kardiovaskulära händelser.</p> |

RAAS: renin-angiotensin-aldosteron systemet, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARB: angiotensin receptor blocker

| <p>Vetenskaplig dokumentation</p> | |
|--|--|
| | <p>FIDELIO-DKD NCT02540993 [11,12]</p> |
| <p>Typ av studie</p> | <p>Fas III, dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie</p> |
| <p>Status</p> | <p>Avslutad</p> |
| <p>Antal patienter</p> | <p>5734 patienter: 3983 män, 1751 kvinnor</p> |
| <p>Patientpopulation Inklusion, urval</p> | <p>- Ålder över 18 år</p> <p>- Diabetes typ 2 och DKD, behandlad med ACE-hämmare eller ARB i högsta möjliga dos utan oacceptabla biverkningar</p> <p>DKD definierad som minst en av två kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kvarstående måttligt förhöjt albuminuri (albumin/kreatinin-kvot i urinen)30 till <300 mg/g, eGFR 25–60 ml/min per 1,73 m² kroppsytta, diabetesretinopati - Kvarstående förhöjt albuminuri ≥ 300 mg/g, eGFR ≥ 25 till <75 ml/min per 1,73 m² kroppsytta [1]. <p>-Serumkalium ≤ 4,8 mmol/L</p> |
| <p>Exklusion, urval</p> | <p>- Njursjukdom som inte beror på diabetes</p> <p>- Njurtransplantation</p> <p>- Dialys på grund av akut njursvikt 12 veckor innan</p> <p>- Okontrollerad hypertoni: systoliskt blodtryck ≥ 170 mmHg; diastoliskt blodtryck ≥ 110 mmHg</p> <p>- Kronisk hjärtsvikt, NYHA II-IV</p> <p>- Stroke, TIA, akut koronart syndrom</p> <p>- sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt 30 dagar före screeningbesök</p> <p>- Addisons sjukdom</p> <p>- Leverinsufficiens Child-Pugh C</p> |



| | |
|---|--|
| | <p>- Läkemedelsbehandling med eplerenon, spironolakton eller annan reninhämmare alternativt kaliumsparande diuretika [13]</p> <p>- Samtidig behandling med både ACE-hämmare och ARB samt potenta CYP3A4 hämmare eller inducerare</p> <p>- HbA1c > 12% (enligt DCCT) [13]</p> |
| Interventions-behandling | <p>Finerenon 10 mg dagligen Om möjligt upptitrering till 20 mg efter en månad.</p> <p>Finerenon 20 mg dagligen</p> |
| Jämförelsearm | Placebo |
| Resultat Primär utfallsvariabel | <p>Statistiskt signifikant effekt på både primära och sekundära effektvariabler under median uppföljningstid på 2,6 år.</p> <p>Primärt utfallsmått: komposit av tid till händelse av njursvikt, kvarstående 40% minskning av eGFR eller död till följd av njurpåverkan:</p> <p>Finerenon: 504/2833 (17,8%)</p> <p>Placebo: 600/2841 (21,1%)</p> <p>HR 0,82; KI 95% 0,73–0,93, NNT 29 KI 95% 16–166 (p= 0,001)</p> |
| Sekundär utfallsvariabel (urval) | <p>Sekundärt utfallsmått: komposit av tid till händelse av kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt</p> <p>Finerenon: 367/2833 (13,0%)</p> <p>Placebo: 420/2841 (14,8%)</p> <p>HR 0,86, KI 95% 0,75–0,99 (p= 0,03)</p> |
| Säkerhet | <p>Överlag liknade incidens av biverkningar i aktiv och placebo-grupp.</p> <p>Allvarliga biverkningar (SAE)</p> <p>Finerenon: 31,9%</p> <p>Placebo: 34,3%</p> <p>Studieavbrott</p> <p>Finerenon: 822/2833 (29%)</p> <p>Placebo: 801/2841 (28%)</p> <p>Hyperkalemirelaterade biverkningar</p> <p>Finerenon: 18,3%</p> <p>Placebo: 9%</p> <p>Avbrott på grund av hyperkalemi</p> <p>Finerenon: 2,3%</p> <p>Placebo: 0,9%</p> |

DKD: diabetic kidney disease, NYHA: New York Heart Association, TIA: transient ischemic cerebral attack, SAE: allvarlig biverkan som måste rapporteras till myndigheterna

| | |
|---|---|
| Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen | <p>De primära utfallshändelserna drevs av kvarstående 40-procentig minskning av eGFR (16,9% med finerenon jämfört med 20,3% med placebo). Hyperkalemirelaterade biverkningar var dubbelt så vanliga med finerenon som med placebo, men dessa biverkningar resulterade inte i studieavbrott i någon större utsträckning.</p> <p>Finerenon omnämns som den nya generationens mineralokortikoidantagonist, men för att kunna motivera användningen av finerenon borde man veta om det är bättre än tillgängliga alternativ. Tyvärr ger studieupplägget i FIDELIO- DKD inte svar på frågan om finerenon är bättre än spironolakton eller eplerenon.</p> |
|---|---|



