



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FINERENONĂ

INDICAȚIE: tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți

Data depunerii dosarului

22.01.2024

Numărul dosarului

1927

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: FINERENONĂ

1.2. DC: Kerendia 20 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: C03DA05

1.4 Data eliberării APP: 16 februarie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Germania

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: *comprimate filmate*

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrație	20 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 98 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat :

Mărimea ambalajului	Cutie x 98 cpr. filmate
Concentrație	20 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1127,28
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	11,50

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică : *Kerendia este indicat pentru tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți.*

Doze și mod de administrare

Doze

Doza țintă recomandată este de 20 mg finerenonă o dată pe zi.

Doza maximă recomandată este de 20 mg finerenonă o dată pe zi.

Inițierea tratamentului

Valorile potasiului seric și rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) trebuie determinate pentru a stabili dacă tratamentul cu finerenonă poate fi inițiat și pentru a stabili doza inițială.

Dacă valoarea serică a potasiului este $\leq 4,8$ mmol/l, tratamentul cu finerenonă poate fi inițiat. Pentru monitorizarea potasiului seric, vezi mai jos „Continuarea tratamentului”.

Dacă valoarea serică a potasiului este > 4,8 până la 5,0 mmol/l, inițierea tratamentului cu finerenonă poate fi avută în vedere cu monitorizarea suplimentară a potasiului seric în primele 4 săptămâni, în funcție de caracteristicile pacientului și de concentrațiile serice de potasiu.

În cazul în care concentrația serică de potasiu este > 5,0 mmol/l, tratamentul cu finerenonă nu trebuie inițiat.

Doza inițială recomandată de finerenonă se bazează pe RFGe și este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Inițierea tratamentului cu finerenonă și doza recomandată

RFGe (ml/min/1,73 m ²)	Doza inițială (o dată pe zi)
≥ 60	20 mg
≥ 25 până la < 60	10 mg
< 25	Nu este recomandat

Continuarea tratamentului

Valorile serice ale potasiului și RFGe trebuie determinate din nou la 4 săptămâni după inițierea sau reînceperea tratamentului cu finerenonă sau după creșterea dozei (vezi tabelul 2 pentru a stabili continuarea tratamentului cu finerenonă și ajustarea dozei).

Ulterior, valoarea serică a potasiului trebuie determinată din nou periodic și la nevoie, în funcție de caracteristicile pacientului și de concentrațiile serice de potasiu.

Tabelul 2: Continuarea tratamentului cu finerenonă și ajustarea dozei

		Doza actuală de finerenonă (o dată pe zi)	
		10 mg	20 mg
Valoarea serică actuală a potasiului (mmol/l)	≤ 4,8	Trebuie crescută la 20 mg finerenonă o dată pe zi*	Trebuie menținută doza de 20 mg o dată pe zi
	> 4,8 până la 5,5	Trebuie menținută doza de 10 mg o dată pe zi	Trebuie menținută doza de 20 mg o dată pe zi
	> 5,5	Administrarea finerenonei trebuie oprită. Trebuie avută în vedere reluarea tratamentului cu 10 mg o dată pe zi atunci când valoarea serică a potasiului este ≤ 5,0 mmol/l.	Administrarea finerenonei trebuie oprită. Tratamentul trebuie reluat cu 10 mg o dată pe zi atunci când valoarea serică a potasiului este ≤ 5,0 mmol/l.

* trebuie menținută doza de 10 mg o dată pe zi dacă valoarea RFGe a scăzut cu > 30% comparativ cu determinarea anterioară

Doză omisă

O doză omisă trebuie luată imediat ce pacientul observă, însă doar în aceeași zi. Pacientul nu trebuie să ia 2 doze pentru a compensa o doză omisă.



Categorii speciale de pacienți

Vârștnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Inițierea tratamentului

La pacienții cu valoarea RFGe < 25 ml/min/1,73 m², tratamentul cu finerenonă nu trebuie inițiat din cauza datelor clinice limitate.

Continuarea tratamentului

La pacienții cu valoarea RFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m², tratamentul cu finerenonă poate fi continuat cu ajustarea dozei în funcție de valoarea serică a potasiului. Valoarea RFGe trebuie determinată la 4 săptămâni după inițiere, pentru a stabili dacă doza inițială poate fi crescută până la doza zilnică recomandată de 20 mg.

Datorită datelor clinice limitate, tratamentul cu finerenonă trebuie oprit la pacienții a căror boală renală a evoluat până la stadiul final (RFGe < 15 ml/min/1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Pacienți cu:

- insuficiență hepatică severă: administrarea finerenonei nu trebuie inițiată. Nu sunt disponibile date.
- insuficiență hepatică moderată: nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Trebuie avută în vedere monitorizarea concentrației serice de potasiu, iar monitorizarea trebuie adaptată în funcție de caracteristicile pacientului.
- insuficiență hepatică ușoară: nu este necesară ajustarea dozei inițiale.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele pot fi administrate cu un pahar cu apă, cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie administrate cu grapefruit sau suc de grapefruit.

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatele Kerendia pot fi zdrobite sau amestecate cu apă sau alimente moi, de exemplu: piure de mere, imediat înainte de administrarea orală.

Mecanism de acțiune

Finerenona este un antagonist nesteroidian, selectiv, al receptorului de mineralocorticoizi (RM) care este activat de aldosteron și cortizol și reglează transcripția genică. Legarea sa de RM duce la un complex specific receptor-ligand care blochează recrutarea coactivatorilor transcripționali implicați în exprimarea mediatorilor pro-inflamatorii și pro-fibrotici.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC BAYER SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Finerenonă și DC Kerendia 20 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică „Kerendia este indicat pentru tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr.7, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

2. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Boala cronică de rinichi (CKD)

Epidemiologie

Atât boala cronică de rinichi cât și diabetul zaharat de tip 2 (T2D) reprezintă preocupări majore de sănătate la nivel mondial. În anul 2017, aproximativ 451 milioane de pacienți din întreaga lume au fost diagnosticați cu T2D și se așteaptă ca acest număr să crească la 693 milioane până în anul 2045. Se estimează că 20 până la 40% dintre pacienții cu T2D dezvoltă CKD caracterizată prin deteriorarea și pierderea ireversibilă a funcției rinichilor conducând în cele din urmă la insuficiență renală; 38% din cazurile de boală renală în stadiu terminal sunt atribuite diabetului. Se estimează că ratele mondiale ale bolii renale în stadiu terminal vor crește în paralel cu creșterea substanțială a prevalenței T2D. Insuficiența renală cronică este, de asemenea, asociată cu riscuri crescute de mortalitate și morbiditate cardiovasculară, precum și deteriorarea calității vieții. Speranța de viață a pacienților cu diabet și CKD în stadiu incipient este redusă cu 16 ani.

Caracteristicile bolii

Fiziopatologia care stă la baza CKD asociată cu diabetul zaharat de tip 2 este complexă și există mai mulți factori implicați în progresia CKD și a morbidității asociate acesteia. Excesul de glucoză din diabetul zaharat de tip 2 poate afecta și mai mult funcția rinichilor și poate accelera progresia CKD. Pacienții cu CKD și T2D prezintă un risc suplimentar semnificativ de morbiditate (inclusiv boală renală în stadiu terminal) și mortalitate prematură în comparație cu pacienții doar cu CKD. Acest lucru se datorează în special faptului că pacienții cu CKD și T2D prezintă un risc mai mare de boli cardiovasculare. Progresia CKD este determinată de trei procese fiziopatologice interdependente: metabolice, hemodinamice, precum și inflamatorii și fibrotice. Aceste procese conduc la modificări structurale la nivelul nefronului și sunt adesea asociate cu albuminurie, hipertensiune arterială, rata filtrării glomerulare redusă, evenimente CV crescute, și deces de cauză CV.

