



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022012185

Datum 4 april 2022
Betreft GVS-advies finerenon (Kerendia®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. M.J.S. de Vries
T +31 (0)6 110 489 80

Onze referentie
2022012185

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 5 januari 2022 (kenmerk CIBG-21-03111) heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product finerenon (Kerendia®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse als bijlage is toegevoegd.

Kerendia® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische nierschade (CNS) (stadium 3 of 4 met albuminurie) bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 (DM2).

Kerendia® is beschikbaar als 10 mg en 20 mg filmomhulde tabletten. De aanbevolen startdosering is 10 mg finerenon eenmaal daags bij patiënten met een eGFR van ≥ 25 ml/min/1,73m² en een kaliumspiegel van $\leq 5,0$ mmol/L en 20 mg finerenon eenmaal daags bij patiënten met een eGFR van ≥ 60 ml/min/1,73m² en een kaliumspiegel van $\leq 5,0$ mmol/L. Na 4 weken dient de nierfunctie en kaliumconcentratie in serum te worden bepaald. De dosering kan worden verhoogd naar 20 mg eenmaal daags indien de kaliumspiegel $\leq 4,8$ mmol/L is en de nierfunctie niet meer dan 30% gedaald is. Bij een kaliumspiegel tussen de 4,8 en 5,5 mmol/L kan de dagdosering van 10 mg gecontinueerd worden en bij een hogere kaliumspiegel ($> 5,5$ mmol/L) dient finerenon gestaakt te worden.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Uitkomst van inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is finerenon (Kerendia®) niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond hiervan kan Kerendia® niet worden geplaatst op bijlage 1A. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of Kerendia® in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B en heeft zich hierbij laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Therapeutische waarde

Er wordt vergoeding aangevraagd voor de behandeling van volwassenen met CNS met DM2 conform de geregistreerde indicatie. Op dit moment krijgen deze patiënten leefstijladviezen en worden zij behandeld met cardiovasculair risicomangement met statines (eventueel in combinatie met ezetimibe) en bloeddrukverlagers. Met name bij matig/sterk verhoogde albuminurie gaat de voorkeur uit naar renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)-remmers (angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs). Natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT-2)-remmers worden bij patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (HVZ), waaronder CNS, reeds aanbevolen bij patiënten met DM2.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
4 april 2022

Onze referentie
2022012185

Zorginstituut Nederland komt tot de conclusie dat finerenon voor de behandeling van patiënten met CNS (stadium 3 of 4 met albuminurie) bij volwassenen met DM2 voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen de standaardbehandeling, omdat het bij deze patiënten een klinisch relevant lagere kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte, hospitalisatie voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of een non-fatale myocardinfarct of beroerte geeft. Ook verlaagt finerenon de kans op sterfte ongeacht oorzaak waarschijnlijk klinisch relevant.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Behandeling met finerenon kost € 730,00 per patiënt per jaar. Rekening houdend met de aannames rondom de veronderstelde plaats in het behandelregime, de patiëntenaantallen en de marktpenetratie zal uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van finerenon bij CNS met DM2 gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 4,7 tot € 9,3 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

Farmaco-economische analyse

Op grond van de geschatte budgetimpact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om finerenon (Kerendia®) op te nemen op bijlage 1B in het GVS met de volgende vergoedingsvoorwaarde:
Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met chronische nierschade met diabetes mellitus type 2.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport finerenon (Kerendia®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 8 maart 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021014314
Volgnummer	2022001099
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

Inhoud—3

1	Inleiding—5
1.1	Finerenon (Kerendia®)—5
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2	Gelijke toedieningsweg—7
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A—7
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9
3.1	Beoordeling therapeutische waarde—9
3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit—9
3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming—9
3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B—9
4	Conclusie plaatsing in GVS—11
5	Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 5 januari 2022 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel finerenon (Kerendia®).

1.1 Finerenon (Kerendia®)

Samenstelling

Kerendia® is beschikbaar als filmomhulde tablet met 10 of 20 mg finerenon^[1].

Geregistreerde indicatie

Finerenon is geregistreerd voor de behandeling van chronische nierschade (CNS, stadium 3 of 4 met albuminurie) bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 (DM2)^[1].

Dosering

De aanbevolen startdosering is 10 mg finerenon eenmaal daags bij patiënten met een eGFR van ≥ 25 ml/min/1,73m² en een kaliumspiegel van $\leq 5,0$ mmol/L en 20 mg finerenon eenmaal daags bij patiënten met een eGFR van ≥ 60 ml/min/1,73m² en een kaliumspiegel van $\leq 5,0$ mmol/L. Na 4 weken dient de nierfunctie en kaliumconcentratie in serum te worden bepaald. De dosering kan worden verhoogd naar 20 mg eenmaal daags indien de kaliumspiegel $\leq 4,8$ mmol/L is en de nierfunctie niet meer dan 30% gedaald is. Bij een kaliumspiegel tussen de 4,8 en 5,5 mmol/L kan de dagdosering van 10 mg gecontinueerd worden en bij een hogere kaliumspiegel ($>5,5$ mmol/L) dient finerenon gestaakt te worden^[1].

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is een geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'chronische nierschade', namelijk dapagliflozine. Ook worden SGLT2-remmers (cluster 0A10BXAO V) aanbevolen bij patiënten met DM2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Daarnaast worden ACE-remmers (cluster 0C09AAAO V) en ARBs (cluster 0C09CAAO V) aanbevolen bij patiënten met DM2 en matig/sterk verhoogde albuminurie.

De enige onderzochte en geregistreerde indicatie van finerenon is chronische nierschade bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Deze indicatie van finerenon komt niet overeen met de eerder vastgestelde hoofdindicatie van de SGLT2-remmers, de ACE-remmers of de ARBs.

De hoofdindicatie van de SGLT2-remmers dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine is diabetes mellitus type 2.

De hoofdindicatie van de ACE-remmers enalapril, lisinopril, captopril, ramipril, fosinopril, benazepril en zofinepril is hypertensie.

De hoofdindicatie van de ARBs valsartan, candesartan, irbesartan, losartan, eprosartan, olmesartan en telmisartan is hypertensie.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Finerenon (Kerendia®) is niet onderling vervangbaar met ACE-remmers, ARBs of SGLT2-remmers, welke zijn opgenomen in de clusters 0C09AAAO V, 0C09CAAO V en 0A10BXAO V respectievelijk.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan finerenon (Kerendia®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of finerenon in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Uit een gepoolde analyse van 2 placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase-3 studies blijkt dat finerenon waarschijnlijk resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte (HR 0,85; 95% BI: 0,77; 0,93; NNT: 31). Ook zorgt finerenon waarschijnlijk voor een klinisch relevante verlaging van de kans op hospitalisatie voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of een non-fatale myocardiinfarct of beroerte (HR 0,86; 95% BI: 0,78; 0,95; NNT: 38). Daarnaast verlaagt finerenon de kans op sterfte ongeacht oorzaak waarschijnlijk klinisch relevant, maar de mogelijkheid van een nuleffect is niet geheel uitgesloten (HR 0,89; 95% BI: 0,79; 1,00; NNT: 68) [7].

Het is onzeker of finerenon resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vergeleken met 40 placebo, maar de incidentie is zeer laag (<2%). Finerenon resulteert waarschijnlijk niet in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten vergeleken met placebo. Ook het aantal patiënten wat de behandeling met finerenon staakt is laag (<8%). Het meest voorkomende ongunstige effect wat wordt geassocieerd met gebruik van finerenon 45 is hyperkaliëmie.

Conclusie: Finerenon voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met CNS (stadium 3 of 4 met albuminurie) en DM2. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat finerenon toegevoegd aan de standaardbehandeling bij deze patiënten een meerwaarde heeft ten opzichte van standaardbehandeling alleen.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

De meerkosten van opname op lijst 1B van het GVS van finerenon bij de behandeling van CNS (stadium 3 of 4 met albuminurie) bij volwassenen met DM2 zullen naar verwachting lager zijn dan €10 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket (zie paragraaf 3.3 voor meer details). Daarom is aan de registratiehouder een vrijstelling verleend voor het aanleveren van een farmaco-economische analyse. De kosteneffectiviteit is daarom niet bepaald.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Naar verwachting zullen 6.525-13.050 patiënten gebruik maken van finerenon in jaar 3 na opname in het pakket. Dit gaat gepaard met een budgetimpact van €4,7-9,3 miljoen.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Finerenon (Kerendia®) is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Het voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het komt daarmee in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Finerenon kan op bijlage 1B worden geplaatst. Naar verwachting zullen 6.525-13.050 patiënten gebruik maken van finerenon in jaar 3 na opname in het pakket. Dit gaat gepaard met een budgetimpact van €4,7-9,3 miljoen.

5 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) finerenon (Kerendia®). 2021.
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: ACE-remmers. Geraadpleegd op 12-01-2022 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/ace_remmers.
3. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: ARB's. Geraadpleegd op 12-01-2022 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/arb_s.
4. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: SGLT2-remmers. Geraadpleegd op 12-01-2022 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/sgl2_remmers.
5. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn: Diabetische nefropathie. 2020.
6. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. 2021.
7. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. European Heart Journal 2021.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport finerenon
(Kerendia®) voor de behandeling van
chronische nierschade bij volwassenen met
diabetes mellitus type 2

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 8 maart 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021014314
Volgnummer	2021044873
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries plv. secretaris WAR-CG MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Inhoud 3

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1	Inleiding 9
1.1	Aanleiding 9
1.2	Achtergronden 9
2	Methode systematisch literatuuronderzoek 13
2.1	Vraagstelling 13
2.2	Zoekstrategie 14
2.3	Selectiecriteria 15
3	Resultaten 17
3.1	Resultaten literatuursearch 17
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies 17
3.3	Gunstige effecten interventie 20
3.4	Ongunstige effecten 23
3.5	Ervaring 25
3.6	Toepasbaarheid 25
3.7	Gebruiksgemak 26
4	Eindbeoordeling 27
4.1	Bespreking relevante aspecten 27
4.2	Eindconclusie 28
5	Advies Farmacotherapeutisch Kompas 29
5.1	Oud advies 29
5.2	Nieuw advies 29
Bijlage 1: Zoekstrategie 31	
Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33	
Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 35	
Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37	
Bijlage 5: Baseline tabel 39	
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 41	
Bijlage 7: GRADE evidence profiel 43	
Literatuur 45	

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACEi	<i>Angiotensine converting enzyme inhibitor</i>
ARB	Angiotensinereceptorblokker
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CNS	Chronische nierschade
DM 1/2	Diabetes mellitus type 1/2
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FMS	Federatie Medische Specialisten
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	<i>Hazard ratio</i>
HVZ	Hart- en vaatziekten
IDMC	<i>Independent Data Monitoring Committee</i>
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MR	Mineraalcorticoïdreceptor
MRA	Mineraalcorticoïdreceptorantagonist
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NNT	<i>Number-needed-to-treat</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteronsysteem
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SGLT2	Natrium-glucose-cotransporter-2
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
UACR	Urine albumine-creatinine ratio

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van finerenon (Kerendia®) voor de behandeling van chronische nierschade (CNS, stadium 3 of 4 met albuminurie) bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 (DM2). Finerenon is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit van finerenon voor de behandelingen van CNS bij patiënten met DM2 is onderzocht in twee placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase-3 studies (FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD). Deze twee studies zijn gepooled en ongeveer 60% van de gepoolde studiepopulatie betreft patiënten met CNS-stadium 3 of 4 met albuminurie. De overige patiënten vallen onder CNS-stadium 1 of 2 of er is geen sprake van albuminurie.