| Pipeline | |
|--|---|
| Andra läkemedel med indikationen | <p>I databasen Citeline 2020-12-10 listas på indikation diabetesnefropati förutom studien Dapa CKD endast fas II-studier och inget av de listade preparaten verkar ha en liknande verkningsmekanism som finerenon.</p> <p><u>Imarikiren</u>: oral, direkt reninhämmare</p> <p><u>APX-115</u>: oral, liten molekyl, selektiv pan-NOX hämmare</p> <p><u>BLD-2660</u>: cysteinproteashämmare och selektiv hämmare av kalpains 1,2 och 9</p> <p><u>CU-01</u>: först i klassen nukleär faktor erytroid 2-relaterad faktor 2 stimulerare som hämmar TGF-β/Smad 3 signaler.</p> <p><u>GFB-887</u>: selektiv hämmare av TRPC5</p> <p><u>Orbcel-M</u>: andra generationens stromacell-immunoterapi som isoleras från human benmärg</p> <p><u>TAK-792</u>: enteropeptidashämmare</p> |
| Andra indikationer för läkemedlet | <p>I en randomiserad fas III-studie på 5 500 patienter med hjärtsvikt och ejektionsfraktion på 40 procent eller högre jämförs finerenon med placebo i FINEARTS-HF avseende kardiovaskulär död och hjärtsviktshändelser [14].</p> <p>I två retrospektiva studier på patienter som deltog i fas III-studierna FIDELIO-DKD och FIGARO-DKD analyseras data från ögonundersökningar för att ta reda på om finerenon påverkar utvecklingen av icke proliferativ diabetesretinopati (NPDR) eller andra diabeteskomplikationer i ögat. [15, 16].</p> |
| Övrigt | |
| <p>Även en andra randomiserad och placebokontrollerad fas III-studie på finerenon, FIGARO-DKD (NCT025450499), är avslutad men resultat har inte publicerats. Denna studie inkluderade 7 437 patienter med kronisk njursjukdom och diabetes typ 2. Det primära utfallsmåttet i FIGARO-DKD är en komposit av kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt, stroke och sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt. De sekundära utfallsmåtten är desamma som de primära utfallsmåtten i FIDELIO-DKD [17].</p> | |
| Författare | |
| <p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Ishita Huq ST-läkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p> | |



Referenser

1. Agarwal, R., et al., *Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone* Nephrol Dial Transplant 2020(Online ahead of print DOI: 10.1093/ndt/gfaa294).
2. EMA. *Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 12-15 October 2020*. 2020 [cited 2021-04-16]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-october-2020-meeting_en.pdf.
3. Heinig, R., et al., *Pharmacokinetics of the Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone (BAY 94-8862) in Individuals with Mild or Moderate Hepatic Impairment*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2019. **44**(5): p. 619-628.
4. *Finerenon, trial landscape 07-Dec-2020, AdisInsight fas I.pdf*.
5. Bayer Press release. *November 9: Bayer submits marketing authorization applications for finerenone in the U.S. and the EU for patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes*. 2020 [cited 2021-03-20]; Available from: <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/FB46A54AF4E582DBC125861B00339DAF?open&ref=irrefndcd>.
6. Region Stockholms Läke-medelskommitté. *Kloka Listan 2021* [cited 2021-04-21]; Available from: <http://klokalistan2.janusinfo.se/20211/Hjarta-och-karl/#272450>.
7. Tandvårds- och läke-medelsförmånsverket TLV. *Periodens varor april*. 2021 [cited 2021-04-16]; Available from: <https://www.tlv.se/apotek/utbyte-av-lakemedel-pa-apotek/periodens-varor.html>.
8. Läke-medelsverket. *Läke-medelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes-behandlingsrekommendation*. Information från Läke-medelsverket; 28(4):29–48. 2017 [cited 2021-03-29]; Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/48d5c7/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-typ-2-diabetes.pdf>.
9. Internetmedicin. *Diabetesnefropati, Stig Attvall*. 2020 [cited 2021-03-28]; Available from: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/diabetes/diabetesnefropati/>.
10. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning*. 2018 [cited 2021-03-29]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-10-25.pdf>.
11. Bakris, G.L., et al., *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2020. **383**(23): p. 2219-2229.
12. George L. Bakris, *Supplementary appendix. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2020. **383**: p. 2219-2229.
13. Bakris GL, *Supplement to: Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes*. . N Engl J Med, 2020. **383**: p. 2219-29. .
14. Clinicaltrials.gov. *NCT04435626. Study to Evaluate the Efficacy (Effect on Disease) and Safety of Finerenone on Morbidity (Events Indicating Disease Worsening) & Mortality (Death Rate) in Participants With Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction (Proportion of Blood Expelled Per Heart Stroke) Greater or Equal to 40% (FINEARTS-HF)*. 2020 [cited 2021-04-01]; Available from:



<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=NCT04435626&cntry=&state=&city=&dist=>.

15. Clinicaltrials.gov. NCT04477707. *A Study That Uses Data From Routine Eye Examinations of Patients Participating in Studies FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD to Explore Whether Finerenone Can Delay the Progression of a Diabetes Complication That Affects the Eyes (Diabetic Retinopathy ,DR) (ReFineDR)*. . 2021 [cited 2021-04-02]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04477707?term=NCT04477707&draw=2&rank=1>
16. Clinicaltrials.gov. NCT04795726. *A Study That Uses Data From Routine Eye Examinations of Patients Participating in Studies FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD to Explore Whether Finerenone Can Delay the Progression of a Diabetes Complication That Affects the Eyes (Diabetic Retinopathy, DR) (DeFineDR)*. 2021 [cited 2021-04-02]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795726?term=NCT04795726&draw=2&rank=1>
17. Clinicaltrials.gov. NCT02545049. *Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD)*. 2021 [cited 2021-04-01]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02545049?term=NCT02545049&draw=2&rank=1>

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.