Boala cronică de rinichi (CKD) este definită ca prezența unei leziuni renale sau a ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) mai mică de 60 ml/min/1,73 m², care persistă timp de 3 luni sau mai mult. Are loc pierderea progresivă a funcției renale, rezultând în cele din urmă necesitatea terapiei de substituție renală (dializă sau transplant).

Leziunile renale se referă la anomalii patologice sugerate de investigații imagistice sau de biopsia renală, sediment urinar anormal sau rate crescute de excreție urinară a albuminei. Ghidul KDIGO CKD 2024 clasifică CKD în 6 categorii, pe baza ratei de filtrare glomerulară (G1 la G5 cu G3 divizat în 3a și 3b). De asemenea, include stadializarea bazată pe trei niveluri de albuminurie (A1, A2 și A3), conform diagramei de mai jos:

Figura nr.1.

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories

				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high
G2	Mildly decreased	60–89				
G3a	Mildly to moderately decreased	45–59				
G3b	Moderately to severely decreased	30–44				
G4	Severely decreased	15–29				
G5	Kidney failure	<15				

Verde: risc scăzut (dacă nu există alți markeri ai bolii renale, nu există CKD); Galben: risc moderat crescut; Portocaliu: risc ridicat; Roșu: risc foarte mare.

Diagnosticul, stratificarea riscului și monitorizarea CKD se bazează pe evaluarea deteriorării funcției renale folosind excreția urinară de albumină și a funcției rinichilor folosind estimări ale GFR. Creșterea albuminuriei și scăderea eGFR sunt factori predictorii independenți și aditivi ai riscului crescut de evenimente cardiovasculare (CV), ai mortalității și ai progresiei accelerate a bolii renale. Screening-ul la scară largă și utilizarea acestor teste simple de laborator, în conformitate cu recomandările ghidurilor clinice, au facilitat recunoașterea mai timpurie a CKD și a constituit baza stadializării clinice pentru stratificarea riscului. Cu toate acestea, CKD asociată cu T2D rămâne subdiagnosticată și adevărata scală a poverii bolii este probabil subestimată.

Pacienții cu T2D prezintă un risc crescut de boală CV prematură, iar la cei care dezvoltă CKD, acest risc este în continuare exacerbant. Există o creștere de 3 până la 6 ori a riscului de mortalitate CV și, respectiv, a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu T2D și CKD, comparativ cu cei cu T2D.

Deși adesea insidioasă și asimptomatică, manifestându-se cu simptome vagi nespecifice în stadiile incipiente, CKD mai avansată este asociată cu deteriorarea funcției fizice și a calității vieții. Debutul bolii renale în stadiul terminal este asociat cu o povară individuală și socio-economică majoră și necesită terapie de substituție renală cu dializă cronică sau transplant de rinichi pentru a gestiona insuficiența renală. Dializa cronică este asociată cu morbiditate și mortalitate considerabile și deși pacienții cu transplant de rinichi au un prognostic îmbunătățit, există adesea un timp prelungit până la realizarea transplantului.

Management și tratament

Pe lângă dietă și un stil de viață adecvat, strategiile farmacologice actuale pentru prevenirea și tratamentul CKD la pacienții cu T2D includ optimizarea controlului glicemic, a tensiunii arteriale și a nivelului lipidelor serice.

Ghidul KDIGO 2024 face următoarele recomandări:

- Inițierea tratamentului cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină (RAS), folosind un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant al receptorilor de angiotensină (BRA) pentru pacienții cu CKD asociat cu diabet și cu albuminurie moderată până la severă (G1–G4, A2 și A3).

- Inhibitorii RAS trebuie administrați folosind cea mai mare doză aprobată care este tolerată pentru a obține beneficiile optime, deoarece acestea au fost obținute în studiile care utilizează aceste doze.

- Modificările tensiunii arteriale, ale creatininei serice și ale potasiului seric trebuie verificate în decurs de 2-4 săptămâni de la inițierea tratamentului sau de la creșterea dozei de inhibitor RAS, în funcție de GFR actual și de potasiu seric.

- Hiperkaliemia asociată cu utilizarea inhibitorilor RAS poate fi adesea gestionată prin măsuri de reducere a nivelurilor de potasiu seric, mai degrabă decât scăderea dozei sau oprirea administrării inhibitorului RAS.

- Se continuă terapia cu IECA sau BRA, cu excepția cazului în care creatinina serică crește cu mai mult de 30% în decurs de 4 săptămâni după inițierea tratamentului sau după creșterea dozei.

- Se ia în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu IECA sau BRA în cazul hipotensiunii arteriale simptomatice, al hiperkaliemiei necontrolate în ciuda tratamentului, sau pentru a reduce simptomele uremice în timpul tratamentului insuficienței renale (rata de filtrare glomerulară estimată <15 ml/min/1,73 m²).

- Se ia în considerare începerea tratamentului cu un inhibitor RAS (IECA sau BRA) pentru pacienții cu CKD cu albuminurie normală până la ușor crescută (A1) pentru indicații specifice (de exemplu pentru tratarea hipertensiunii arteriale sau a insuficienței cardiace cu fracție de ejeție scăzută).

- Se continuă administrarea IECA sau BRA la pacienții cu CKD chiar și atunci când eGFR scade sub 30 ml/min/1,73 m².

- Se recomandă tratarea pacienților cu T2D și CKD și un eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² cu un inhibitor SGLT-2.

- Se renunță la administrarea inhibitorilor SGLT-2 în perioadele de post prelungit, intervenții chirurgicale sau boli medicale critice (când pacienții pot prezenta un risc mai mare de cetoză).

- Se recomandă ca adulții cu CKD să fie tratați un inhibitor SGLT-2 în următoarele condiții:

- eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² și raportul albumină-creatinină urinară ACR ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) sau
- insuficiență cardiacă, indiferent de nivelul albuminuriei.

- Inițierea tratamentului sau utilizarea unui inhibitor SGLT-2 nu necesită modificarea frecvenței monitorizării CKD, iar scăderea reversibilă a eGFR la inițierea tratamentului nu este, în general, o indicație pentru întreruperea terapiei.

- Se sugerează tratarea adulților cu eGFR între 20 și 45 ml/min/1,73 m² și raportul ACR urinar <200 mg/g (<20 mg/mmol) cu un inhibitor SGLT-2.

- Odată inițiat tratamentul cu un inhibitor SGLT-2, tratamentul se continuă chiar dacă eGFR scade sub 20 ml/min/1,73 m², cu excepția cazului în care nu este tolerat sau se inițiază terapia de substituție renală.

- Ghidul sugerează utilizarea un antagonist nesteroidian al receptorilor mineralocorticoizi cu beneficii renale sau cardiovasculare dovedite pentru adulții cu T2D, eGFR >25 ml/min/1,73 m², concentrație normală de potasiu seric și albuminurie (>30 mg/g [>3 mg/mmol]) în ciuda dozei maxime tolerate de inhibitor RAS. Aceștia sunt adecvați pentru adulții cu T2D care prezintă un risc ridicat de progresie a CKD și de apariție a evenimentelor cardiovasculare, așa cum este demonstrat de albuminuria persistentă în ciuda altor terapii standard de îngrijire.

- Un antagonist nesteroidian al RM poate fi adăugat la terapia cu un inhibitor RAS și cu un inhibitor SGLT-2 pentru tratamentul T2D și CKD la adulți.