Uit de gepoolde resultaten blijkt dat finerenon waarschijnlijk resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte (hazard ratio (HR) 0,85; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,77; 0,93; *number-needed-to-treat* (NNT) over 5 jaar: 31). Ook zorgt finerenon waarschijnlijk voor een klinisch relevante verlaging van de kans op hospitalisatie voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of een non-fatale myocardiinfarct of beroerte (HR 0,86; 95% BI: 0,78; 0,95; NNT over 5 jaar: 38). Verder verlaagt finerenon de kans op sterfte ongeacht oorzaak waarschijnlijk klinisch relevant, maar de mogelijkheid dat finerenon geen effect heeft is niet geheel uitgesloten (HR 0,89; 95% BI: 0,79; 1,00; NNT over 5 jaar: 68). Hierbij zijn de klinische relevantiegrenzen gehanteerd die zijn opgesteld door de werkgroep van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Internisten Vereniging (NHG-NIV) (NNT lager dan 100 over 5 jaar) en door de *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) (relatieve risicoreductie van 10%). Uit post-hoc subgroepanalyses van de gepoolde resultaten lijkt het effect van finerenon op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat consistent ongeacht de urine albumine/creatine ratio (UACR) en nierfunctie (*estimated glomerular filtration rate*; eGFR) bij baseline en ook ongeacht gebruik van een SGLT2-remmer. Omdat dit post-hoc subgroepanalyses betreffen, dienen deze resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd en kunnen hier geen harde conclusies aan worden verbonden.

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten bij gebruik van finerenon is zeer laag (<2%) vergeleken met placebo. Ook het aantal patiënten wat de behandeling met finerenon staakt is laag (<8%) vergeleken met placebo. Het meest voorkomende ongunstige effect wat wordt geassocieerd met gebruik van finerenon is hyperkaliëmie.

Finerenon voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met CNS (stadium 3 of 4 met albuminurie) en DM2. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat finerenon een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is

beschreven in het GVS-rapport van finerenon (Kerendia®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 17 januari 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van finerenon bij volwassenen met chronische nierschade (CNS) (stadium 3 of 4 met albuminurie) en diabetes mellitus type 2 (DM2 ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling).

Stofnaam: Finerenone (Kerendia®), filmomhulde tabletten á 10 en 20 mg ^[1] .
Geregistreerde indicatie: Kerendia® is geïndiceerd voor de behandeling van chronische nierschade (CNS) (stadium 3 en 4 met albuminurie) bij volwassenen met DM2 ^[1] .
Claim van de registratiehouder: Finerenon heeft een therapeutische meerwaarde als toevoeging aan de huidige standaardbehandeling van volwassen patiënten met chronische nierschade (CNS) in stadium 3 of 4, met albuminurie en DM2 ^[1] .
Doseringsadvies: De aanbevolen startdoseringsadvies is 10 mg finerenon eenmaal daags bij patiënten met een eGFR van ≥ 25 ml/min/1,73m ² en een kaliumspiegel van $\leq 5,0$ mmol/L en 20 mg finerenon eenmaal daags bij patiënten met een eGFR van ≥ 60 ml/min/1,73m ² en een kaliumspiegel van $\leq 5,0$ mmol/L. Na 4 weken dient de nierfunctie en kaliumconcentratie in serum te worden bepaald. De dosering kan worden verhoogd naar 20 mg eenmaal daags indien de kaliumspiegel $\leq 4,8$ mmol/L is en de nierfunctie niet meer dan 30% gedaald is. Bij een kaliumspiegel tussen de 4,8 en 5,5 mmol/L kan de dagdosering van 10 mg gecontinueerd worden en bij een hogere kaliumspiegel ($> 5,5$ mmol/L) dient finerenon gestaakt te worden ^[1] .
Samenstelling: Rode (10 mg) of gele (20 mg) filmomhulde tabletten. De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen of in een flacon met 14, 28, 98 of 100 stuks per verpakking ^[1] .
Werkingsmechanisme: Finerenon is een nieuwe, non-steroïdale, selectieve, mineraalcorticoïdreceptorantagonist (MRA). De mineraalcorticoïdreceptor (MR) wordt geactiveerd door cortisol en aldosteron en speelt een rol in de genexpressie. Overactivatie van de MR speelt een rol in orgaanschade die wordt gevonden bij CNS, hartfalen en hypertensie, veroorzaakt door pro-inflammatoire en profibrotische effecten, zoutretentie en endotheliale disfunctie. Binding van finerenon aan de MR verhindert reclutering van transcriptionele cofactoren die een rol spelen in de genexpressie van pro-inflammatoire en profibrotische mediators ^[1, 2]
Bijzonderheden: Momenteel loopt er een fase-3 studie naar de effectiviteit en veiligheid van finerenon vergeleken met placebo bij patiënten met hartfalen (linkerventrieklejectiefractie; LVEF $\geq 40\%$). Er wordt verwacht dat deze studie in 2024 wordt voltooid ^[3] . Daarnaast loopt er een fase-3 studie waarin de effectiviteit en veiligheid van finerenon vergeleken met placebo wordt onderzocht bij patiënten met non-diabetische chronische nierschade. Deze studie wordt waarschijnlijk in 2025 voltooid.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Chronische nierschade (CNS) wordt gedefinieerd als een aandoening waarbij er sprake is van een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) en/of verhoogde albuminurie of specifieke afwijkingen in de nierstructuur/functie, gedurende meer dan 3 maanden, met consequenties voor de gezondheid.

Voorbeelden van specifieke nierafwijkingen zijn urinesedimentafwijkingen (dysmorfe erythrocyten en/of celcilinders), elektrolyten- en andere afwijkingen (zuur-base stoornissen) ten gevolge van tubulaire afwijkingen, histologische afwijkingen ontdekt bij nierbiopsie of structurele afwijkingen ontdekt bij beeldvorming van de nieren. CNS wordt vooral veroorzaakt door hypertensie, DM2, atherosclerotisch vaatlijden of erfelijke nierziekten [4, 5].

1.2.2

Symptomen en ernst

CNS gaat gepaard met een verhoogd risico op overlijden, hart- en vaatziekten (HVZ), acute nierschade en eindstadium nierfalen. Albuminurie kan worden geclassificeerd als normaal (A1), matig verhoogd (A2) of ernstig verhoogd (A3), op basis van de urine albumine/creatinine ratio (UACR) in mg/mmol. Een UACR van 3-30 mg/mmol komt ongeveer overeen met 30-300 mg/g en een UACR van >30 mg/mmol komt ongeveer overeen met >300 mg/g. Op basis van de mate van albuminurie en de nierfunctie kan het stadium van CNS worden bepaald, wat loopt van G1 t/m G5. De stadiëring van CNS, waaraan het risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit is gekoppeld (geen/mild/matig/sterk verhoogd), is weergegeven in Figuur 1 [4, 5].

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
Stadium	Beschrijving		Normaal < 3	Matig verhoogd 3-30	Ernstig verhoogd > 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90			
G2	Mild afgenomen	60-89			
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
G4	Ernstig afgenomen	15-29			
G5	Nierfalen	< 15			

Figuur 1: stadiëring van chronische nierschade (CNS) op basis van nierfunctie en albuminuriestadium. Het risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit is gekoppeld aan een kleurcode; groen duidt op geen verhoogd risico, geel een mild verhoogd risico, oranje een matig verhoogd risico en rood een sterk verhoogd risico [4, 5].

Klachten die kunnen optreden bij (met name ernstige) CNS zijn onder andere jeuk, jicht, gastro-intestinale klachten, hyperkaliëmie, verschijnselen van overvulling, verhoogde bloedingsneiging, vermoeidheid, verhoogde vatbaarheid voor infecties, pericarditis, polyneuropathie, slaapstoornissen en mentale veranderingen [4].

1.2.3

Prevalentie en incidentie

CNS komt in Nederland voor bij ongeveer 12% van de bevolking [4]. Bij patiënten met DM2 komt CNS bij ongeveer 36% voor blijkt uit een onderzoek door Nivel met gegevens uit 2018 [6]. De prevalentie van de verschillende CNS-stadia is weergegeven in Tabel 1. De prevalentie van patiënten met DM2 en CNS (stadium 3 en 4 met albuminurie) bedraagt ongeveer 88.000 patiënten en de incidentie ongeveer 4.000 patiënten. De precieze berekeningen kunnen gevonden worden in de budgetimpactanalyse.

Tabel 1: Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio en daaraan gekoppelde risicoschatting [4, 6]

Legenda	Risico	Prevalentie in de algemene bevolking	Prevalentie bij patiënten met DM2

	Geen chronische nierschade	88%	64%
	Mild verhoogd risico	9,2%	22%
	Matig verhoogd risico	2,0%	8%
	Sterk verhoogd risico	<1%	6%

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De behandeling van patiënten met CNS wordt beschreven in de richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG, 2018) en in de richtlijn van de Federatie Medisch Specialisten (FMS, 2018) ^[4, 5]. Tevens hebben de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) en de NHG zeer recent een nieuwe richtlijn gepubliceerd waarin de farmacotherapie van zeer hoog risico patiënten met DM2 wordt beschreven. Onder deze hoog risico patiënten met DM2 vallen patiënten met CNS en een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico, patiënten met eerder doorgemaakte hart- en vaatziekten en patiënten met hartfalen ^[7].

Bij alle patiënten met CNS worden leefstijladviezen aanbevolen, waaronder streven naar een gezond lichaamsgewicht, voldoende bewegen, stoppen met roken en de zoutinname beperken tot maximaal 6 gram per dag. Medicamenteuze behandeling bestaat uit cardiovasculair risicomanagement met statines (eventueel in combinatie met ezetimibe) en bloeddrukverlagers. Met name bij matig/sterk verhoogde albuminurie gaat de voorkeur uit naar RAAS-remmers (ACE-remmers of ARBs). SGLT-2 remmers worden in verband met een zeer hoog risico op hart –en vaatziekten (HVZ) reeds aanbevolen bij patiënten met DM2 en CNS met:

- eGFR 30-59 ml/min/1,73m² met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol) of;
- eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol) of;
- eGFR 30-44 ml/min/1,73m² zonder albuminurie.

Finerenon is geïndiceerd voor patiënten met DM2 en CNS in stadium 3 of 4 met albuminurie, oftewel patiënten met een eGFR <60 ml/min/1,73m² en een UACR >30 mg/g (of >3 mg/mmol). Bij deze patiënten wordt dus volgens de bovengenoemde richtlijnen het gebruik van RAAS-remmers en sinds kort ook SGLT-2 remmers aanbevolen. Daarnaast is cardiovasculair risicomanagement en controle van de DM2 van belang. Finerenon kan worden toegediend in combinatie met andere behandelingen tegen CNS. Er wordt daarbij geen onderscheid gemaakt tussen verschillende behandelcombinaties als achtergrondbehandeling ^[2]. In dit rapport zal finerenon, toegevoegd aan de standaardbehandeling daarom worden vergeleken met placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling, waarbij de standaardbehandeling kan bestaan uit verschillende combinaties van geneesmiddelen voor CNS.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van finerenon toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassenen met chronische nierschade (CNS) (stadium 3 of 4 met albuminurie) en diabetes mellitus type 2 (DM2) vergeleken met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling.