- Pentru a atenua riscul de hiperkaliemie, sunt selectați pacienții cu concentrație serică normală de potasiu și este monitorizat în mod regulat potasiul seric după inițierea tratamentului.

- Alegerea unui antagonist nesteroidian al RM ar trebui să acorde prioritate agenților cu beneficii documentate renale sau cardiovasculare.

În studiile controlate cu placebo la pacienții cu CKD precoce (respectiv albuminurie crescută la momentul inițial), s-a constatat că IECA reduc semnificativ riscul de mortalitate de orice cauză și al morbidității CV; cu toate acestea, pacienții nu au fost investigați prospectiv în stadiile mai avansate ale CKD.

La pacienții cu T2D și CKD și albuminurie foarte mare (ACR urinar ≥ 300 mg/g), losartan a redus incidența bolii renale în stadiu terminal și o dublare a creatininei serice în comparație cu placebo, dar nu a avut niciun efect asupra mortalității și morbidității CV. De asemenea, s-a demonstrat că irbesartan este eficient în întârzierea progresiei bolii renale, dar nu au fost observate diferențe semnificative în ratele de morbiditate sau mortalitate CV comparativ cu placebo.

Studii clinice recente cu inhibitori ai SGLT-2 au arătat un beneficiu asupra rezultatelor cardio-renale la pacienții cu sau fără T2D și CKD, cu ACR urinar >300 mg/g sau >200 mg/g în studiile CREDENCE și DAPA-CKD.

În ciuda tratamentului cu IECA sau cu blocanți ai receptorilor de angiotensină și a utilizării concomitente de inhibitori ai SGLT-2, rămâne un risc ridicat de evenimente cardio-renale, cu o scădere a funcției renale de peste două ori mai mare decât cea normală observată în funcție de vârstă. Prin urmare, există în continuare nevoia unor terapii eficiente suplimentare pentru a aborda mecanismele complexe multifactoriale ale bolii, inclusiv inflamația și fibroza din CKD într-o populație globală cu T2D în creștere.

Eficacitatea și siguranța clinică ale finerenonei– Studiile clinice FIDELIO-DKD și FIGARO-DKD

Fiziopatologia care stă la baza bolii cronice de rinichi asociată cu diabetul zaharat de tip 2 este complexă și sunt implicați mai mulți factori, inclusiv supraactivarea receptorului de mineralocorticoizi care duce la inflamație și

fibroză. Finerenona este un antagonist, nesteroidian, selectiv al receptorului mineralocorticoid, care este activat de aldosteron și cortizol. Legarea finerenonei de receptorul mineralocorticoid blochează co-activatorii implicați în exprimarea mediatorilor pro-inflamatori și pro-fibrotici, adăugând astfel valoare în managementul pacienților.

Finerenona scade albuminuria și încetinește progresia CKD la persoanele cu diabet zaharat de tip 2.

Studiile FIDELIO-DKD și FIGARO-DKD au investigat efectul finerenonei comparativ cu placebo asupra rezultatelor renale și cardiovasculare (CV) la pacienți adulți CKD și T2D.

Pacienților era necesar să li se asigure asistență medicală standard, incluzând o doză marcată maximă tolerată de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau de blocant al receptorilor de angiotensină (BRA). Pacienții cu diagnostic de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă și clasa II-IV, conform clasificării New York Heart Association, au fost excluși din cauza recomandării clasa 1A pentru tratament cu ARM (antagonist al receptorilor mineralocorticoizi).

În cadrul studiului **FIDELIO-DKD**, pacienții au fost eligibili pe baza albuminuriei persistente (> 30 mg/g până la 5000 mg/g), a unei valori RFG_e de 25 până la 75 ml/min/1,73 m² și a valorii potasiului seric $\leq 4,8$ mmol/l la selecție.

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de o valoare compusă constând din timpul până la prima apariție a insuficienței renale (definită ca dializă pe termen lung, sau transplant renal, sau o scădere susținută a RFG_e până la < 15 ml/min/1,73 m² pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni), o scădere susținută a valorii RFG_e de 40% sau mai mult comparativ cu valoarea inițială pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni, sau deces de cauză renală. Principalul criteriu final secundar de evaluare a fost reprezentat de o valoare compusă constând din timpul până la prima apariție a decesului de cauză CV, infarctului miocardic (IM) neletal, accidentului vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă.

Un număr de 5674 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie finerenonă (N = 2833), fie placebo (N = 2841) și au fost incluși în analize. Durata medie a monitorizării a fost de 2,6 ani. Doza de finerenonă sau placebo a putut fi ajustată între 10 mg și 20 mg o dată pe zi pe parcursul studiului, în principal în funcție de concentrația serică de potasiu. În luna 24, dintre subiecții cărora li s-a administrat finerenonă: la 67% li s-au administrat 20 mg o dată pe zi, la 30% 10 mg o dată pe zi și 3% au întrerupt tratamentul.

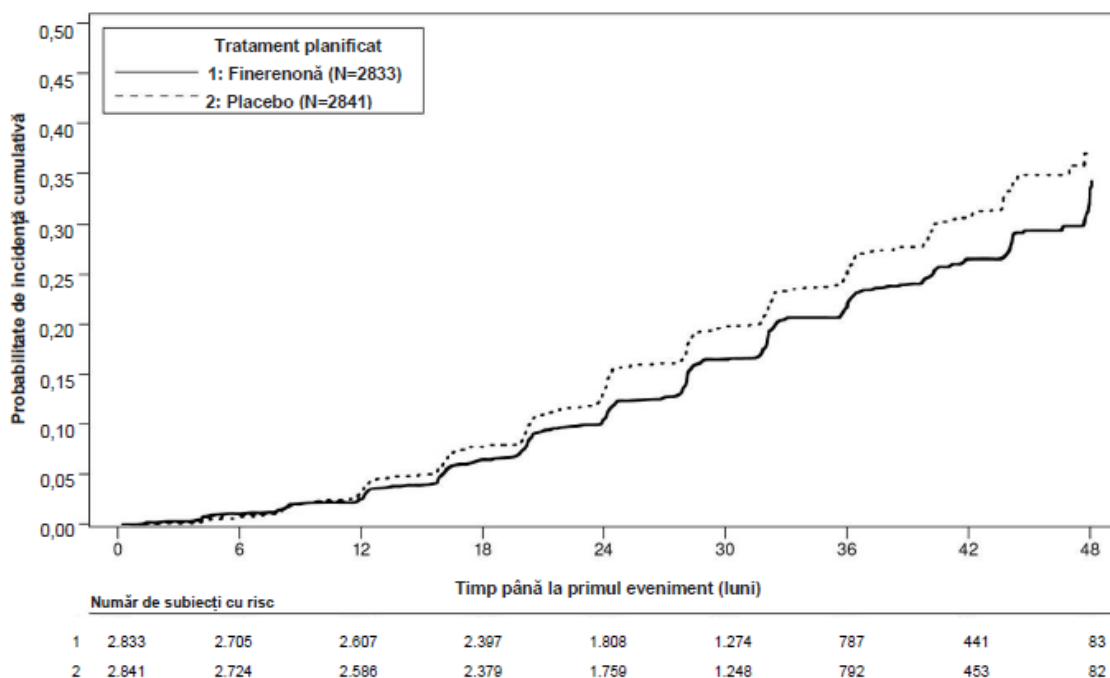
După finalul studiului, s-a obținut statusul vital pentru 99,7% dintre pacienți. Populația studiului a constat din 63% persoane de rasă albă, 25% persoane de rasă asiatică și 5% persoane de rasă neagră. Vârsta medie la înrolare a fost 66 ani și 70% dintre pacienți erau de sex masculin. La momentul inițial, valoarea RFG_e medie a fost 44,3 ml/min/1,73 m², 55% dintre pacienți având valoarea RFG_e < 45 ml/min/1,73 m², UACR (raportului albumină-creatinină urinară) mediană a fost 852 mg/g, iar HbA1c a fost 7,7%, 46% prezentau antecedente de boală CV aterosclerotică, 30% antecedente de boală arterială coronariană, 8% antecedente de insuficiență cardiacă, iar tensiunea arterială medie a fost 138/76 mmHg. Durata medie a T2D la momentul inițial a fost 16,6 ani și au fost raportate antecedente de retinopatie diabetică și neuropatie diabetică la 47%, respectiv 26% dintre pacienți. La

momentul inițial, aproape toți pacienții urmau tratament cu IECA (34%) sau BRA (66%) și 97% dintre pacienți utilizau unul sau mai multe medicamente antidiabetice (insulină [64%], biguanide [44%], agoniști ai receptorilor peptidei-1 de tip glucagon [GLP-1] [7%], inhibitori ai cotransportorului 2 de sodiu-glucoză [SGLT-2] [5%]). Celelalte medicamente mai frecvent utilizate la momentul inițial erau statinele (74%) și blocantele canalelor de calciu (63%).

O diferență semnificativă statistic în favoarea finerenonei a fost demonstrată pentru criteriului final principal compus de evaluare (17,8% față de 21,1%) și criteriul final secundar compus (13% față de 14,8%; vezi figura 2/tabelul 3 de mai jos).

Efectul tratamentului pentru criteriile finale de evaluare principale și secundare cheie a fost în general consecvent în subgrupurile de tratament, incluzând regiunea, RFG_e, UACR, tensiunea arterială (TAS) sistolică și HbA_{1c} la momentul inițial

Figura nr.2: Timp până la prima apariție a insuficienței renale, scăderii susținute a RFG_e ≥40% față de momentul inițial sau deces de cauză renală în studiul FIDELIO-DKD



Tabelul nr.3: Analiza criteriilor finale principale și secundare de evaluare, de timp până la eveniment (și componentele individuale ale acestora) în studiul de fază III FIDELIO-DKD

	Kerendia* (N = 2833)		Placebo (N = 2841)		Efectul tratamentului
	N (%)	Evenim ente/ 100 paci ent-ani	N (%)	Evenim ente/ 100 paci ent-ani	RR (ÎI 95%)
Criteriul final principal de evaluare compus renal și componentele acestuia					
Compus constând din insuficiență renală, scădere susținută a RFG _e ≥ 40% sau deces de cauză renală	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
Insuficiență renală	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
Scădere susținută a RFG _e ≥ 40%	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
Deces de cauză renală	2 (< 0,1)	-	2 (< 0,1)	-	-
Criteriul final secundar cheie de evaluare compus CV și componentele acestuia					
Compus constând din decesul de cauză CV, IM neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
Deces de cauză CV	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
IM neletal	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
Accident vascular cerebral neletal	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității					
Mortalitate de orice cauză	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07)**
Spitalizare de orice cauză	1.263 (44,6)	22,56	1.321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02)**
Compus constând din insuficiență renală, scădere susținută a RFG _e ≥ 57% sau deces de cauză renală	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90)**

* Tratament cu 10 sau 20 mg o dată pe zi în plus față de dozele maxime tolerate aprobate de IECA sau BRA.

** p = nesemnificativ statistic după ajustarea pentru multiplicitate

ÎI: Interval de încredere

HR: Raport de risc

NS: Nesemnificativ



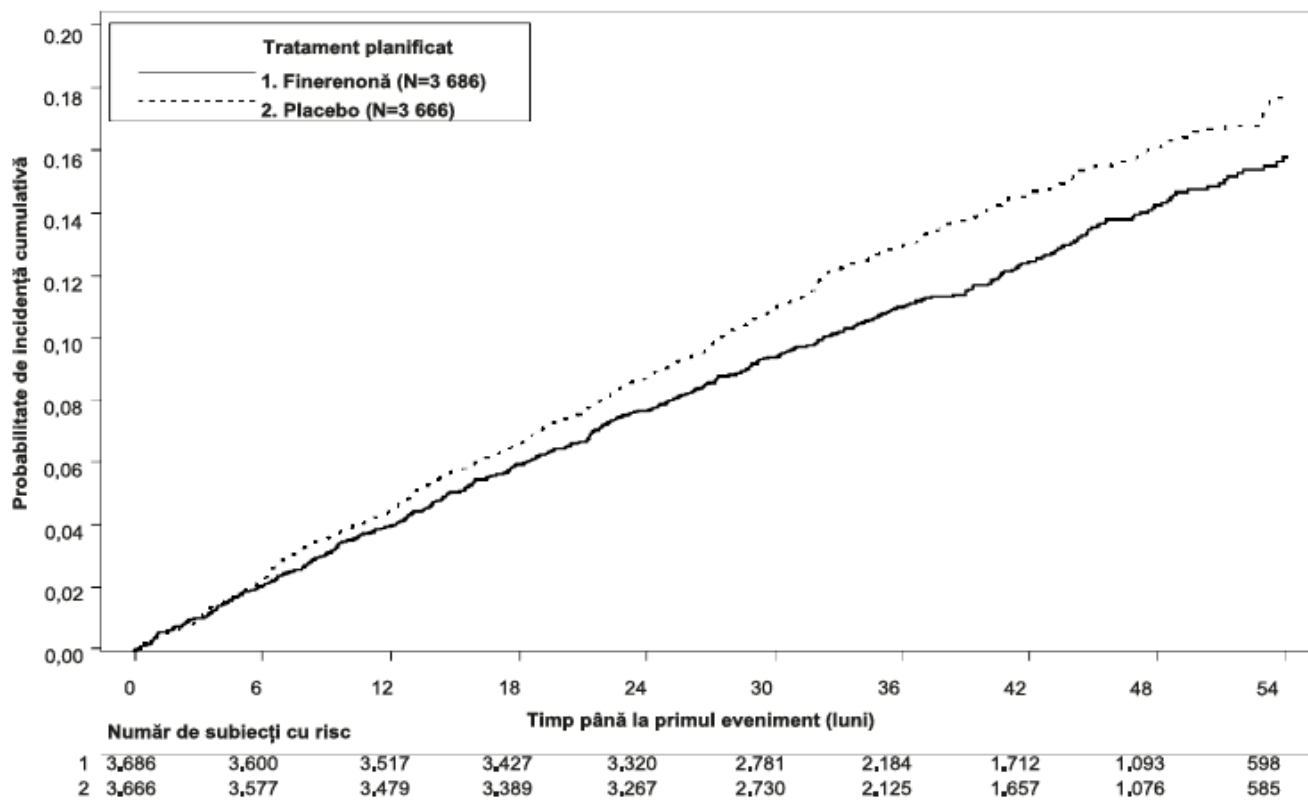
În cadrul **studiului FIGARO-DKD**, pacienții au fost eligibili pe baza dovezilor de albuminurie persistentă cu UACR > 30 mg/g până la 300 mg/g și a unei valori RFG de 25 până la 90 ml/min/1,73 m², sau cu UACR > 300 mg/g și o valoare RFG > 60 ml/min/1,73 m² la selecție. Era obligatoriu ca pacienții să aibă o valoare a potasiului seric ≤ 4,8 mmol/l la selecție.