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met DM2 en CNS in stadium 3 of 4 met albuminurie, wat wordt gedefinieerd als een eGFR <60 ml/min/1,73m ² en een UACR >30 mg/g, die worden behandeld met de standaardbehandeling.
Interventie	Finerenon
Controle-interventie	Placebo
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> -Renale samengestelde uitkomstmaat: verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte -Cardiovasculaire samengestelde uitkomstmaat: hospitalisatie voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of non-fatale MI/beroerte -Sterfte ongeacht oorzaak (<i>all-cause mortality</i>) -Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten -Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Uit studies waarin het effect van de ARBs losartan en irbesartan op renale uitkomstmaten en op de mortaliteit bij patiënten met DM2 en nefropathie werd onderzocht, blijkt dat een minimale follow-up van 2 jaar vereist is [8, 9]. Daarom wordt de minimale follow-up bij onderzoek naar finerenon bij CNS ook op 2 jaar gesteld.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische trial (RCT) haalbaar en vereist is.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Renale samengestelde uitkomstmaat

Het voorkomen of het vertragen van de achteruitgang van de nierfunctie wordt door de EMA benoemd als belangrijk therapeutisch doel van de behandeling van CNS. Hierbij kan worden gekeken naar de tijd tot een significante afname van de nierfunctie. Doorgaans wordt een afname van 40% á 50% van de nierfunctie als klinisch relevant beschouwd. Tevens kunnen renale sterfte en nierfalen (stadium 5 CNS) worden meegenomen in een samengesteld eindpunt [10].

Klinische relevantiegrens: De NHG-NIV werkgroep hanteert een *number-needed-to-treat* (NNT) van 100 over 5 jaar als klinische relevantiegrens voor diverse afzonderlijke eindpunten, zoals totale sterfte, myocardinfarct, beroerte, hartfalen,

eindstadium nierfalen bij de behandeling van patiënten met DM2. Dit betekent dat één extra event wordt voorkomen wanneer 100 personen behandeld worden gedurende 5 jaar vergeleken met een situatie waarbij er niet wordt behandeld. Bij samengestelde uitkomstmaten dient de NNT lager te zijn dan 100 over 5 jaar om klinisch relevant geacht te worden. Voor alle cardiovasculaire en renale eindpunten samen wordt een NNT van 20 tot 30 over 5 jaar klinisch relevant geacht ^[7, 11]. Daarnaast noemt de NICE een relatieve risicoreductie van 10% op cardiovasculaire en renale uitkomstmaten klinisch relevant ^[12].

Cardiovasculaire samengestelde uitkomstmaat

Aangezien CNS gepaard gaat met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, wordt een cardiovasculaire samengestelde uitkomstmaat cruciaal beschouwd in deze beoordeling. Hieronder vallen hospitalisatie voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte, non-fatale myocardinfarct of non-fatale beroerte ^[4, 5].

Klinische relevantiegrens: Volgens de NHG-NIV werkgroep wordt een NNT lager dan 100 over 5 jaar klinisch relevant geacht bij samengestelde eindpunten ^[7, 11]. Door NICE wordt een relatieve risicoreductie van 10% klinisch relevant geacht ^[12].

Sterfte ongeacht oorzaak

Wanneer meer gevorderde CNS (stadium 4 of hoger) wordt onderzocht, dient ook de sterfte ongeacht oorzaak te worden meegenomen als cruciaal eindpunt ^[10].

Klinische relevantiegrens: Volgens de NHG-NIV werkgroep wordt hierbij dus een NNT van 100 over 5 jaar klinisch relevant geacht ^[7, 11]. Door NICE wordt een relatieve risicoreductie van 10% klinisch relevant geacht ^[12].

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

Het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling wordt als een cruciale uitkomstmaat beschouwd. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling met finerenon en bij de vergelijkende behandeling.

Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over finerenon en placebo bij volwassenen met CNS (stadium 3 of 4 met albuminurie) en DM type 2. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met finerenon of placebo bij volwassen patiënten met CNS en DM2;
2. Engelstalige artikelen

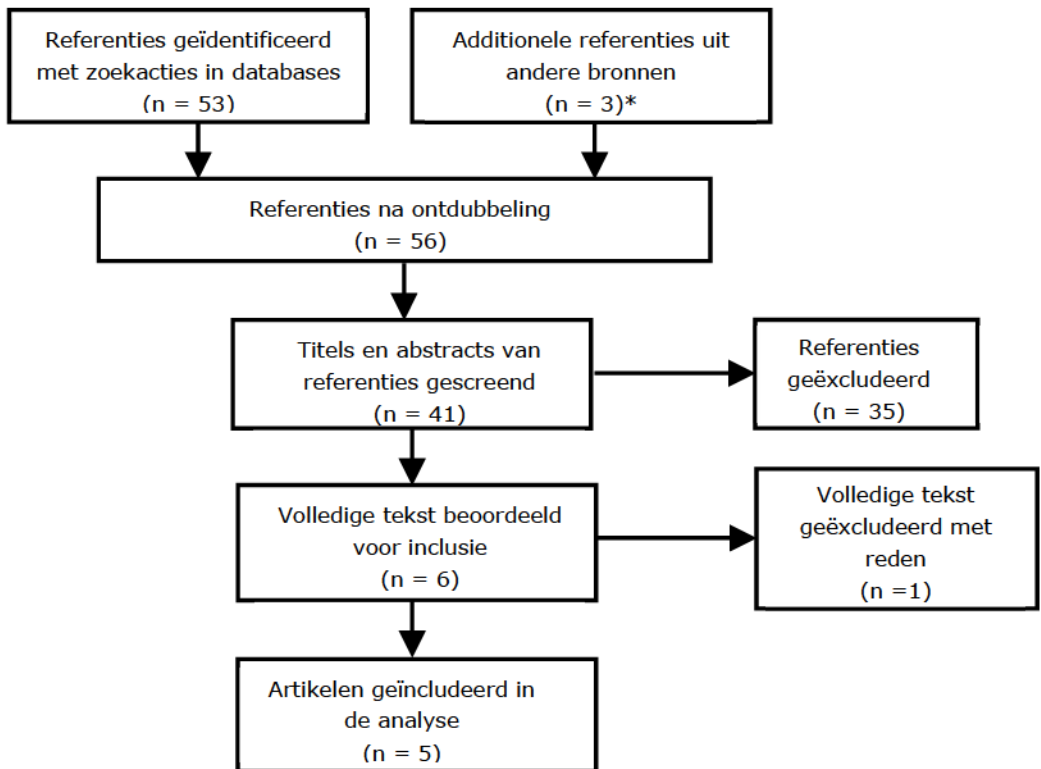
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 56 referenties, waarvan 5 referenties voldeden aan de inclusiecriteria. Deze 5 referenties hadden betrekking op 2 klinische studies. Het artikel van Bakris et al. (2020) had betrekking op de FIDELIO-DKD studie, het artikel van Pitt et al. (2021) had betrekking op de FIGARO-DKD studie en de FIDELITY-publicatie van Agarwal et al. (2021) betreft de gepoolde analyse van de FIDELIO- en FIGARO-DKD studies ^[13-15]. Daarnaast zijn de SmPC en de EPAR van finerenon geraadpleegd ^[1, 2]. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*betreft de gepoolde analyse van Agarwal et al. (2021), de SmPC en de EPAR van finerenon.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

FIDELIO-DKD ^[14]

De FIDELIO-DKD studie van Bakris et al. (2020) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase 3 studie, waarin de effectiviteit en veiligheid van finerenon is onderzocht bij volwassen patiënten met CNS en DM2. Patiënten moesten in ieder geval zijn ingesteld op een ACE-remmer of ARB in een maximaal verdraagbare dosis. Daarnaast konden zij andere medicatie, zoals diuretica, statines, insulines, GLP1-agonisten, SGLT2-remmers en kaliumbinders gebruiken. De kaliumspiegel mocht bij inclusie maximaal 4,8 mmol/L bedragen. Geïncludeerde

patiënten dienden tevens te voldoen aan een combinatie van de volgende inclusiecriteria;

1. Albuminurie met een UACR van 30-300 mg/g (3,4-33,9 mg/mmol), een eGFR van 25-60 ml/min/1,73m² en diabetische retinopathie in de medische voorgeschiedenis, OF;
2. Albuminurie met een UACR 300-5000 mg/g (33,9-565 mg/mmol) en een eGFR van 25-75 ml/min/1,73m².

Door het hanteren van een inclusielimiet hadden ongeveer 10% van de geïnccludeerde patiënten een UACR van 30-300 mg/g en de overige 90% een UACR van >300 mg/g. Exclusiecriteria waren onder andere hartfalen met verminderde ejectiefractie (NYHA II-IV), non-diabetische CNS, ongecontroleerde hypertensie, recente dialyse of een HbA1C van >12%.

Geïnccludeerde patiënten kregen na randomisatie finerenon in een dosering van 10 mg eenmaal daags bij een eGFR van 25-60 ml/min/1,73m² en 20 mg eenmaal daags bij een eGFR van > 60 ml/min/1,73m², of placebo. Na 1 maand kon de dosering van 10 mg naar 20 mg worden verhoogd indien de kaliumspiegel <4,8 mmol/L en de eGFR stabiel bleef. De behandeling kon (tijdelijk) gestaakt worden indien de kaliumspiegel boven de 5,5 mmol/L steeg. Stratificatie vond plaats op basis van afkomst, nierfunctie en mate van albuminurie. Evaluatie vond plaats na 1 maand, na 4 maanden en vervolgens elke 4 maanden.

Het primaire eindpunt van de FIDELIO-DKD studie was een samenstelling van aanhoudende eGFR-daling van ≥40% (bepaald door 2 metingen met ≥28 dagen ertussen), eindstadium nierfalen of dood door renale oorzaak. Nierfalen werd gedefinieerd als een aanhoudende eGFR van <15 ml/min/1,73m², initiatie van lange termijn dialyse (≥90 dagen) of niertransplantatie. Hierbij werd een *time-to-event* analyse gehanteerd. Belangrijke secundaire eindpunten waren:

- Hospitalisatie door hartfalen, sterfte door cardiovasculaire oorzaak, non-fatale myocardinfarct óf non-fatale beroerte (samengesteld)
- Sterfte ongeacht oorzaak
- Hospitalisatie ongeacht oorzaak
- Verandering in UACR na 4 maanden
- Nierfalen, een aanhoudende afname van >57% in eGFR (i.e. verdubbeling van serum creatininespiegel) óf sterfte door renale oorzaak

In totaal werden er 5674 patiënten geïnccludeerd in de FIDELIO-DKD studie, waarvan er 2833 finerenon en 2841 placebo kregen. Baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide groepen.

FIGARO-DKD ^[15]

De FIGARO-DKD studie van Pitt et al. (2021) is ook een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase 3 studie, waarin de effectiviteit en veiligheid van finerenon is onderzocht bij volwassen patiënten met CNS en DM2. In- en exclusie criteria kwamen grotendeels overeen met de FIDELIO-DKD studie. De criteria met betrekking tot de nierfunctie en de UACR verschilden wel van de FIDELIO-DKD studie. Geïnccludeerde patiënten moesten namelijk voldoen aan een combinatie van de volgende inclusiecriteria;

1. Albuminurie met een UACR van 30-300 mg/g (3,4-33,9 mg/mmol) en een eGFR van 25-90 ml/min/1,73m², OF;
2. Albuminurie met een UACR 300-5000 mg/g (33,9-565 mg/mmol) en een eGFR van >60 ml/min/1,73m².