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de o valoare compusă constând din timpul până la prima apariție a decesului de etiologie CV, a infarctului miocardic (IM) neletal, a accidentului vascular cerebral neletal sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă. Criteriul final secundar de evaluare a fost o valoare compusă constând din timpul până la apariția insuficienței renale, o scădere susținută a valorii RFG de 40% sau mai mult comparativ cu valoarea inițială pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni sau deces de etiologie renală.

Un număr de 7352 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie finerenonă (N = 3686), fie placebo (N = 3666) și au fost incluși în analize. **Durata mediană a monitorizării a fost de 3,4 ani.** Doza de finerenonă sau placebo a putut fi ajustată între 10 mg și 20 mg o dată pe zi pe parcursul studiului, în principal în funcție de concentrația serică de potasiu. **În luna 24, dintre subiecții cărora li s-a administrat finerenonă: la 82% li s-a administrat 20 mg o dată pe zi, la 15% 10 mg o dată pe zi și 3% au întrerupt tratamentul.** După finalul studiului, s-a obținut statusul vital pentru 99,8% dintre pacienți. Populația studiului a constat din 72% persoane de rasă albă, 20% persoane de rasă asiatică și 4% persoane de rasă neagră. Vârsta medie la înrolare a fost 64 ani și 69% dintre pacienți erau de sex masculin. **La momentul inițial, valoarea RFG medie a fost 67,8 ml/min/1,73 m², 62% dintre pacienți având valoarea RFG ≥ 60 ml/min/1,73 m², UACR mediană a fost 308 mg/g, iar HbA1c a fost 7,7%, 45% dintre pacienți prezentau antecedente de boală CV aterosclerotică, 8% antecedente de insuficiență cardiacă, iar tensiunea arterială medie era 136/77 mmHg.** Durata medie a T2D la momentul inițial a fost 14,5 ani și au fost raportate antecedente de retinopatie diabetică și neuropatie diabetică la 31%, respectiv 28% dintre pacienți. La momentul inițial, aproape toți pacienții urmau tratament cu IECA (43%) sau BRA (57%) și 98% dintre pacienți utilizau unul sau mai multe medicamente antidiabetice (insulină [54%], biguanide [69%], agoniști ai receptorilor peptidei-1 de tip glucagon [GLP-1] [7%], inhibitori ai cotransportorului 2 de sodiu-glucoză [SGLT-2] [8%]). Celelalte medicamente mai frecvente utilizate la momentul inițial erau statinele (71%).

O diferență semnificativă statistic în favoarea finerenonei a fost demonstrată pentru criteriul final principal compus de evaluare CV (12.4% față de 14.2%; vezi figura 3/tabelul 4 de mai jos). Efectul tratamentului pentru criteriul final principal de evaluare renal a fost consecvent în subgrupurile de RFG inițial, dar pentru subgrupul de pacienți cu UACR < 300 mg/g RR a fost 1,16 (95% ÎI 0,91; 1,47) și pentru subgrupul de pacienți cu UACR ≥ 300 mg/g RR a fost 0,74 (95% ÎI 0,62; 0,90). Suplimentar, rezultatele obținute pentru criteriile finale secundare de evaluare specificate în prealabil, sunt incluse în tabelul 4. Astfel, finerenona protejează împotriva progresiei bolii renale și a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu T2D și CKD în stadiu incipient sau tardiv.

Figura nr.3: Timp până la prima apariție a decesului CV, infarctului miocardic neletal, accidentului vascular cerebral neletal sau spitalizării pentru insuficiență cardiacă în studiul FIGARO-DKD



Tabelul nr.4: Analiza criteriilor finale principale și secundare de evaluare, de durată de timp până la eveniment (și componentele individuale ale acestora) în studiul de fază III FIGARO-DKD

	Kerendia* (N = 3 686)		Placebo (N = 3 666)		Efectul tratamentului
	N (%)	Evenimente/100 pacienți-ani	N (%)	Evenimente/100 pacienți-ani	HR (ÎI 95%)
Criteriul final principal de evaluare compus CV și componentele acestuia					
Compus constând din decesul de cauză CV, IM neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76; 0,98) p = 0,0264
Deces de cauză CV	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74; 1,09)
IM neletal	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76; 1,31)
Accident vascular cerebral neletal	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74; 1,26)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56; 0,90)

Criteriul final secundar de evaluare compus renal și componentele acestuia					
Compus constând din insuficiență renală, scădere susținută a RFG _e ≥ 40% sau deces de cauză renală	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76; 1,01) p = 0,0689 **
Insuficiență renală	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49; 1,05)
Scădere susținută a RFG _e ≥ 40%	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75; > 1,00)
Deces de cauză renală	0	-	2 (< 0,1)	-	-
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității					
Mortalitate de orice cauză	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77; 1,04)**
Spitalizare de orice cauză	1 573 (42,7)	16,91	1 605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90; 1,04)**
Compus constând din insuficiență renală, scădere susținută a RFG _e ≥ 57% sau deces de cauză renală	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60; 0,99)**

* Tratament cu 10 sau 20 mg o dată pe zi în plus față de dozele marcate maxime tolerate aprobate de IECA sau BRA.

** nesemnificativ statistic după ajustarea pentru multiplicitate

II: Interval de încredere

HR: Raport de risc

Toleranță

Populația pentru care a fost analizată siguranța Finerenonei din studiul **FIDELIO DKD** a inclus 2827 de pacienți cărora li s-au administrat cel puțin o doză de finerenonă și 2831 de pacienți cărora li s-au administrat cel puțin o doză de placebo.

Principalele evenimente adverse raportate de pacienții tratați cu finerenonă au fost hiperkaliemia (15,8% dintre pacienții din grupul cu finerenonă față de 7,8% dintre pacienții din grupul placebo), rinofaringita (8,5% față de 8,8%), hipertensiunea arterială (7,5% față de 9,6%), anemia (7,4% față de 6,7%) și edemul periferic (6,6% față de 10,7%). Evenimentele adverse legate de tratament au fost raportate la 22,9% dintre pacienții din grupul cu finerenonă față de 15,9% dintre pacienții din grupul placebo; majoritatea efectelor adverse legate de tratament au fost hiperkaliemia (10,1% față de 4%).

Evenimentele adverse grave au fost raportate la 31,9% dintre pacienții din grupul cu finerenonă față de 34,3% dintre pacienții din grupul placebo. Acestea au fost reprezentate în principal de pneumonie (2,5% față de 3,6%), insuficiență renală acută (2% față de 1,8%), hiperkaliemie (1,5% față de 0,4%), celulita (0,9% față de 0,8%) și hipoglicemie (0,7% față de 1,1%).



Au fost înregistrate 219 decese în grupul cu finerenonă (7,7% dintre pacienți) față de 249 în grupul placebo (8,8% dintre pacienți). Pentru 4,5% dintre pacienții din grupul cu finerenonă și 5,3% dintre pacienții din grupul placebo cauzele au fost în principal cardiovasculare, decesele din cauze renale au reprezentat mai puțin de 0,1% din cazuri în ambele grupuri, iar decesele din cauze non-cardiovasculare și non-renale au reprezentat 3,1% din cazuri în grupul cu finerenonă și 3,2% din cazuri în grupul placebo.

Analiza profilului de siguranță din studiul **FIGARO-DKD** a inclus 3683 de pacienți cărora li s-au administrat cel puțin 1 doză de finerenonă și 3658 de pacienți cărora li s-au administrat cel puțin 1 doză de placebo.

Procentul de pacienți care au raportat cel puțin un eveniment advers în timpul studiului a fost comparabil între cele două grupuri (finerenonă: n=3210 sau 87,2%, placebo: n=3182 sau 87%).