Daarnaast was er een verschil in primaire en secundaire eindpunten tussen de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studie. Het primaire eindpunt van de FIGARO-DKD

studie was een samenstelling van cardiovasculaire sterfte, non-fatale myocardinfarct, non-fatale beroerte óf hospitalisatie voor hartfalen. Hierbij werd een *time-to-event* analyse gehanteerd. De belangrijke secundaire eindpunten in de FIGARO-DKD studie waren:

- Een eGFR-daling van $\geq 40\%$ (bepaald door 2 metingen met ≥ 28 dagen ertussen), eindstadium nierfalen óf dood door renale oorzaak (samengesteld)
- Sterfte ongeacht oorzaak
- Hospitalisatie ongeacht oorzaak
- Verandering in UACR na 4 maanden
- Nierfalen, een aanhoudende afname van $>57\%$ in eGFR (i.e. verdubbeling van serum creatininespiegel) óf sterfte door renale oorzaak

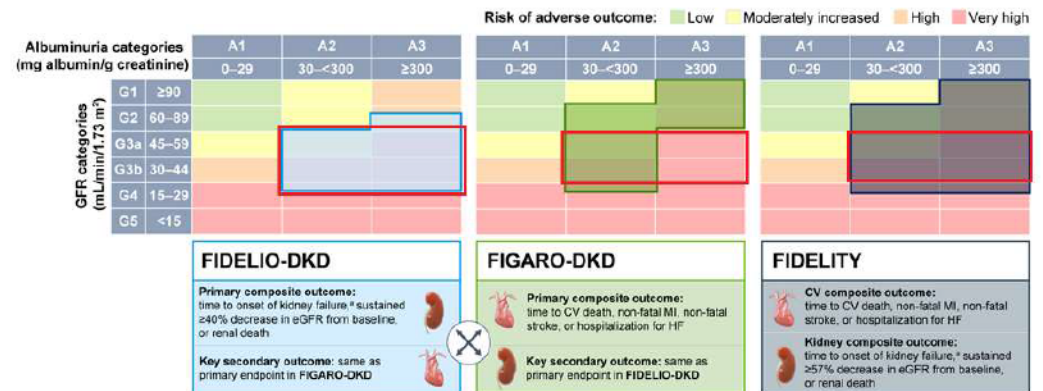
In totaal werden er 7437 patiënten geïnccludeerd in de FIDELIO-DKD studie, waarvan er 3686 finerenon en 3666 placebo kregen. Baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide groepen.

FIDELITY ^[13]

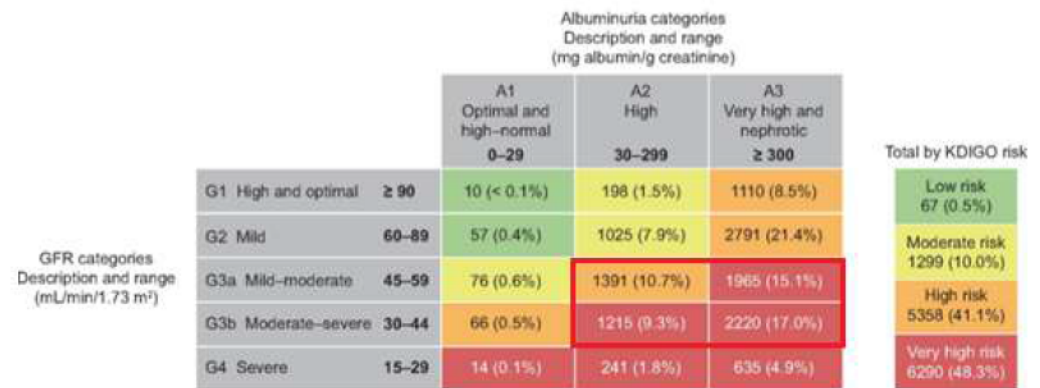
De FIDELITY publicatie betreft een gepoolde analyse van de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studies. In totaal zijn er 13026 patiënten geïnccludeerd in de gepoolde analyse met een mediane follow-up van 3 jaar.

FIDELIO versus FIGARO

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies. Hierin is duidelijk zichtbaar dat er in de FIDELIO-studie met name patiënten zijn geïnccludeerd met een eGFR van <60 ml/min/1,73m² en een UACR van >300 mg/g. In de FIGARO-studie zijn er meer patiënten geïnccludeerd met een eGFR van >60 ml/min/1,73m², maar het aantal patiënten met een UACR van 30-300 mg/g was vergelijkbaar met het aantal patiënten met een UACR van >300 mg/g. De vergoedingsaanvraag van finerenon betreft diabetespatiënten met stadium 3 of 4 CNS met albuminurie, dus met een <60 ml/min/1,73m² en een UACR van >30 mg/g. Aangezien de meeste patiënten met DM2 en CNS stadium 3 of 4 een matig verhoogde UACR hebben (30-300 mg/g) en deze groep patiënten onvoldoende wordt gerepresenteerd in de FIDELIO-studie (~12%), worden ook de resultaten van de FIGARO-studie door het Zorginstituut meegenomen in de beoordeling. De gepoolde resultaten van beide studies (FIDELITY publicatie) kunnen daarom worden gebruikt. In de FIGARO-studie zijn echter ook patiënten geïnccludeerd die buiten de vergoedingsaanvraag vallen, namelijk patiënten met stadium 1-2 CNS en een eGFR >60 ml/min/1,73m². De verschillen tussen de geïnccludeerde studies zijn weergegeven in Figuur 2. In Figuur 3 is het percentage patiënten uit de gepoolde populatie per CNS-categorie weergegeven. Hieruit blijkt dat ongeveer 60% van de gepoolde studiepopulatie onder vergoedingsaanvraag valt (stadium 3 of 4 CNS met albuminurie).



Figuur 2: Verschillen tussen de FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD en FIDELITY studies op basis van nierfunctie, UACR en eindpunten [13]. Het rood-omkaderde vlak geeft de patiëntenpopulatie weer waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.



Figuur 3: Gepoolde FIDELITY-populatie met patiënten uit de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studies, onderverdeeld in de verschillende CNS-categorieën met bijbehorend risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit [13]. Het rood-omkaderde vlak geeft de patiëntenpopulatie weer waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.

3.3 Gunstige effecten interventie

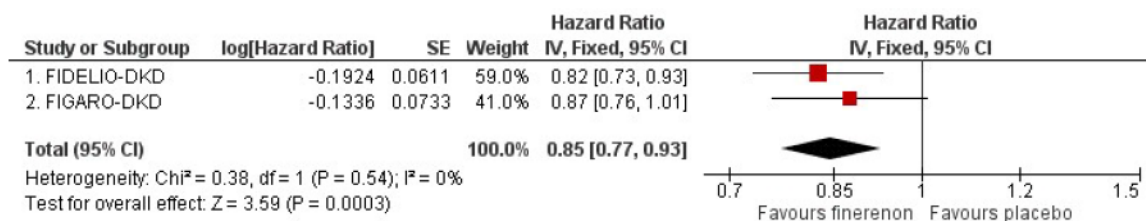
Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksozpet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het GRADE evidence profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Renale samengestelde uitkomstmaat

Na een mediane follow-up van 2,6 jaar in de FIDELIO-DKD studie waren er 504 van de 2833 patiënten in de finerenongroep (17,8%) en 600 van de 2841 patiënten in de placebogroep (21,1%) die een afname van de eGFR van ≥40% hadden, nierfalen hadden ontwikkeld óf waren overleden door renale oorzaak. Na een mediane follow-

up van 3,4 jaar in de FIGARO-DKD studie waren er 350 van de 3686 patiënten in de finerenongroep (9,5%) en 395 van de 3666 patiënten in de placebogroep die een afname van de eGFR van $\geq 40\%$ hadden, nierfalen hadden ontwikkeld óf waren overleden door renale oorzaak. Wanneer de resultaten van de FIDELIO-DKD en de FIGARO-DKD studie worden gepoold, geeft dit een hazard ratio (HR) van 0,85 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,77; 0,93; $p=0,0004$), in het voordeel van finerenon ^[13]. De NNT over 5 jaar bedraagt 31 (zie GRADE-tabel in bijlage 7 voor de berekening), wat inhoudt dat er 31 patiënten gedurende 5 jaar behandeld moeten worden met finerenon om 1 event (verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte) te voorkomen. Bij gecombineerde eindpunten wordt een klinische relevantiegrens gehanteerd van een NNT <100. Er kan echter geen betrouwbaarheidsinterval van de NNT over 5 jaar berekend worden met de beschikbare gegevens (geen betrouwbaarheidsinterval van de event rate per 100 patiëntjaren). Daarom wordt de klinische relevantiegrens die is opgesteld door NICE (10% relatieve risicoreductie, wat overeen komt met een HR van 0,90) gehanteerd om de onnauwkeurigheid te beoordelen. Omdat de klinische relevantiegrens wordt overschreden (HR: 0,90), bestaat er onzekerheid over of het gevonden effect wel klinisch relevant is en wordt er bij de GRADE-beoordeling éénmaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

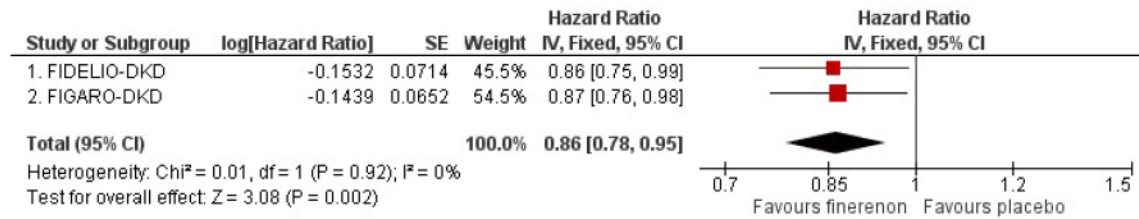


Figuur 4: Door het Zorginstituut gegenereerde forest plot op basis van de resultaten uit de FIDELITY-publicatie – effect van finerenon versus placebo op de samengestelde renale uitkomstmaat: een eGFR-afname van $\geq 40\%$, nierfalen of renale sterfte ^[13].

Gradeconclusie: Finerenon resulteert waarschijnlijk [bewijs van middelmatige kwaliteit] in een klinisch relevante verlaging van de kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte.

Cardiovasculaire samengestelde uitkomstmaat

In de FIDELIO-DKD studie waren er 367 van de 2833 patiënten in de finerenongroep (13,0%) en 420 van de 2841 patiënten in de placebogroep (14,8%) overleden aan een cardiovasculaire oorzaak, gehospitaliseerd voor hartfalen óf hadden een non-fatale myocardinfarct of non-fatale beroerte gehad. In de FIGARO-DKD studie waren dit 458 van de 3686 patiënten in de finerenongroep (12,4%) en 519 van de 3666 patiënten in de placebogroep (14,2%). Dit geeft een gepoolde HR van 0,86 (95% BI: 0,78; 0,95; $p=0,002$) ^[13]. De NNT over 5 jaar bedraagt 38 (zie GRADE-tabel in bijlage 7 voor de berekening), wat inhoudt dat er 38 patiënten gedurende 5 jaar behandeld moeten worden met finerenon om 1 event (hospitalisatie voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of non-fatale myocardinfarct/beroerte) te voorkomen. Ook hier bestaat onzekerheid over de klinische relevantie van het gevonden effect, omdat de klinische relevantiegrens die is opgesteld door NICE wordt overschreden (HR: 0,90). Bij de GRADE-beoordeling is er daarom éénmaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

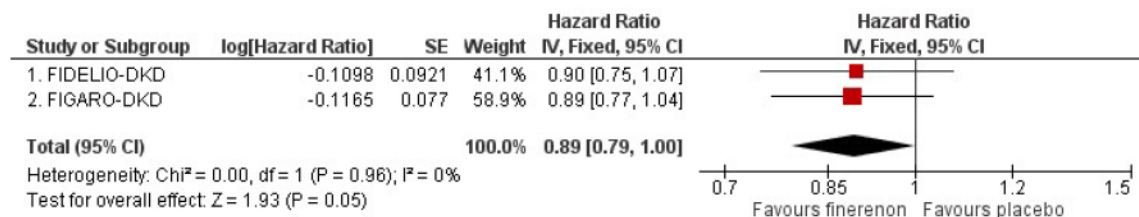


Figuur 5: Door het Zorginstituut gegenereerde forest plot op basis van de resultaten uit de FIDELITY-publicatie – effect van finerenon versus placebo op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat: cardiovasculaire sterfte, hospitalisatie voor hartfalen, non-fatale myocardinfarct of non-fatale beroerte [13].