Procentul de pacienți care au raportat cel puțin un eveniment advers în timpul tratamentului și care a fost considerat a fi legat de tratamentul din studiu a fost mai mare în grupul cu finerenonă (n=560; 15,2%) decât în grupul placebo (n=413; 11,3%), această diferență s-a datorat în principal unei incidențe mai mari a hiperkaliemiei în grupul tratat cu finerenonă. Incidența reacțiilor adverse care au dus la întreruperea tratamentului a fost comparabilă între cele două grupuri (5,6% față de 5%).

Incidența reacțiilor adverse grave înregistrate în timpul studiului a fost de 36,7% (n=1353) în grupul cu finerenonă față de 38,4% (n=1405) în grupul placebo. Au existat 157 (4,3%) decese în grupul cu finerenonă față de 186 (5,1%) în grupul placebo. Procentul de pacienți care au raportat un eveniment advers grav care a dus la întreruperea tratamentului din studiu a fost comparabil între cele două grupuri (6,2% față de 5,7%). Hiperkaliemia a fost mai frecventă în grupul cu finerenonă decât în grupul placebo (10,8% față de 5,3%). Hiperkaliemia raportată în timpul tratamentului a pus viața în pericol la 1 pacient din grupul cu finerenonă și la 2 pacienți din grupul placebo, niciunul dintre acestea nu a fost fatal. Un pacient din grupul placebo a decedat datorită hiperkaliemiei după oprirea tratamentului din studiu.

Scăderile ratei de filtrare glomerulară au fost mai frecvente în grupul cu finerenonă decât în grupul placebo (4,6% față de 3,9%), dar incidența insuficienței renale acute a fost comparabilă între cele două grupuri (2,5% față de 2,7%). Hiperuricemia a fost observată la 167 de pacienți (4,5%) din grupul cu finerenonă și la 104 pacienți (2,8%) din grupul placebo. Toate aceste reacții adverse nu au fost grave și niciuna nu a dus la întreruperea tratamentului din studiu.

Incidența evenimentelor adverse legate de tratament de tip gută a fost comparabilă în cele două grupuri (2,8% față de 2,5%), precum și a evenimentelor adverse de tip nefrolitiază (1,4% față de 1,5%). Evenimentele adverse considerate a fi legate de tratament au fost raportate la 560 (15,2%) pacienți din grupul tratat cu finerenonă și la 413 (11,3%) pacienți din grupul placebo. Cele mai frecvente reacții adverse considerate legate de tratament au fost hiperkaliemia (5,7% față de 2,7%) și hipotensiunea arterială (1,4%, față de 0,3%). Majoritatea acestor reacții adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată.

În ambele grupuri, cele mai frecvente reacții adverse grave au fost pneumonia (2% față de 3,1%), celulita (1,1% față de 0,8%) și leziunea renală acută (1,0% față de 1,3%). Hiperkaliemie gravă a fost raportată la 23 (0,6%) pacienți din grupul cu finerenonă și la 4 (0,1%) pacienți din grupul placebo. Aceste reacții adverse grave au fost considerate legate de tratamentul din studiu la 1% dintre pacienții din grupul cu finerenonă și 0,7% dintre pacienții din grupul placebo. Aceste reacții adverse grave au dus la întreruperea tratamentului la 70 (1,9%) pacienți din grupul cu finerenonă și la 76 (2,1%) pacienți din grupul placebo.

Un număr de 332 (9%) pacienți din grupul cu finerenonă și 369 (10,1%) pacienți din grupul placebo au decedat. Aproximativ 5% dintre decesele din fiecare grup au fost de origine cardiovasculară, nu au existat decese de origine renală în grupul cu finerenonă și s-au înregistrat 2 în grupul placebo (< 0,1%). Decesele din cauze non-cardiovasculare și non-renale (respectiv n=139; 3,8% și n=154; 4,2%) au fost asociate infecțiilor (1,7% față de 1,6%) și tumorilor (1,4% față de 2%).

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

Așa cum reiese din rezultatele studiilor FIDELIO-DKD și FIGARO-DKD, finerenona **a redus semnificativ progresia CKD și evenimentele cardiovasculare** în comparație cu placebo la pacienții cu CKD asociată cu T2D. Finerenona reduce riscul de deteriorare a funcției renale, a decesului de cauză CV, a atacurilor de cord non-fatale și a spitalizării cauzate de insuficiența cardiacă la persoanele cu T2D.

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 19 octombrie 2022, a acordat un **beneficiu terapeutic moderat** ca urmare a evaluării medicamentului KERENDIA 10 mg și 20 mg pentru **tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) asociate diabetului de tip 2 la adulți**.

Luând în considerare:

- superioritatea demonstrată a medicamentului KERENDIA (finerenonă) în comparație cu placebo, în combinație cu tratamentul standard optimizat cu inhibitor ECA sau BRA II, asupra obiectivului principal compozit relevant din punct de vedere clinic, inclusiv insuficiența renală în stadiu terminal, reducerea de durată a ratei de filtrare glomerulară estimate $\geq 40\%$ față de valoarea sa inițială menținută cel puțin 4 săptămâni, sau decese de cauză renală;

- un efect modest asupra acestui criteriu compozit (HR = 0,82 (95% CI [0,73;0,93] p=0,0014), determinat doar de rezultatele privind reducerea eGFR \geq 40%, fără demonstrarea altor obiective relevante clinic, cum ar fi insuficiența renală în stadiu terminal și decesele de cauză renală;
- o comparație acceptabilă versus placebo, având în vedere dezvoltarea concomitentă a medicamentului KERENDIA (finerenonă) comparativ cu gliflozinele;
- un profil de siguranță marcat de un risc de hiperkaliemie, care poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a medicamentelor susceptibile de a crește nivelul de potasiu seric, de exemplu un inhibitor al ECA sau BRA II, ceea ce duce la o monitorizare mai frecventă a potasiului seric la anumite categorii de pacienți, în special pacienți cu insuficiență renală;
- absența unor rezultate solide referitoare la calitatea vieții,

Comisia de Transparență consideră că medicamentul KERENDIA (finerenona) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului terapeutic (ASMR IV) în strategia de tratament a bolii cronice de rinichi (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2, excluzând gliflozinele.

Locul în strategia terapeutică:

Luând în considerare datele clinice disponibile, pe baza studiului clinic **FIDELIO-DKD**, care a evaluat eficacitatea finerenonei doar în asociere cu un tratament standard optimizat cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) sau un antagonist al receptorilor angiotensinei 2 (BRA II), KERENDIA (finerenona) reprezintă un tratament adăugat pentru boala cronică de rinichi (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) asociată diabetului zaharat de tip 2, în completarea tratamentului standard optimizat cu inhibitor ECA (IECA) sau un antagonist al receptorilor angiotensinei 2 (BRA II). Beneficiul clinic al utilizării sale ca monoterapie nu a fost demonstrat.

Tratamentul cu KERENDIA (finerenonă) va fi inițiat după prescrierea unei doze zilnice maxime tolerate, stabilite cu un inhibitor ECA sau un BRA II timp de cel puțin 4 săptămâni.

Având în vedere absența datelor comparative față de un inhibitor SGLT-2 (gliflozine) și numărul mic (mai puțin de 5%) de pacienți incluși în studiul de fază III tratați cu un inhibitor SGLT-2, finerenona nu poate fi poziționată în raport cu inhibitorii SGLT-2 în boala cronică de rinichi (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 20 septembrie 2023, a acordat un **beneficiu terapeutic scăzut** ca urmare a evaluării medicamentului KERENDIA 10 mg și 20 mg pentru **tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiile 1 și 2 cu albuminurie) asociate diabetului de tip 2 la adulți**.

Luând în considerare:

- superioritatea demonstrată a medicamentului KERENDIA (finerenonă) în comparație cu placebo, în combinație cu tratamentul standard optimizat cu inhibitor ECA sau BRA II, asupra obiectivului principal compozit, inclusiv deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal sau spitalizare pentru

insuficiență cardiacă, cu 458 de pacienți incluși în grupul cu finerenonă (12,4%) față de 519 pacienți din grupul placebo (14,2%), HR=0,87; 95% CI [0,76;0,98]; p=0,0264;

- un efect determinat de reducere a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă, HR=0,71; 95% CI [0,56;0,90], p<0,0043;

- interesul acestor rezultate pentru o populație de pacienți diabetici cu boală renală cronică în stadiul 1 sau 2 și albuminurie, insuficiența cardiacă fiind unul dintre factorii de risc pentru agravarea bolii renale cronice;

- însă absența demonstrării unui beneficiu în ceea ce privește primul obiectiv secundar ierarhic, reprezentat de un criteriu renal compozit incluzând insuficiența renală în stadiul terminal, reducerea durabilă a ratei de filtrare glomerulară estimate > 40% față de valoarea sa inițială sau decesul de origine renală;

- o comparație acceptabilă față de placebo, având în vedere dezvoltarea concomitentă a medicamentului KERENDIA (finerenonă) comparativ cu gliflozinele;

- un profil de siguranță marcat de un risc de hiperkaliemie, care poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a medicamentelor susceptibile de a crește nivelul de potasiu seric, de exemplu un inhibitor al ECA sau BRA II, ceea ce duce la o monitorizare mai frecventă a potasiului seric la anumite categorii de pacienți, în special pacienți cu insuficiență renală;

- absența unor rezultate solide referitoare la calitatea vieții,

Comisia consideră că medicamentul KERENDIA (finerenonă) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică pentru stadiile 1 și 2 ale bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul de tip 2, excluzând gliflozinele.

Locul în strategia terapeutică:

Luând în considerare datele clinice disponibile, pe baza studiului clinic **FIGARO-DKD**, care a evaluat eficacitatea finerenonei în asociere cu tratamentul standard optimizat cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) sau un antagonist al receptorului angiotensinei 2 (BRA II), KERENDIA (finerenona) reprezintă un tratament adăugat pentru boala cronică de rinichi (stadiile 1 și 2 cu albuminurie) asociată diabetului de tip 2, în completarea tratamentului standard optimizat cu un inhibitor ECA (inhibitor ECA) sau antagonist al receptorilor angiotensinei 2 (BRA II). Beneficiul clinic al utilizării sale ca monoterapie nu a fost demonstrat.

Tratamentul cu KERENDIA (finerenonă) va fi inițiat după prescrierea unei doze zilnice maxime tolerate, stabilite cu un inhibitor ECA sau un BRA II timp de cel puțin 4 săptămâni.

Având în vedere absența datelor comparative față de un inhibitor de SGLT-2 (gliflozine), finerenona nu poate fi poziționată în raport cu inhibitorii de SGLT-2 în boala renală cronică (stadiile 1 și 2 cu albuminurie) la pacienții cu diabet de tip 2.



NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 23 martie 2023 recomandă KERENDIA ca opțiune pentru tratamentul bolii renale cronice în stadiul 3 și 4 (cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2 la adulți, numai dacă sunt îndeplinite următoarele cerințe:

- reprezintă o terapie adițională pentru terapia standard optimizată; aceasta ar trebui să includă, cu excepția cazului în care sunt inadecvate, cele mai mari doze autorizate tolerate de:

- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanți ai receptorilor angiotensinei (BRA II) și
- inhibitori ai cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2) și

- pacienții prezintă o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) de 25 ml/min/1,73 m² sau mai mult.

Comisia a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Terapia standard pentru boala cronică de rinichi la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 include IECA și BRA II, inhibitorii SGLT-2 fiind adăugați dacă este necesar. Finerenona ar putea reprezenta o terapie adăugată la IECA și BRA II, dacă aceste terapii nu sunt suficiente. Finerenona poate fi adăugată înainte, după, sau cu inhibitori ai SGLT-2.

- Dovezile clinice sugerează că finerenona îmbunătățește funcția rinichilor și ajută la încetinirea agravării bolii în comparație cu placebo (ambele administrate adițional terapiei standard, cu și fără inhibitori SGLT-2). Nu există comparații directe ale finerenonei cu inhibitorii SGLT-2 atunci când sunt utilizate ca terapii adiționale la terapia standard (fără inhibitori SGLT-2).

- Estimările cost-eficacitate sunt incerte, dar sunt în intervalul pe care NICE îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Deoarece finerenona nu a fost comparată direct cu inhibitorii SGLT-2 ca terapie adăugată la terapia standard (fără inhibitori SGLT-2), nu poate fi recomandată în locul lor. Prin urmare, finerenona este recomandată ca terapie adăugată la terapia standard, atunci când terapia standard include inhibitori SGLT-2.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2486/07.10.2022, Finerenona este acceptată pentru utilizare în cadrul NHS Scotland pentru **tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2 la adulți.**

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, adăugarea finerenonei la inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantul receptorilor de angiotensină a redus riscul criteriului renal compozit primar care cuprinde insuficiența renală, o scădere susținută a ratei de filtrare glomerulară estimate $\geq 40\%$, sau deces din cauze renale, comparativ cu placebo.

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A23-15/30.05.2023 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al Finerenonei comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru **tratamentul bolii**

cronice de rinichi (stadiul 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2 la adulți, sunt prezentate în tabelul nr. 5 de mai jos.

Tabel nr. 5. Finerenonă - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Adulți cu boală renală cronică (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabet zaharat de tip 2</i>	<i>O terapie standard optimizată pentru tratamentul bolii renale cronice și diabetului zaharat de tip 2, ținând cont de boala (bolile) de bază și comorbiditățile comune (cum ar fi dislipoproteinemia, hipertensiunea arterială, anemie)</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit.</i>
<i>a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.</i>		

Concluziile Addendum-ului IQWIG A23-69/28.07.2023 la raportul de evaluare IQWIG A23-14, ca urmare a evaluării datelor prezentate în dosarul ce cuprinde rezultatele studiilor clinice FIGARO-DKD și FIDELIO-DKD, referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al Finerenonei comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru **tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 1 și 2 cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2 la adulți**, sunt prezentate în tabelul nr. 6 de mai jos.

Tabel nr. 6. Finerenonă - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Adulți cu boală renală cronică (stadiile 1 și 2 cu albuminurie) asociată cu diabet zaharat de tip 2</i>	<i>O terapie standard optimizată pentru tratamentul bolii renale cronice și diabetului zaharat de tip 2, ținând cont de boala (bolile) de bază și comorbiditățile comune (cum ar fi dislipoproteinemia, hipertensiunea arterială, anemie)</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit.</i>
<i>a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.</i>		

Decizia G-BA publicată la data de 12.09.2023 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu FINERENONĂ în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 1 și 2 cu albuminurie) asociată cu diabet zaharat de tip 2 la adulți, este astfel:

Terapia de comparație adecvată: o terapie standard optimizată pentru tratamentul bolii cronice de rinichi și diabet zaharat de tip 2, ținând cont de boala (bolile) de bază și comorbidități frecvente (cum ar fi dislipoproteinemie, hipertensiune arterială, anemie, insuficiență cardiacă).