Gradeconclusie: Finerenon resulteert waarschijnlijk [bewijs van middelmatige kwaliteit] in een klinisch relevante verlaging van de kans op hospitalisatie voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of een non-fatale myocardinfarct of beroerte.

Sterfte ongeacht oorzaak

Er waren 219 van de 2833 patiënten overleden in de finerenongroep (7,7%) en 244 van de 2841 in de placebogroep (8,6%) in de FIDELIO-DKD studie. In de FIGARO-DKD studie waren er 333 van de 3686 patiënten overleden in de finerenongroep (9,0%) vergeleken met 370 van de 3666 patiënten in de placebogroep (10,1%). Wanneer de resultaten worden gepoold, geeft dit een HR van 0,89 (95% BI: 0,79; 1,00; p=0,05) [13]. De NNT over 5 jaar bedraagt 68 (zie GRADE-tabel in bijlage 7 voor de berekening), wat inhoudt dat er 68 patiënten gedurende 5 jaar behandeld moeten worden met finerenon om 1 sterfgeval (ongeacht oorzaak) te voorkomen. Ook hier bestaat onzekerheid over de klinische relevantie van het gevonden effect, omdat de klinische relevantiegrens die is opgesteld door NICE wordt overschreden (HR: 0,90). Omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van statistische significantie (1,00) raakt, is de mogelijkheid dat finerenon geen effect heeft niet geheel uitgesloten. Bij de GRADE-beoordeling is er daarom éénmaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.



Figuur 6 Door het Zorginstituut gegenereerde forest plot op basis van de resultaten uit de FIDELITY-publicatie – effect van finerenon versus placebo op de sterfte ongeacht oorzaak [13].

Gradeconclusie: Finerenon resulteert waarschijnlijk [bewijs van middelmatige kwaliteit] in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte ongeacht oorzaak, maar de mogelijkheid dat finerenon geen effect heeft is niet geheel uitgesloten.

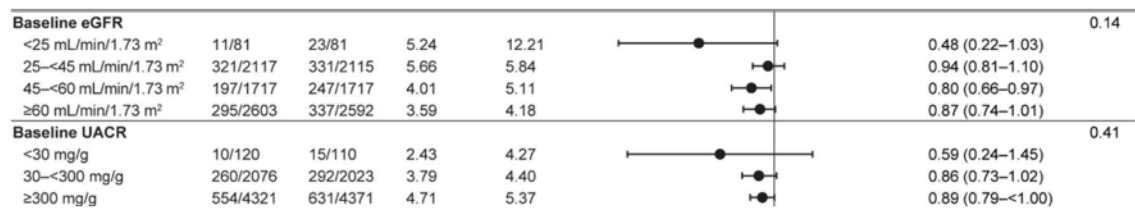
3.3.1

Overige overwegingen

Finerenon is alleen geregistreerd voor patiënten met DM2 en CNS in stadium 3 of 4 met albuminurie. De EMA-registratie is enkel gebaseerd op de resultaten van de FIDELIO-DKD studie en niet op basis van de FIGARO-DKD studie of de gepoolde analyse. Omdat de resultaten van de FIGARO-DKD studie tevens beschikbaar waren ten tijde van de vergoedingsaanvraag en omdat er meer patiënten met een UACR van 30-300 mg/g waren geïncludeerd in de FIGARO-DKD studie vergeleken met de

FIDELIO-DKD studie, zijn beide studies geïnccludeerd in deze beoordeling. Wanneer enkel de FIDELIO-DKD studie in de beoordeling door het Zorginstituut zou worden meegenomen, is er sprake van onzekerheid rondom het bewijs voor finerenon voor patiënten met een UACR van 30-300 mg/g, aangezien deze populatie onvoldoende wordt gerepresenteerd in de FIDELIO-DKD studie (~12%). Door het poolen van de resultaten uit de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studies (FIDELITY publicatie) wordt het aandeel patiënten met een UACR van 30-300 mg/g groter (~30%), waardoor er meer zekerheid rondom het bewijs voor finerenon bij deze patiëntenpopulatie bestaat.

Uit subgroepanalyses van de gepoolde resultaten (FIDELITY publicatie) blijkt daarnaast dat het effect van finerenon op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat consistent is ongeacht UACR en eGFR bij baseline (p-waarde voor interactie 0,41 en 0,14 respectievelijk, zie Figuur 7) [13]. Vanwege de consistentie in het effect van finerenon in de verschillende subgroepen, is het onwaarschijnlijk dat er sprake is van over- of onderschatting van het effect in de gepoolde studiepoulatie (CNS-stadium 1 t/m 4 met albuminurie) ten opzichte van de populatie die binnen de vergoedingsaanvraag valt (stadium 3 en 4 met albuminurie).



Figuur 7: Subgroepanalyses voor finerenon versus placebo op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat; cardiovasculaire sterfte, hospitalisatie voor hartfalen, non-fatale myocardinfarct of non-fatale beroerte. Betreft de gepoolde resultaten van de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studies^[13].

Zoals eerder vermeld zijn de vergoedingsvoorwaarden van de SGLT2-remmers recent door het Zorginstituut uitgebreid, namelijk voor gebruik bij DM2 patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Hieronder vallen ook CNS-patiënten in stadium 3 of 4 met albuminurie. SGLT2-remmers en finerenon zouden in theorie naast elkaar gebruikt kunnen worden in verband met andere werkingsmechanismen. In de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studies gebruikten 877 van de in totaal 13.026 patiënten (6,7%) een SGLT2-remmer. Uit een post-hoc subgroepanalyse van de gepoolde studiepoulatie lijkt het effect van finerenon op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat consistent ongeacht wel of geen gebruik van een SGLT2-remmer, namelijk HR 0,63 (95% BI: 0,40; 1,00) en HR 0,85 (95% BI: 0,79; 0,96) respectievelijk (p-waarde voor interactie: 0,41). Omdat dit een post-hoc subgroepanalyse betreft, dienen deze resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd en kunnen hier geen harde conclusies aan worden verbonden. Het bewijs voor de toegevoegde waarde van finerenon in combinatie met een SGLT2-remmer is dus zeer beperkt. In een zeer recent geüpdatete richtlijn van de *American Diabetes Association* wordt beschreven dat finerenon mogelijk kan ingezet worden in combinatie met een SGLT2-remmer [16].

Uit andere subgroepanalyses lijkt het effect van finerenon op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat tevens consistent ongeacht leeftijd, geslacht, afkomst, geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, kaliumspiegel, bloeddruk, BMI, HbA1C of gebruik van een GLP1-agonist bij baseline [13].

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende en ernstige ongunstige effecten van finerenon zijn

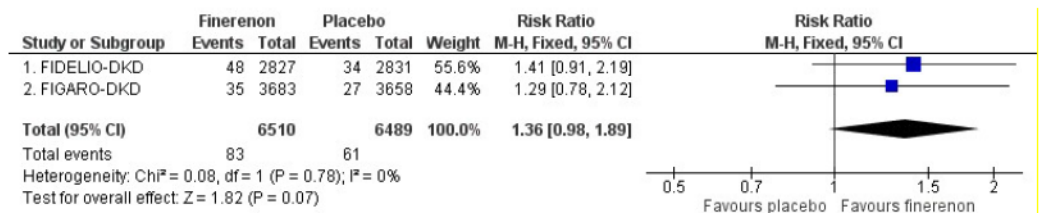
weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Ongunstige effecten van finerenon bij patiënten met volwassenen met CNS (stadium 3 of 4 met albuminurie) en DM type 2.

	Systeem/orgaanklasse	Finerenon
Zeer vaak voorkomend	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie
Vaak voorkomend	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyponatriëmie
	Bloedvataandoeningen	Hypotensie
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk
	Onderzoeken	Verminderde eGFR
Ernstig		Hyperkaliëmie

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (*serious adverse events related to study drug*)

Er waren 48 van de 2827 patiënten (1,7%) in de finerenongroep en 34 van de 2831 patiënten (1,2%) in de placebogroep die tijdens de FIDELIO-DKD een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect ervaarden. In de FIGARO-DKD studie waren dit 35 van de 3683 patiënten (1,0%) in de finerenongroep vergeleken met 27 van de 3658 patiënten (0,7%) in de placebogroep. Dit geeft een gepoold relatief risico (RR) van 1,36 (95% BI: 0,98; 1,89). Er bestaat onzekerheid over de klinische relevantie van het gevonden effect, omdat de default klinische relevantiegrens wordt overschreden (RR: 1,25). Bij de GRADE-beoordeling is er daarom éénmaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.



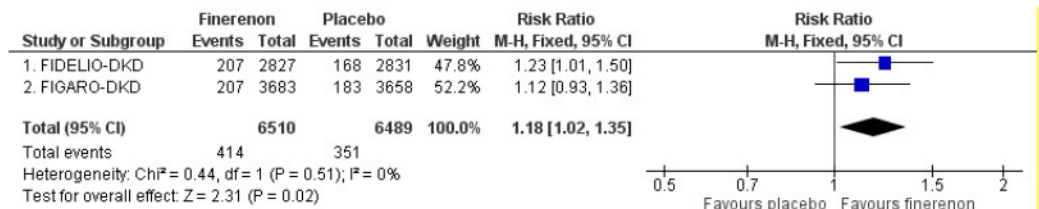
Figuur 8: Door het Zorginstituut gegenereerde forest plot op basis van de resultaten uit de FIGARO-DKD- en FIDELIO-DKD-publicaties – effect van finerenon versus placebo op de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (*serious adverse events related to study drug*) [14, 15].

Gradeconclusie: Door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker [bewijs van middelmatige kwaliteit] of finerenon resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten

Er waren 207 van de 2827 patiënten (7,3%) in de finerenongroep en 168 van de 2831 patiënten (5,9%) in de placebogroep die de behandeling staakten vanwege een interventiegerelateerd ongunstig effect. In de FIGARO-DKD studie waren dit 207 van de 3683 patiënten (5,6%) in de finerenongroep vergeleken met 183 van de 3658 patiënten (5,0%) in de placebogroep. Dit geeft een gepoold RR van 1,18 (95% BI: 1,03; 1,35). Ook hier bestaat onzekerheid over de klinische relevantie van het gevonden effect, omdat de default klinische relevantiegrens wordt overschreden (RR: 1,25). Bij de GRADE-beoordeling is er daarom éénmaal afgewaardeerd voor

onnauwkeurigheid



Figuur 9: Door het Zorginstituut gegenereerde forest plot op basis van de resultaten uit de FIGARO-DKD- en FIDELIO-DKD-publicaties – effect van finerenon versus placebo op de incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten [14, 15]

Gradeconclusie: Finerenon resulteert weliswaar in een statistisch significant effect op de incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten, maar dit effect is waarschijnlijk [bewijs van middelmatige kwaliteit] niet klinisch relevant.

3.4.1

Overige overwegingen

Het meest voorkomend ongunstige effect wat werd gemeld tijdens de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studies was hyperkaliëmie (10,8% in de finerenongroep versus 5,3% in de placebogroep). Vaak was de hyperkaliëmie mild tot matig van ernst. Ook ernstige vormen van hyperkaliëmie werden vaker gemeld in de finerenongroep (0,7%) vergeleken met de placebogroep (0,1%). Gemiddeld was de kaliumspiegel 0,44 mmol/L (SD 0,47 mmol/L) gestegen in de finerenongroep vergeleken met 0,02 mmol/L (SD 0,43 mmol/L) in de placebogroep. Na 4 maanden bleef de kaliumspiegel stabiel. Ook was er sprake van een kleine bloeddrukdaling na 4 maanden; -3,2 mmHg (SD 15,0 mmHg) in de finerenongroep vergeleken met 0,5 mmHg (SD 14,6 mmHg) in de placebogroep [13].

3.5

Ervaring

De ervaring met finerenon is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Ervaring met finerenon.

	Finerenon
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
ruim: > 10 jaar op de markt	

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.

Contra-indicaties

Finerenon dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met sterke CYP3A4-remmers (o.a. ketoconazol, ritonavir, claritromycine etc.). Daarnaast is finerenon gecontra-

indiceerd bij de ziekte van Addison.

Specifieke groepen

Bij gebruik van finerenon dienen vruchtbare vrouwen effectieve anticonceptie te gebruiken in verband met mogelijke foetale toxiciteit. Finerenon wordt dus niet aanbevolen bij zwangeren en ook het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van finerenon wordt afgeraden.

In verband met beperkte data wordt initiatie van finerenon afgeraden bij patiënten met een eGFR van <25 ml/min/1,73m². Tevens dient finerenon gestaakt te worden wanneer de nierfunctie van een patiënt daalt tot <15 ml/min/1,73m². Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt gebruik van finerenon afgeraden in verband met een verwachte significant verhoogde spiegel. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is additionele monitoring van de finerenon- en kaliumspiegel aanbevolen. Tot slot wordt het gebruik van finerenon afgeraden bij patiënten met hartfalen (NYHA II-IV) in verband met exclusie in de studies.

Interacties

Finerenon wordt voornamelijk geklaard via CYP3A4 (90%) en voor een klein deel via CYP2C8 (10%). Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren (o.a. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, Sint Janskruid) wordt daarom afgeraden. Bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-inductoren (o.a. verapamil) wordt monitoring van de kaliumspiegel aanbevolen. Patiënten dienen tijdens de behandeling met finerenon geen grapefruits of grapefruitsap te nuttigen. Tevens dient finerenon niet in combinatie met kaliumsparende diuretica (amiloride, triamteren) of met andere MRAs (spironolacton, eplerenon) gebruikt te worden.

Waarschuwingen en voorzorgen

In verband met een risico op hyperkaliëmie bij gebruik van finerenon is frequente monitoring van belang, met name bij de start van de behandeling, bij dosisverhoging en bij patiënten met bepaalde risicofactoren (lage eGFR, hoge kaloumspiegels of eerdere episodes van hyperkaliëmie).

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van finerenon is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gebruiksgemak van finerenon.

	<i>Finerenon</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Eén maal daags één tablet

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van finerenon als toevoeging aan de standaardbehandeling voor CNS bij patiënten met DM2 is onderzocht in twee placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase-3 studies (FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD). Geïnccludeerde patiënten moesten zijn ingesteld op een ACE-remmer of ARB in een maximaal verdraagbare dosis, tenzij er sprake was van een intolerantie. Dit komt overeen met de Nederlandse richtlijnen, waarin RAAS-remmers worden aanbevolen bij CNS-patiënten met matig/sterk verhoogde albuminurie. In de FIDELIO-DKD studie werden met name patiënten geïnccludeerd met een eGFR van <60 ml/min/1,73m² en een UACR van >300 mg/g. In de FIGARO-DKD studie werden meer patiënten geïnccludeerd met een eGFR van >60 ml/min/1,73m²; het aantal patiënten met een UACR van 30-300 mg/g was vergelijkbaar met het aantal patiënten met een UACR van >300 mg/g. De vergoedingsaanvraag betreft enkel volwassenen met DM2 en CNS in stadium 3 of 4 met albuminurie. Ongeveer 60% van de gepoolde studiepopulatie (FIDELIO-DKD + FIGARO-DKD) valt onder vergoedingsaanvraag. De overige patiënten vallen onder CNS-stadium 1 of 2 of er is geen sprake van albuminurie.

Uit de gepoolde resultaten blijkt dat finerenon waarschijnlijk resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte (HR 0,85; 95% BI: 0,77; 0,93; NNT over 5 jaar: 31). Ook zorgt finerenon waarschijnlijk voor een klinisch relevante verlaging van de kans op hospitalisatie voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of een non-fatale myocardiinfarct of beroerte (HR 0,86; 95% BI: 0,78; 0,95; NNT over 5 jaar: 38). Verder verlaagt finerenon de kans op sterfte ongeacht oorzaak waarschijnlijk klinisch relevant, maar de mogelijkheid dat finerenon geen effect heeft is niet geheel uitgesloten (HR 0,89; 95% BI: 0,79; 1,00; NNT over 5 jaar: 68). Hierbij zijn de klinische relevantiegrenzen gehanteerd die zijn opgesteld door de NHG-NIV werkgroep (NNT lager dan 100 over 5 jaar) en door de NICE (relatieve risicoreductie van 10%, wat overeenkomt met een HR van 0,9).

Uit subgroepanalyses van de gepoolde resultaten blijkt dat het effect van finerenon op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat consistent is ongeacht UACR en eGFR bij baseline. Ook lijkt het effect van finerenon op de samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat onafhankelijk van het wel of niet gebruiken van een SGLT2-remmer bij baseline. Omdat dit een post-hoc subgroepanalyse betreft, dienen deze resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd en kunnen hier geen harde conclusies aan worden verbonden. In theorie zou finerenon kunnen worden ingezet in combinatie met een SGLT2-remmer gezien het verschil in werkingsmechanisme, maar het bewijs voor de toegevoegde waarde van deze combinatie is zeer beperkt.

Het is onzeker of finerenon resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten vergeleken met placebo, maar de incidentie is zeer laag ($<2\%$). Finerenon resulteert waarschijnlijk niet in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten vergeleken met placebo. Ook het aantal patiënten wat de behandeling met finerenon staakt is laag ($<8\%$). Het meest voorkomende ongunstige effect wat wordt geassocieerd met gebruik van finerenon is hyperkaliëmie.

4.2

Eindconclusie

Finerenon voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met CNS (stadium 3 of 4 met albuminurie) en DM2. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat finerenon toegevoegd aan de standaardbehandeling bij deze patiënten een meerwaarde heeft ten opzichte van standaardbehandeling alleen.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

nvt

5.2 Nieuw advies

Behandel, indien mogelijk, de oorzaak van chronische nierschade. Start daarnaast behandeling om het grotere risico van (vnl. cardiovasculaire) morbiditeit te verminderen en progressie van nierschade te voorkomen of beperken. Behandel de complicaties van nierschade en start eventueel niervervangende therapie (dialyse).

Het toevoegen van finerenon aan de behandeling van chronische nierschade kan worden overwogen bij patiënten in stadium 3 of 4 chronische nierschade met albuminurie. Dit middel remt de achteruitgang van de nierfunctie, verlaagt de kans op het krijgen van een cardiovasculair event en vermindert de mortaliteit.

De bovenstaande tekst kan ook in het behandelplan bij de indicatietekst 'chronische nierschade' worden opgenomen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in december 2021 met de volgende zoektermen:

```
"finerenone"[Title/Abstract] AND ("chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "CKD"[Title/Abstract]) "albuminuria"[Title/Abstract]
```

Daarnaast is er een literatuursearch doorgevoerd in de Cochrane Library in oktober 2021 met de volgende zoektermen:

```
(finerenone):ti,ab,kw AND ((chronic kidney disease):ti,ab,kw OR (CKD):ti,ab,kw) AND (albuminuria):ti,ab,kw
```

Ook werd het filter 'Embase' toegepast.

In Pubmed leverde deze search 22 resultaten op en in Cochrane Library 31 resultaten. Na ontdebellen bleven er 38 resultaten over. Na exclusie van artikelen, werden 2 artikelen uit de search geïnccludeerd van Bakris et al. en Pitt et al., welke betrekking hadden op de FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studie ^[14, 15]. Daarnaast werd de publicatie van Agarwal et al. (2021) geïnccludeerd, welke betrekking had op de FIDELITY studie (i.e. FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD gepoold) ^[13]. Deze publicatie is (nog) niet verschenen in Pubmed of Embase. Tevens werden de EPAR en de SmPC van finerenon geïnccludeerd, wat resulteert in een totaal van 5 geïnccludeerde publicaties ^[1, 2].

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
FIDELIO-DKD Bakris, 2020 ^[14]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase-3 studie ITT	N=5674 FIN=2833 PCB=2841	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 jaar • CKD • DM2 • UACR 30-300 mg/g én eGFR 25-60 ml/min/1,72m² én diabetische retinopathie, of; • UACR 300-5000 mg/g én eGFR 25-75 ml/min/1,72m² • Kaliumspiegel <4,8 mmol/L • >4 weken stabiel zijn ingesteld op een ACE-remmer of ARB tenzij er sprake was van een gedocumenteerde intolerantie 	Finerenon 10-20 mg versus placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling. De standaardbehandeling bestond in ieder geval uit een ACE-remmer of ARB. Daarnaast gebruikten patiënten vaak statines, anti-diabetica en diuretica.	Primair: (samengesteld) - Blijvende afname van de eGFR van ≥40% of eindstadium nierfalen* of dood door renale oorzaak. Secundair: - Hospitalisatie door hartfalen, sterfte door cardiovasculaire oorzaak, non-fatale myocardinfarct óf non-fatale beroerte (samengesteld) - Sterfte ongeacht oorzaak - Hospitalisatie ongeacht oorzaak - Verandering in UACR na 4 maanden - Nierfalen, een aanhoudende afname van >57% in eGFR (i.e. verdubbeling van serum creatininespiegel) óf sterfte door renale oorzaak - Veiligheid

FIGARO-DKD Pitt, 2021 ^[15]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase-3 studie ITT	N=7437 FIN=3686 PCB=3666	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 jaar • CKD • DM2 • UACR 30-300 mg/g én eGFR 25-90 ml/min/1,72m², of; • UACR 300-5000 mg/g én eGFR >60 ml/min/1,72m² • Kaliumspiegel <4,8 mmol/L • >4 weken stabiel zijn ingesteld op een ACE-remmer of ARB tenzij er sprake was van een gedocumenteerde intolerantie 	Finerenon 10-20 mg versus placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling. De standaardbehandeling bestond in ieder geval uit een ACE-remmer of ARB. Daarnaast gebruikten patiënten vaak statines, anti-diabetica en diuretica.	Primair: (samengesteld) - Hospitalisatie door hartfalen, sterfte door cardiovasculaire oorzaak, non-fatale myocardinfarct óf non-fatale beroerte (samengesteld). Secundair: - Blijvende afname van de eGFR van ≥40% of eindstadium nierfalen* of dood door renale oorzaak - Sterfte ongeacht oorzaak - Hospitalisatie ongeacht oorzaak - Verandering in UACR na 4 maanden - Nierfalen, een aanhoudende afname van >57% in eGFR (i.e. verdubbeling van serum creatininespiegel) óf sterfte door renale oorzaak - Veiligheid
---	---	--------------------------------	---	--	--

* Eindstadium nierfalen werd gedefinieerd als een aanhoudende eGFR van <15 ml/min/1,73m², initiatie van lange termijn dialyse (≥90 dagen) of niertransplantatie.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Titel	Reden van exclusie
Bakris, 2015 ^[17]	Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial	De primaire uitkomstmaat was verandering van de UACR en voldoet daarmee niet aan de PICO.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken Finerenone
EMA ^[2]	2022	European Public Assessment Report (EPAR) finerenone (Kerendia®)
FMS ^[5]	2018	Richtlijn Chronische nierschade (CNS)
NHG ^[4]	2018	NHG-Standaard: Chronische nierschade
NIV / NHG ^[7]	2021	Farmacotherapie van hoog risico patiënten met diabetes mellitus type 2

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD		FIDELITY (gepoolde analyse)	
	Finerenon N=2833	Placebo N=2841	Finerenon N=3686	Placebo N=3666	Finerenon N=6519	Placebo N=6507
Leeftijd (jaar), gemiddeld (SD)	65,4 (8,9)	65,7 (9,2)	64,1 (9,7)	64,1 (10,0)	64,7 (9,4)	64,8 (9,7)
Geslacht, aantal (%)						
Man	1953 (68,9)	2030 (71,5)	2528 (68,6)	2577 (70,3)	4481 (68,7)	4607 (70,8)
Vrouw					2038 (31,3)	1900 (29,2)
Etniciteit, aantal (%)						
Kaukasisch	1777 (62,7)	1815 (63,9)	2672 (72,5)	2605 (71,1)	4449 (68,2)	4420 (67,9)
Negroïde	140 (4,9)	124 (4,4)	113 (3,1)	145 (4,0)	253 (3,9)	269 (4,1)
Aziatisch	717 (25,3)	723 (25,4)	715 (19,4)	739 (20,2)	1432 (22,0)	1462 (22,5)
Overig	199 (7,0)	179 (6,3)	177 (4,8)	170 (4,6)	385 (5,9)	356 (5,4)
Onbekend			9 (0,2)	7 (0,2)		
Aantal jaren diabetes, gemiddeld (SD)	16,6 (8,8)	16,6 (8,8)	14,5 (8,6)	14,4 (8,4)	15,4 (8,7)	15,4 (8,7)
Historie van CV ziekte, aantal (%)	1303 (46,0)	1302 (45,8)	1676 (45,5)	1654 (45,1)	2979 (45,7)	2956 (45,4)
HbA1C (%), gemiddeld (SD)	7,7 (1,3)	7,7 (1,4)	7,7 (1,4)	7,7 (1,4)	7,7 (1,4)	7,7 (1,4)
Systolische bloeddruk (mmHg), gemiddeld (SD)	138,1 (14,3)	138,0 (14,4)	135,8 (14,0)	135,7 (14,1)	136,8 (14,2)	136,7 (14,3)
eGFR (ml/min/1,73m ²)						
Gemiddeld (SD)	44,4 (12,5)	44,3 (12,6)	67,6 (21,7)	68,0 (21,7)	57,5 (21,6)	57,7 (21,8)
Verdeling, aantal (%)						
≥ 60	318 (11,2)	338 (11,9)	2285 (62,0)	2254 (61,5)	2603 (39,9)	2592 (39,8)
45-60	972 (34,2)	928 (32,7)	745 (20,2)	789 (21,5)	1717 (26,3)	1717 (26,4)
25-45	1476 (52,1)	1505 (53,0)	641 (17,4)	610 (16,6)	2117 (32,5)	2115 (32,5)
< 25	66 (2,3)	69 (2,4)	15 (0,4)	12 (0,3)	81 (1,2)	81 (1,2)
Onbekend	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)		
UACR (mg/g)						
Mediaan (IQR)	833 (441-1628)	867 (453-1645)	302 (105-749)	315 (111-731)	514 (198-1129)	515 (198-1163)
Verdeling						
<30	11 (0,4)	12 (0,4)	109 (3,0)	98 (2,7)	120 (1,8)	110 (1,7)
30-300	350 (12,4)	335 (11,8)	1726 (46,8)	1688 (46,0)	2076 (31,8)	2023 (31,1)

>300	2470 (87,2)	2493 (87,8)	1851 (50,2)	1878 (51,2)	4321 (66,3)	4371 (67,2)
Onbekend	2 (<0,1)	1 (<0,1)	0	2 (0,1)	2 (<0,1)	3 (<0,1)
Kaliumspiegel (mmol/L), gemiddeld (SD)	4,37 (0,46)	4,38 (0,46)	4,33 (0,43)	4,33 (0,43)	4,35 (0,44)	4,35 (0,44)
Medicatiegebruik bij baseline, aantal (%)						
ACE-remmers/ARBS	2829 (99,8)	2838 (99,9)	3681 (99,9)	3662 (99,9)	6408 (99,8)	6495 (99,8)
Diuretica	1577 (55,7)	1637 (57,6)	1748 (47,4)	1748 (47,7)	3325 (51,0)	3385 (52,0)
Statines	2105 (74,3)	2110 (74,3)	2552 (69,2)	2632 (71,8)	4657 (71,4)	4742 (72,9)
Kaliumbinders	70 (2,5)	66 (2,3)	24 (0,7)	22 (0,6)	94 (1,4)	88 (1,4)
Anti-diabetica	2747 (97,0)	2777 (97,7)	3607 (97,9)	3589 (97,9)	6354 (97,5)	6366 (97,8)
Insuline	1843 (65,1)	1749 (63,1)	2023 (54,9)	1970 (53,7)	3866 (59,3)	3764 (57,8)
GLP1-agonisten	189 (6,7)	205 (7,2)	308 (8,4)	242 (6,6)	497 (7,6)	447 (6,9)
SGLT2-remmers	124 (4,4)	135 (4,8)	314 (8,5)	304 (8,3)	438 (6,7)	439 (6,7)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
1. FIDELIO-DKD	+	+	+	+	+	+	+
2. FIGARO-DKD	+	+	+	+	+	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking finerenon versus placebo bij volwassenen met CNS (stadium 3 of 4 met albuminurie) en DM type 2: GRADE evidence profile. De gepoolde resultaten uit de FIDELITY publicatie (FIDELIO-DKD en FIGARO-DKD studies) zijn gebruikt voor de GRADE-beoordeling.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Finerenon	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% BI)		
Verslechtering van de nierfunctie, nierfalen of renale sterfte (follow up: mediaan 3 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	854/6519 (13.1%) ER per 100 patiëntjaren: 4,81	995/6507 (15.3%) ER per 100 patiëntjaren: 5,64	HR 0.85 (0.77 tot 0.93) NNT over 5 jaar^b: 31	23 minder per 1.000 (van 35 minder tot 11 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Hospitalisatie voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte (follow up: mediaan 3 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	825/6519 (12.7%) ER per 100 patiëntjaren: 4,34	939/6507 (14.4%) ER per 100 patiëntjaren: 5,01	HR 0.86 (0.78 tot 0.95) NNT over 5 jaar^b: 38	19 minder per 1.000 (van 30 minder tot 7 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak (follow up: mediaan 3 jaar)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	552/6519 (8.5%) ER per 100 patiëntjaren: 2,76	614/6507 (9.4%) ER per 100 patiëntjaren: 3,10	HR 0.89 (0.79 tot 1.00) NNT over 5 jaar^b: 68	10 minder per 1.000 (van 19 minder tot 0 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (serious AE related to study drug)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	83/6519 (1.3%)	61/6507 (0.9%)	RR 1.36 (0.98 tot 1.89)	3 meer per 1.000 (van 0 minder tot 8 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Finerenon	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% BI)		
Incidentie stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig °	niet gevonden	414/6519 (6.4%)	351/6507 (5.4%)	RR 1.18 (1.03 tot 1.35)	10 meer per 1.000 (van 2 meer tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **ER:** event rate; **HR:** Hazard Ratio; **NNT:** number needed to treat **RR:** Risk ratio

Uitleg:

- Bij gecombineerde eindpunten wordt een klinische relevantiegrens gehanteerd van een NNT <100 bij een behandelduur van 5 jaar. Er kan echter geen betrouwbaarheidsinterval van de NNT over 5 jaar berekend worden met de beschikbare gegevens (geen betrouwbaarheidsinterval van de event rate per 100 patiëntjaren). Daarom wordt de klinische relevantiegrens die is opgesteld door NICE (10% relatieve risicoreductie) gehanteerd om de onnauwkeurigheid te beoordelen. Omdat de klinische relevantiegrens wordt overschreden (HR: 0,90), bestaat er onzekerheid over de klinische relevantie van het gevonden effect.
- De NNT over 5 jaar is berekend met behulp van de volgende formule: $1/(1-EXP(-ER placebo/100 [aantal patiëntjaren] * 5 [tijd voor NNT]))-(1-EXP(-ER finerenon/100 [aantal patiëntjaren] * 5 [tijd voor NNT]))$.
- Omdat één default klinische relevantiegrens wordt overschreden (1,25), bestaat er onzekerheid over het gevonden effect.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) finerenon (Kerendia®). 2021.
2. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) finerenone (Kerendia®). 2022.
3. Bayer. 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). ClinicalTrials.gov: 2021: pagina's. Geraadpleegd op via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435626>.
4. De Grauw W., De Leest K., Schenk P., et al. NHG-standaard: Chronische nierschade. 2018.
5. Federatie Medisch Specialisten. Chronische nierschade (CNS). 2018.
6. Meijer W, Heins M, Hek K, et al. NIVEL: Diabetische nefropathie in de huisartsenpraktijk. 2020.
7. Specialisten FM. Farmacotherapie van bij zeerhoogrisico patiënten met Diabetes Mellitus type 2. 2021.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 861-9.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 851-60.
10. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency 2016.
11. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport SGLT2-remmers dapa-, cana-, empa- en ertugliflozine (Forxiga®, Invokana®, Jardiance® en Steglatro®) bij de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. 2021.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management - Evidence reviews for SGLT-2 inhibitors and GLP-1 mimetics. 2018.
13. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *European Heart Journal* 2021.
14. 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: 2219-29.
15. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021.
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2022; 40: 10-38.
17. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314: 884-94.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van finerenon voor de
behandeling van volwassenen met chronische
nierschade (stadium 3 en 4 met albuminurie)
en diabetes mellitus type 2.

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum	8 maart 2022
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021014314
Volgnummer	2021015461
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries, plv. secretaris MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. A.H. Huisman
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Bayer B.V Nederland

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt—8
2.4	Aannames—9
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als finerenon wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Finerenon is op dit moment onder beoordeling bij het Europees Medicijn Agentschap (EMA) voor de indicatie: 'voor de behandeling van volwassenen met chronische nierschade (stadium 3 en 4 met albuminurie) en diabetes mellitus type 2'.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De multidisciplinaire richtlijn Chronische Nierschade (opgesteld door het Nederlandse Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), 2018) omvat de huidige standaardbehandelingen voor patiënten met chronische nierschade (CNS) en DM type 2 (DM2) in Nederland. ACE-remmers (angiotensine-converterend enzym) of ARB's (angiotensine-receptor-blokkers) zijn de standaardbehandeling om progressie van CNS te verminderen via de behandeling van hypertensie en albuminurie. Daarnaast worden bloedglucose verlagende therapieën voorgeschreven, omdat een goede glucoseregulatie (diabetesregulatie) tevens tot de basis behoort bij patiënten met CNS en DM2. Voor glucoseregulatie is een stappenplan in de richtlijnen opgenomen waarbij de eerste stap metformine is, een tweede stap de toevoeging van een sulfonylureumderivaat en de laatste stappen insulinetherapie. Een DPP4-remmer of GLP1-receptoragonist kan volgens de NHG standaard diabetes mellitus type 2 (november 2021) ook worden overwogen.^[1, 2] In dezelfde NHG standaard wordt ook specifiek geadviseerd over de behandeling van zeerhoogrisico patiënten (eerder doorgemaakte hart-en vaatziekten, hartfalen en chronische nierschade met een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico). Bij deze patiënten wordt een ander behandel stappenplan gevolgd dan hierboven weergegeven, hier wordt gestart met een SGLT2-remmer als eerste stap, als tweede stap wordt metformine toegevoegd, als derde stap een GLP1-receptoragonist en als laatste stap wordt een van de middelen uit het stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico toegevoegd (volgens schema hierboven).

Ook worden in beperkte gevallen steroïde mineralocorticoïde receptor antagonisten (MRA's) voorgeschreven, echter is dit off-label en is hier een verhoogd risico op hyperkaliëmie en acute nierschade aan verbonden.^[1] Om die reden wordt het toevoegen van een steroïde MRA aan een ACE-remmer of ARB alleen toegestaan in specifieke gevallen onder frequente controle van eventuele bijwerkingen. SGLT2-remmers hebben in de behandeling van patiënten met stadium 3 of 4 CNS met albuminurie en DM2 met name plaats als glucose verlagende middelen. De richtlijn diabetische nefropathie van de NIV geeft aan dat SGLT2-remmers bij patiënten met DM2 en CNS overwogen kunnen worden vanwege een potentieel gunstig effect op cardiovasculaire complicaties, albuminurie en renale eindpunten.^[3] Op dit moment is canagliflozine hier als enige SGLT2-remmer ook voor geregistreerd en vergoed. Uit het Nivel onderzoek naar diabetische nefropathie in de huisartsenpraktijk uit

2018 blijkt ook dat SGLT2-remmers slechts bij 1% van de patiënten met DM2 en CNS gebruikt worden.^[4] Dit kan echter verklaard worden doordat voor deze indicatie de SGLT2-remmers niet breed vergoed werden destijds. Tussen 2018 en 2020 is het gebruik van SGLT-2-remmers niet significant toegenomen.^[5] Recent is de brede indicatie van de SGLT2-remmers beoordeeld door het Zorginstituut waardoor het gebruik mogelijk toeneemt.

In deze budgetimpactanalyse wordt er vanuit gegaan dat finerenon, in overeenstemming met de voorgestelde indicatie, naast alle huidige therapieën gebruikt wordt.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Op basis van cijfers van het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (Nivel) uit 2020 is bekend dat de prevalentie van DM2 1.028.700 is in 2019.^[6] Het Nivel verwacht dat dit 1.142.300 is in 2025. Het Zorginstituut neemt aan dat dit geleidelijk stijgt, waardoor er wordt uitgegaan van een jaarlijkse stijging van 18.933 patiënten $((1.142.300-1.028.700)/6)$. Er wordt in deze budgetimpactanalyse uitgegaan van de verwachte prevalentie voor jaar 1 (2022), welke naar verwachting 1.085.500 is. Dit aantal zal jaarlijks stijgen met 18.933 patiënten.

Op basis van het rapport van Nivel 'Diabetische nefropathie in de huisartsenpraktijk', bedraagt de incidentie van DM2 ongeveer 2,7 per 1.000.^[4] Dit zouden op basis van de verwachte bevolking van begin 2022^[7] 17,6 miljoen $* 2,7/1.000 = 47.520$ patiënten zijn. Er zullen naar verwachting per jaar ongeveer $47.520-18.933 = 28.587$ patiënten met DM2 overlijden. Er wordt aangenomen dat dit aantal gelijk blijft. Er wordt aangenomen dat deze patiënten gedurende het jaar overlijden geen gebruik meer maken van finerenon, wat een kleine onderschatting van het aantal patiënten kan geven.

Uit het rapport van Nivel (2020) blijkt dat ongeveer 8,4% van de DM2 patiënten in Nederland stadium 3 of 4 CNS hebben met verhoogde albuminurie^[4]. Dit betekent dat er in Nederland naar verwachting in jaar 1 van opname in het pakket $(1.085.500 - 28.587) * 8,4\% = 88.781$ prevalentie patiënten zijn. Er wordt aangenomen dat deze 8,4% ook representatief is voor de incidentie, daarmee komt het aantal incidentie patiënten op: $3.992 (47.520 * 8,4\%)$. In totaal zijn dit dus $92.773 (88.781 + 3.992)$ patiënten.

Ongeveer 68% van de patiënten met CNS en DM2 wordt behandeld met ACE-remmers en/of ARB's.^[4] Er wordt vanuit gegaan dat alleen patiënten die ook een ACE-remmer of ARB gebruiken in aanmerking komen voor finerenon. Dit betekent dat de populatie die meegenomen is in de budgetimpactanalyse voor jaar 1 gelijk is aan $92.773 * 68\% = 63.085$ patiënten (zie tabel 1 en 2), hiervan zijn $2.715 (3.992 * 68\%)$ patiënten incident.

De registratiehouder heeft klinische experts op het gebied van CNS en DM2 geraadpleegd, welke een marktpenetratie van 10% het aannemelijk vonden. Vanwege de onzekerheid rondom deze aanname heeft het Zorginstituut het effect van een hogere marktpenetratie van 20% onderzocht in een scenario. In scenario 1 wordt de marktpenetratie in jaar 3 geschat op 10% (tabel 1), in scenario 2 zal dit 20% zijn (tabel 2). Er wordt aangenomen dat de marktpenetratie geleidelijk oploopt van jaar 1 tot 3.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met chronische nierschade (CNS) (stadium 3 en 4 met albuminurie) en diabetes mellitus (DM) type 2 dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met finerenon. – scenario 1

	1	2	3
Prevalente patiënten DM2	1.085.500	1.104.433	1.123.366
Overleden patiënten	-28.587	-28.587	-28.587

Incidentie patiënten DM2	47.520	47.520	47.520
Totaal aantal patiënten DM2	1.104.433	1.123.366	1.142.299
Percentage met CNS stadium 3/4	8,4%	8,4%	8,4%
Gebruikers van ACE-remmers/ARB's	68%	68%	68%
Potentieel aantal gebruikers finerenon - prevalent	63.085	64.167	65.248
Potentieel aantal gebruikers finerenon - incident	2.715	2.715	2.715
Marktpenetratie	3,33%	6,67%	10%
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor finerenon in aanmerking komt	2.103	4.278	6.525

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met chronische nierschade (CNS) (stadium 3 en 4 met albuminurie) en diabetes mellitus (DM) type 2 dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met finerenon. – scenario 2

	1	2	3
Prevalente patiënten DM2	1.085.500	1.104.433	1.123.366
Overleden patiënten	-28.587	-28.587	-28.587
Incidentie patiënten DM2	47.520	47.520	47.520
Totaal aantal patiënten DM2	1.104.433	1.123.366	1.142.299
Percentage met CNS stadium 3/4	8,4%	8,4%	8,4%
Gebruikers van ACE-remmers/ARB's	68%	68%	68%
Potentieel aantal gebruikers finerenon - prevalent	63.085	64.167	65.248
Potentieel aantal gebruikers finerenon - incident	2.715	2.715	2.715
Marktpenetratie	6,67%	13,33%	20%
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor finerenon in aanmerking komt	4.206	8.556	13.050

2.2 Substitutie

Omdat finerenon naar verwachting naast de huidige standaardbehandeling gebruikt gaat worden is substitutie niet van toepassing.

2.3 Kosten per patiënt

Finerenon wordt dagelijks chronisch gebruikt. De dosering is 1 maal daags 1 tablet van 10 mg of 20 mg. De kosten per tablet zijn, ongeacht de dosering, €2. De jaarlijkse kosten zijn dus $365 * €2 = €730$. De jaarlijkse kosten zijn weergegeven in tabel 3. Er wordt vanuit gegaan dat incidente patiënten halverwege het jaar instromen en dat de jaarlijkse kosten van deze patiënten gelijk zijn aan $€730/2 = €365$.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van finerenon.

	<i>finerenon</i>
Dagelijkse dosering	1 tablet
Aantal tabletten (20 mg) /jaar	365
Inkoopkosten per tablet (A.I.P.)	€2
Totale kosten per jaar	€730

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De prevalentie in jaar 1 (2022) van DM2 is 1.074.920
- De incidentie van DM2 is 2,7 per 1.000
- 8,4% van de DM2 patiënten heeft stadium 3 of 4 CNS.
- 68% van de DM2 patiënten met stadium 3 of 4 CNS komt in aanmerking voor finerenon
- Het aantal DM2 patiënten stijgt de komende jaren volgens de voorspelling van het Nivel.
- Het aantal overlijdens binnen de DM2 patiënten blijft gelijk
- Finerenon wordt bovenop de huidige standaardbehandeling gebruikt.
- De marktpenetratie van finerenon in jaar 3 na opname in het pakket is 10% in scenario 1 en 20% in scenario 2.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw
- Incidente patiënten stromen halverwege het jaar in.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 (scenario 1) en 5 (scenario 2) staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer finerenon aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie: "bij de behandeling van volwassenen met chronische nierschade (stadium 3 en 4 met albuminurie) en diabetes mellitus type 2."

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van finerenon aan het behandelarsenaal voor de behandeling van volwassenen met chronische nierschade (CNS) (stadium 3 en 4 met albuminurie) en diabetes mellitus (DM) type 2. – scenario 1

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar finerenon
1	3,33%	2.103	€ 1.502.041
2	6,67%	4.278	€ 3.056.713
3	10%	6.525	€ 4.664.015

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van finerenon aan het behandelarsenaal voor de behandeling van volwassenen met chronische nierschade (CNS) (stadium 3 en 4 met albuminurie) en diabetes mellitus (DM) type 2. – scenario 2

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar finerenon
1	6,67%	4.206	€ 3.004.082
2	13,33%	8.556	€ 6.113.425
3	20%	13.050	€ 9.328.030

4 Conclusie

Rekening houdend met de veronderstelde plaats van finerenon in het behandelalgoritme, de patiëntenaantallen en veronderstelde marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van finerenon bij de behandeling van volwassenen met chronische nierschade (stadium 3 en 4 met albuminurie) en diabetes mellitus type 2 gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €4,7-9,3 miljoen. Uitgaande van een marktpenetratie van 10% en daarmee 6.252 patiënten is de budgetimpact €4,7 miljoen en uitgaande van 20% en daarmee 13.050 patiënten is deze 9,3 miljoen. Voor deze range is gekozen omdat onzekerheid bestaat over de marktpenetratie.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 februari 2022

5 Referenties

1. Federatie Medisch Specialisten 2018. Nederlands Huisartsen Genootschap en Nederlandse Internisten Vereniging. Chronische nierschade (CNS). .
2. NHG (2021). NHG standaard diabetes mellitus type 2. from <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2#samenvatting-uitgangspunten-medicamenteuze-behandeling>.
3. Nederlandse Internisten Vereniging. Diabetische Nefropathie. Federatie Medisch Specialisten. 2020.
4. Meijer W H, M., Hek, K., Nielen, M. Diabetische nefropathie in de huisartsenpraktijk. NIVEL.
5. ZIN (24-03-2021). GIP databank SGLT-2-remmers. from https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=B_01-basis&tabel_h_00-totaal=B_01-basis&geg=gebr&spec=&item=A10BK.
6. Nivel (11-11-2020). Aantal mensen met diabetes stijgt naar ruim 1,4 miljoen in 2040. from <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/aantal-mensen-met-diabetes-stijgt-naar-ruim-14-miljoen-2040#:~:text=11%2D11%2D2020-,%20Aantal%20mensen%20met%20diabetes%20stijgt%20naar%20ruim%201%2C4%20miljoen,1%2C3%20miljoen%20in%202040>.
7. CBS. Prognose: Bevolking blijft komende 50 jaar groeien. from <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/51/prognose-bevolking-blijft-komende-50-jaar-groeien>.