Amplora și probabilitatea beneficiului suplimentar al Finerenonei comparativ cu ACT: un beneficiu adițional necuantificabil.

Decizia G-BA publicată la data de 04.10.2023 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu FINERENONĂ în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabet zaharat de tip 2 la adulți, este astfel:

Terapia de comparație adecvată: o terapie standard optimizată pentru tratamentul bolii cronice de rinichi și diabet zaharat de tip 2, ținând cont de boala (bolile) de bază și comorbidități frecvente (cum ar fi dislipoproteinemie, hipertensiune arterială, anemie, insuficiență cardiacă).

Amplarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al Finerenonei comparativ cu ACT: un beneficiu adițional nu este dovedit.

4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI FINERENONĂ, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total, în **15** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Suedia și în Marea Britanie.

Solicitantul SC BAYER SRL a depus la dosar autorizațiile a 2 studii clinice desfășurate pe teritoriul României și rapoartele finale ale acestora, pentru medicamentul KERENDIA, respectiv:

1. Autorizația nr.237/03.11.2016 pentru desfășurarea studiului clinic **FIDELIO-DKD**, conform Protocolului nr. BAY94-8862/16244 (Nr. EudraCT: 2015-000990-11) intitulat:

„A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease”.

(Studiu de Fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe grupuri paralele, multicentric, cu evoluție determinată de numărul de evenimente, pentru investigarea eficacității și siguranței finerenone, ca terapie asociată la tratamentul standard, asupra progresiei bolii renale la subiecții cu diabet zaharat tip 2 și diagnostic clinic de boală renală diabetică).

Studiul s-a desfășurat în 18 centre de investigație din România și a inclus 59 de pacienți români.

2. Autorizația nr.236/03.11.2016 pentru desfășurarea studiului clinic **FIGARO-DKD**, conform Protocolului nr. BAY94-8862/17530 (Nr. EudraCT: 2015-000950-39) intitulat:

„A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase 3 study to investigate efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care”.

(Studiu de Fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe grupuri paralele, multicentric, cu evoluție determinată de numărul de evenimente, pentru investigarea eficacității și siguranței finerenone, asociat la tratamentul standard, în reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare la subiecții cu diabet zaharat tip 2 și diagnostic clinic de boală renală diabetică).

Studiul s-a desfășurat în 18 centre de investigație din România și a inclus 111 pacienți români.

Rezultatele de eficacitate și siguranță ale celor 2 studii clinice au fost prezentate anterior.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7- Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	-
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	-
Total	80

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

6. CONCLUZII

- Boala renală cronică asociată diabetului de tip 2 reprezintă o patologie cu evoluție naturală către complicații grave, cu un impact puternic asupra calității vieții pacientului și asupra sistemului de sănătate în stadiul de dializă sau transplant, care poate fi fatală.
- Pacienții cu boală renală cronică și diabet zaharat de tip 2 prezintă un risc ridicat de progresie a CKD și evenimente cardiovasculare, în ciuda terapiilor disponibile.
- Strategiile farmacologice actuale pentru prevenirea și tratamentul CKD la pacienții cu T2D includ optimizarea controlului glicemic, a tensiunii arteriale și a nivelului lipidelor serice. Inhibarea sistemului renină-angiotensină (RAS) folosind inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant ai receptorilor de angiotensină constituie standardul actual de îngrijire.
- Studii clinice recente cu inhibitori ai SGLT-2 au arătat un beneficiu asupra rezultatelor cardio-renale la pacienții cu sau fără T2D și CKD.
- În ciuda tratamentului cu IECA sau cu blocanți ai receptorilor de angiotensină și a utilizării concomitente de inhibitori ai SGLT-2, rămâne un risc ridicat de evenimente cardio-renale, cu o scădere a funcției renale de peste două ori mai mare decât cea normală observată în funcție de vârstă.
- Finerenona (Kerendia) este un antagonist, nesteroidian, selectiv al receptorului mineralocorticoid, care este activat de aldosteron și cortizol. Legarea finerenonei de receptorul mineralocorticoid blochează co-activatorii implicați în exprimarea mediatorilor pro-inflamatori și pro-fibrotici, adăugând astfel valoare în managementul pacienților CKD.
- Kerendia scade albuminuria și încetinește progresia CKD la persoanele cu diabet zaharat de tip 2.
- Kerendia reduce riscul de deteriorare a funcției renale, a decesului de cauză CV, a atacurilor de cord non-fatale și a spitalizării cauzate de insuficiența cardiacă la pacienții cu T2D.

Populația țintă estimată de către solicitant pentru tratamentul bolii cronice de rinichi (cu albuminurie) asociată diabetului zaharat de tip 2 este de 867.528 pacienți.

Menționăm că medicamentul cu DC Kerendia 20 mg comprimate filmate a fost evaluat pentru indicația de la punctul 1.9 conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DC-urilor noi” și a primit decizie de includere condiționată: decizia 1152/18.12.2023. Până la data prezentei evaluări nu a fost încheiat un contract cost-volum între CNAS și reprezentantul DAPP. Deoarece comparatorul ales, medicamentul cu DCI DAPAGLIFLOZINUM și DC FORXIGA a cărui indicație autorizată prin procedură centralizată, conform RCP este: „Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi” nu poate fi validat deoarece nu este rambursat (respectivul DCI fiind inclus în Proiectul de Hotărâre a Guvernului privind modificarea și completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, aflat în transparență pe site-ul Ministerului Sănătății

(15)), medicamentul cu DC Kerendia întrunește condițiile aplicării criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr.7.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Finerenonă și DC Kerendia 20 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Kerendia este indicat pentru tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți*” întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI FINERENONĂ și DC Kerendia 20 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Kerendia este indicat pentru tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KERENDIA (*Kerendia*, INN-finerenone (europa.eu))
2. EPAR KERENDIA (*Kerendia-5200- II-01-G*, INN-finerenone (europa.eu))
3. AVIZ HAS 19.10.2022 (*KERENDIA 10 mg et 20 mg*, (has-sante.fr))
4. AVIZ HAS 20.09.2023 (*KERENDIA 10 mg et 20 mg*, (has-sante.fr))
5. NICE GUIDANCE (*Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes* (nice.org.uk))
6. SMC ADVICE (*finerenone-kerendia-final-oct-2022docxfor-website.pdf* (scottishmedicines.org.uk))
7. RAPORT IQWIG (*A23-69 - Finerenon - Addendum zum Projekt A23-14 - Version 1.0* (iqwig.de))
8. RAPORT IQWIG (*A23-15 - Finerenon - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0* (iqwig.de))
9. DECIZIE G-BA 04.10.2023 (*Beschluss - Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (g-ba.de)*)
10. DECIZIE G-BA 12.09.2023 (*Beschluss (g-ba.de)*)
11. *Chronic Kidney Disease - StatPearls - NCBI Bookshelf* (nih.gov)
12. *EudraCT Number 2015-000990-11 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register*
13. *EudraCT Number 2020-003865-20 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register*
14. *Finerenone: towards a holistic therapeutic approach to patients with diabetic kidney disease - ScienceDirect*
15. <https://www.ms.ro/ro/transparenta-decizionala/acte-normative-in-transparenta/proiectul-de-hot%C4%83r%C3%A2re-a-guvernului-privind-modificarea-%C8%99i-completarea-anexei-la-hot%C4%83r%C3%A2re-a-guvernului-nr-7202008/>
16. RCP Forxiga (*Forxiga*, INN-dapagliflozin (europa.eu))
17. *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* (kidney-international.org)

Raport finalizat în data de: 24.04.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu