

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KERENDIA (FINERENONA)

Tratamento da doença renal crónica (estádio 3 e 4 com albuminúria) associada com diabetes tipo 2 em adultos

Avaliação da comparticipação de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

08/11/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 24/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Finerenona

Nome do medicamento: Kerendia

Apresentação(ões):

Kerendia - 14 Unidades, Comprimido revestido por película, 10 mg, registo n.º 5832415

Kerendia - 28 Unidades, Comprimido revestido por película, 10 mg, registo n.º 5832423

Kerendia - 14 Unidades, Comprimido revestido por película, 20 mg, registo n.º 5832449

Kerendia - 28 Unidades, Comprimido revestido por película, 20 mg, registo n.º 5832456

Titular da AIM: Bayer AG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kerendia (Finerenona) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento da Doença Renal Crónica (estádios 3 e 4 com albuminúria) em adultos com Diabetes Mellitus tipo 2.

Concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável da finerenona em comparação com os melhores cuidados de suporte, no tratamento da doença renal crónica associado à DM tipo 2.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Kerendia (Finerenona), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento apresenta forte probabilidade de ser custo-efetiva no contexto português, apesar da incerteza relacionada com o risco de progressão para estádios mais graves da doença, pelo que recomenda o seu financiamento.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que se caracteriza pela alteração do metabolismo da glicose.

Em 2017, a *International Diabetes Federation* estimou em 48% o aumento da prevalência da DM até 2045 (425.000.000 para 629.000.000 de doentes), afetando sobretudo os países de baixo e médio desenvolvimento.

Em Portugal, segundo dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), a prevalência desta patologia em 2015 era de 9,9%, acima da média da OCDE-35 (7%), e o tratamento da DM e das complicações associadas representaram 10% da despesa relativa ao sector da saúde o que se traduzia em cerca de 1% do PIB nacional.

Atualmente, a DM é a principal causa de doença renal crónica estadio 5 (DRC estadio 5), sendo que estes doentes representam 25 a 45% dos indivíduos em terapêutica de substituição renal.

A doença renal diabética (DRD) que se refere à perda de função renal em doentes com DM pode ser resultado de vários mecanismos, incluindo nefrosclerose hipertensiva e episódios de lesão renal aguda (LRA) não resolvida.

A nefropatia diabética é um diagnóstico específico que se refere a alterações estruturais e funcionais no rim, que podem ocorrer na DM tipo 1 ou DM tipo 2, que se manifestam por proteinúria, hipertensão e progressiva perda da função renal. A nefropatia diabética desenvolve-se em 30 a 50% dos doentes com diabetes.

De acordo com o *Global Burden of Disease* 2019, DRC foi causa de 3.5% do total das mortes ocorridas em Portugal e 1.8% dos DALYs. É estimada uma prevalência em Portugal de DRC estágio 3-5 de 6.1%, e de DRC global de 20.9% (95% CI: 6.5–35.3%). De acordo com a GBD é estimada em Portugal, no ano de 2017, uma prevalência ajustada por idade de 5817/100 000 habitantes e 10.6 mortes/100 000 habitantes.

A fisiopatologia da nefropatia diabética e consequente evolução para DRC estágio 5 envolve fatores metabólicos e hemodinâmicos, que exercem fatores moleculares sinérgicos entre si. A hiperglicemia crónica é o fator iniciador central de toda a cascata molecular, existindo uma relação exponencial entre os valores de glicose sérica e o desenvolvimento e progressão das complicações microvasculares, incluindo a nefropatia diabética. Foram propostos vários mecanismos para explicar as alterações microangiopáticas da diabetes: aumento do fluxo da via dos polióis; aumento intracelular dos produtos de glicosilação avançada (AGE); ativação da proteína cinase C (PKC) e aumento do fluxo da via das hexosaminas. Estes mecanismos refletem a ação de um processo único induzido pela hiperglicemia – a produção de espécies reativas de oxigénio. Todos estes processos em conjunto levam a hiperfiltração glomerular, hipertensão glomerular, hipertrofia renal e alteração da composição glomerular, manifestando-se clinicamente por albuminúria e hipertensão.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A finerenona é um antagonista seletivo não esteroide dos RM que reduz a proteinúria e tem pouco efeito no potássio sérico. Através da ligação seletiva aos RM, a finerenona bloqueia o recrutamento de coativadores transcricionais envolvidos na expressão de mediadores, exercendo o seu efeito anti-inflamatório e antifibrótico nos órgãos alvo, neutralizando a retenção de sódio e os processos hipertróficos.

No tratamento da nefropatia diabética dos doentes com DM2 também poderiam ser incluídos os antagonistas seletivos não esteroides dos receptores mineralocorticóides (RM). A ativação do receptor dos mineralocorticóides está associada a doença cardiovascular e renal, dado o seu papel na estimulação das cascatas inflamatória e fibrótica. Os antagonistas esteroides do RM (ex espironolactona) reduzem a albuminúria nos doentes com nefropatia diabética, mas causam frequentemente hipercaliémia, em especial quando associados a inibidores do SRA. Contudo, o efeito

clínico a longo prazo não foi avaliado em estudos randomizados e controladas, pelo que não estão indicados no tratamento desta patologia.

Não existem em Portugal alternativas aprovadas para o tratamento da nefropatia diabética nos doentes com DM tipo 2.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Adultos com doença renal crónica (estádio 3 e 4 com albuminúria) associada com diabetes tipo 2.	Finerenona + Melhores cuidados de suporte	Melhores cuidados de suporte

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Finerenona Dose inicial - 10 mg 1x/dia se TFGe ≥ 25 a ≤ 60 mL/min/1,73m ² ; Dose alvo e dose máxima - 20 mg 1x/dia. Utilização em longo prazo.
	Medicamento comparador	Melhores cuidados de suporte.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Mortalidade Global	9	Crítico
Mortalidade Cardiovascular	9	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Progressão para falência renal	8	Crítico
Hospitalização	7	Crítico
Declínio da TFG	6	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de graves	7	Crítico
Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos	8	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo ARTS-DN ⁽¹⁾
- Estudo FIDELIO ⁽²⁾
- Estudo FIGARO ⁽³⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Estudo ARTS-DN ⁽¹⁾
 - Estudo multicêntrico, duplamente cego, aleatorizado, fase IIB, comparador de várias dosagens de finerenona, com placebo também como comparador, sendo um estudo de eficácia e segurança.
 - Este estudo não é útil para a presente avaliação, uma vez que utiliza diferentes dosagens e os outcomes de interesse para a presente avaliação são apenas exploratórios, dado não ter sido desenhado para determinar a eficácia da finerenona a longo prazo.

Estudos incluídos na análise

- Estudo FIDELIO ⁽²⁾

Ensaio de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, paralelo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da finerenona na progressão da doença renal crónica, nos doentes com nefropatia diabética e DM tipo 2.

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão dos estudos incluíam:

- ≥18 anos de idade;
- Mulheres só após teste de gravidez negativo e se aceitarem realizar um método anticoncetivo adequado durante o estudo, ou se estiverem na menopausa;
- Diabetes Mellitus tipo 2;
- Nefropatia diabética baseado num dos seguintes:

- Albuminúria persistentemente elevada definida por uma UACR de 30 mg/g mas <300 mg/g em 2 das 3 amostras de urina matinais e uma TFG $\geq$ 25 mas < 60 mL/min/1.73m² e presença de retinopatia diabética na história clínica;
- Albuminúria persistentemente muito elevada definida por uma UACR de 300 mg/g em 2 das 3 amostras matinais de urina e uma TFG $\geq$ 25 mas < 75 mL/min/1.73m²;
- Tratamento prévio com IECAs e ARAs de acordo com:
 - Pelo menos 4 semanas antes da visita de run-in os indivíduos são tratados com IECA, ARA ou ambos;
 - Iniciando na visita de run-in com IECA ou ARA;
 - Serem tratados há pelo menos 4 semanas antes da visita de screening na dose máxima tolerável (e acima da dose mínima para o medicamento);
- Potássio sérico $\leq$ 4,8 mmol/L na visita de run in e de screening.

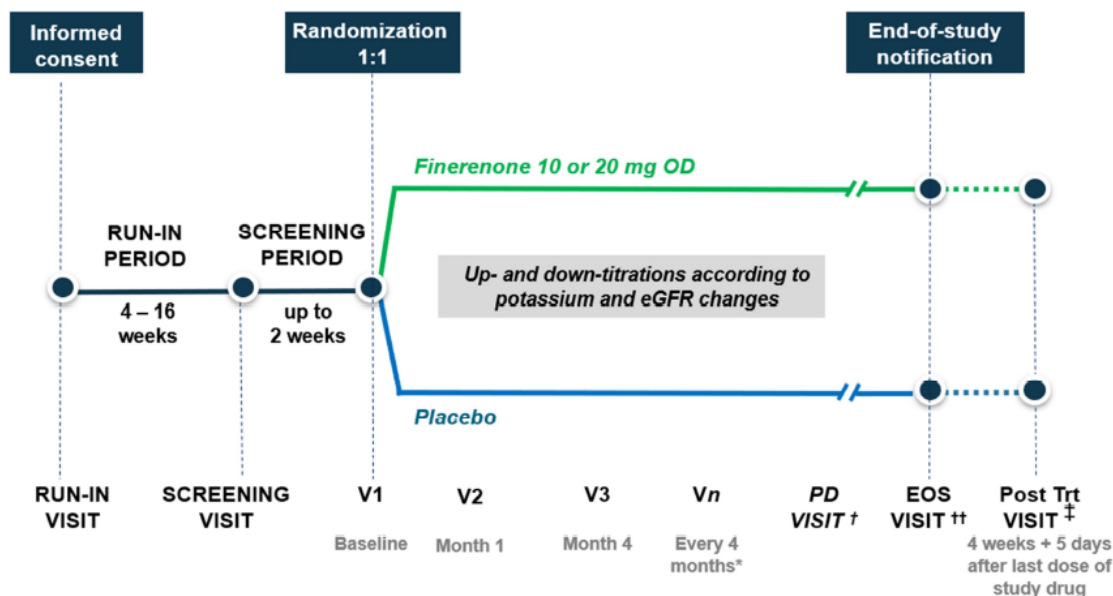
Critérios de Exclusão

Critérios de exclusão:

- Doença renal não diabética significativa, incluindo estenose relevante das artérias renais;
- UACR > 5000 mg/g na visita de run-in;
- HbA1C > 12% na visita de run-in ou screening;
- HTA não controlada (PAS > 170 mmHg ou PAD > 110 mmHg);
- PAS < 90 mmHg na visita de run-in ou screening;
- IC com fração de ejeção reduzida sintomática (classe II a IV) na visita run in;
- AVC, AIT, SCA ou hospitalização por IC nos 30 dias antes da visita de screening;
- Diálise para IR aguda nas 12 semanas antes da visita de run-in;
- Transplantado renal ou com transplante previsto para os próximos 12 meses após a visita de run-in;
- Doença de Addison's;
- Insuficiência hepática classe C de Child-Pugh;
- Uso concomitante de eplerenona, espironolactona, inibidor da renina, diurético poupador de potássio, indutores ou inibidores potentes do CYP3A4;
- Qualquer doença que não permita previsivelmente concluir o estudo.

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados na razão de 1:1, estando o desenho do estudo apresentado na figura 1.



* Scheduled visits continued even if treatment with study drug was discontinued

† PD Visit conducted only after permanent withdrawal from treatment

†† EOS Visit conducted after notification of end-of-study by Bayer

‡‡ Post-treatment Visit for all subjects on study drug treatment at EOS

eGFR = estimated glomerular filtration rate, EOS = end-of-study, OD = once daily, PD = permanent discontinuation, Post Trt = post-treatment, V = visit

Figura 1 – Desenho do estudo.

Outcomes do estudo

O objetivo primário de eficácia do estudo foi o tempo até à primeira ocorrência do outcome composto de início de falência renal, uma diminuição mantida de TFG $\geq 40\%$ do nível basal, durante pelo menos 4 semanas, ou morte renal.

Os objetivos secundários foram:

- Tempo até à primeira ocorrência do outcome composto: morte cardiovascular, EAM não fatal. AVC não fatal ou hospitalização por IC;
- Tempo até à mortalidade de qualquer causa;
- Tempo até à hospitalização de qualquer causa;
- Alteração da UACR desde a baseline até ao 4º mês;

- Tempo até à primeira ocorrência do outcome composto por: início de falência renal, uma diminuição mantida de TFG $\geq$ 57% do nível basal durante pelo menos 4 semanas, ou morte renal.

Os restantes outcomes de eficácia são exploratórios.

Foram ainda avaliados outcomes de segurança.

Análise estatística

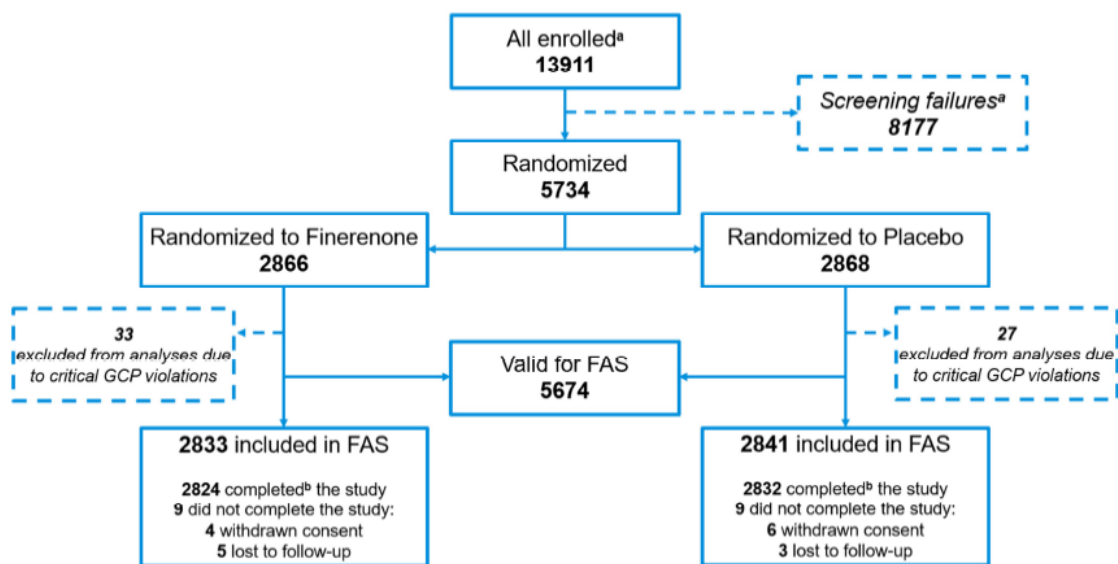
Assumindo uma falha de screening de 50% seria necessário rastrear 9600 indivíduos, para randomizar os 4800 indivíduos que seriam necessários para o estudo. Posteriormente dada a baixa taxa de eventos do estudo, foi aumentado o número de indivíduos para 5800.

O estudo tinha uma duração estimada de 4 anos e seria terminado quando ocorressem 1068 eventos, do evento primário definido para o estudo.

A análise estatística está pré-definida, sendo testado o outcome primário, seguido do secundário principal e os restantes de uma forma sequencial, hierarquicamente. Apenas será testado o seguinte se o anterior for estatisticamente significativo.

Características basais dos doentes do estudo

Foram rastreados 13911 doentes, sendo randomizados 5734 doentes. A Figura 2 mostra o fluxo dos doentes durante o estudo.



a Number of subjects enrolled is the number of subjects who signed informed consent, including subjects who switched from study 17530 to study 16244.

b A subject is considered as having completed the study if there was a contact with the subject after the end-of-study notification or if the subject died. Contact with the subject could be actual visits, phone contacts, or information available from public records, etc.

FAS = full analysis set, GCP = Good Clinical Practice

Figura 2 – Fluxo dos doentes durante o estudo.

Tabela 4 – Características basais dos doentes incluídos no estudo

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Sex:		
Male	1953 (68.9%)	2030 (71.5%)
Female	880 (31.1%)	811 (28.5%)
Race		
WHITE	1777 (62.7%)	1815 (63.9%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	140 (4.9%)	124 (4.4%)
ASIAN	717 (25.3%)	723 (25.4%)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	78 (2.8%)	76 (2.7%)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	11 (0.4%)	7 (0.2%)
NOT REPORTED	9 (0.3%)	10 (0.4%)
MULTIPLE	101 (3.6%)	86 (3.0%)
Ethnicity		
NOT HISPANIC OR LATINO	2376 (83.9%)	2397 (84.4%)
HISPANIC OR LATINO	447 (15.8%)	431 (15.2%)
NOT REPORTED	10 (0.4%)	13 (0.5%)
Region		
Europe	1182 (41.7%)	1176 (41.4%)
North America	467 (16.5%)	477 (16.8%)
Asia	790 (27.9%)	789 (27.8%)
Latin America	295 (10.4%)	298 (10.5%)
Others	99 (3.5%)	101 (3.6%)
Age (years)		
n	2833	2841
Mean (SD)	65.44 (8.94)	65.67 (9.16)
Median	66.00	66.00
Q1, Q3	60.00, 72.00	60.00, 72.00
Age group (years) category		
18 - 44 years	49 (1.7%)	65 (2.3%)
45 - 64 years	1156 (40.8%)	1109 (39.0%)
65 - 74 years	1197 (42.3%)	1203 (42.3%)
≥ 75 years	431 (15.2%)	464 (16.3%)
Baseline BMI (kg/m ²)		
n	2821	2836
Mean (SD)	31.13 (8.03)	31.10 (8.00)
Median	30.40	30.30
Q1, Q3	26.80, 34.30	26.90, 34.50
Baseline BMI (kg/m ²) category		
missing	12 (0.4%)	5 (0.2%)
< 20 kg/m ²	22 (0.8%)	28 (1.0%)
≥ 20 - < 25 kg/m ²	348 (12.3%)	348 (12.2%)
≥ 25 - < 30 kg/m ²	950 (33.5%)	966 (34.0%)
≥ 30 - < 35 kg/m ²	866 (30.6%)	846 (29.8%)
≥ 35 kg/m ²	635 (22.4%)	648 (22.8%)
Baseline waist-hip ratio		
n	2821	2827
Mean (SD)	1.00 (0.11)	1.00 (0.12)
Median	0.99	0.99
Q1, Q3	0.94, 1.05	0.94, 1.05
Smoking History		
NEVER	1375 (48.5%)	1371 (48.3%)
FORMER	1044 (36.9%)	1078 (37.9%)
CURRENT	414 (14.6%)	392 (13.8%)
Alcohol Use, missing	0	1 (<0.1%)
ABSTINENT	1733 (61.2%)	1722 (60.6%)
LIGHT	946 (33.4%)	947 (33.3%)
MODERATE	143 (5.0%)	155 (5.5%)
HEAVY	11 (0.4%)	16 (0.6%)

	Finerenone N=2833 (100%)	Placebo N=2841 (100%)
Baseline serum potassium (mmol/L)		
n	2832	2840
Arithm.Mean (Arithm.SD)	4.37 (0.46)	4.38 (0.46)
Median	4.40	4.40
Q1, Q3	4.10, 4.70	4.10, 4.70
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
≤4.5 mmol/L	1881 (66.4%)	1861 (65.5%)
>4.5 mmol/L	951 (33.6%)	979 (34.5%)
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
<4.8 mmol/L	2302 (81.3%)	2295 (80.8%)
≥4.8 to 5.0 mmol/L	333 (11.8%)	349 (12.3%)
>5.0 mmol/L	197 (7.0%)	196 (6.9%)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)		
n	2830	2839
Arithm.Mean (Arithm.SD)	138.05 (14.32)	138.01 (14.42)
Median	138.33	138.33
Q1, Q3	128.67, 147.67	128.67, 148.33
Baseline systolic blood pressure (mmHg) category		
missing	3 (0.1%)	2 (<0.1%)
<130 mmHg	788 (27.8%)	778 (27.4%)
≥130 - <160 mmHg	1900 (67.1%)	1922 (67.7%)
≥160 mmHg	142 (5.0%)	139 (4.9%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)		
n	2832	2840
Arithm. Mean (Arithm.SD)	44.36 (12.54)	44.32 (12.57)
Median	43.00	43.00
Q1, Q3	34.55, 52.50	34.70, 52.50
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
<25 mL/min/1.73 m ²	66 (2.3%)	69 (2.4%)
25 - <45 mL/min/1.73 m ²	1476 (52.1%)	1505 (53.0%)
45 - <60 mL/min/1.73 m ²	972 (34.3%)	928 (32.7%)
≥60 mL/min/1.73 m ²	318 (11.2%)	338 (11.9%)
Baseline albuminuria (mg/g) category		
missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Normalalbuminuria (UACR <30 mg/g)	11 (0.4%)	12 (0.4%)
High albuminuria (≥30 - <300 mg/g)	350 (12.4%)	335 (11.8%)
Very high albuminuria (≥300 mg/g)	2470 (87.2%)	2493 (87.8%)
Baseline UACR (mg/g)		
n	2831	2840
Geom.Mean (Geom.SD)	798.79 (2.65)	814.73 (2.67)
Median	832.72	867.01
Q1, Q3	441.00, 1628.14	453.11, 1644.58
UACR at baseline (below median and above median in the FAS)		
Missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
≤851.9 mg/g (median in FAS)	1442 (50.9%)	1394 (49.1%)
>851.9 mg/g (median in FAS)	1389 (49.0%)	1446 (50.9%)
Baseline Hemoglobin A1C (%)		
n	2826	2837
Arithm.Mean (Arithm.SD)	7.66 (1.33)	7.69 (1.36)
Median	7.50	7.50
Q1, Q3	6.70, 8.50	6.70, 8.50

	Finerenone N=2833 (100%)	Placebo N=2841 (100%)
Use of the following at baseline:		
ARB	1879 (66.3%)	1846 (65.0%)
ACEI	950 (33.5%)	992 (34.9%)
Beta-blocker	1462 (51.6%)	1506 (53.0%)
Diuretic	1577 (55.7%)	1637 (57.6%)
Statin	2105 (74.3%)	2110 (74.3%)
Anti-diabetic treatment	2747 (97.0%)	2777 (97.7%)
Insulins and analogues	1843 (65.1%)	1794 (63.1%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	764 (27.0%)	758 (26.7%)
GLP-1 agonists	189 (6.7%)	205 (7.2%)
SGLT-2 inhibitors use	124 (4.4%)	135 (4.8%)
Biguanides	1251 (44.2%)	1239 (43.6%)
Sulfonamides	654 (23.1%)	673 (23.7%)
Alpha glucosidase inhibitors	163 (5.8%)	161 (5.7%)
Meglitinides	168 (5.9%)	155 (5.5%)
Thiazolidinediones	124 (4.4%)	105 (3.7%)
Potassium supplement	85 (3.0%)	85 (3.0%)
Potassium lowering agent (including binders)	70 (2.5%)	66 (2.3%)
History of CV disease, present	1303 (46.0%)	1302 (45.8%)
Duration of diabetes (in years)		
n	2827	2836
Arithm. Mean (Arithm. SD)	16.58 (8.77)	16.55 (8.77)
Median	16.12	16.15
Q1, Q3	10.16, 21.22	10.14, 21.32

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, Arithm = arithmetic, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, Geom = geometric, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, n = number of subjects in category, Q = quartile, SD = standard deviation, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Chronic kidney disease ^a	2833 (100.0%)	2841 (100.0%)
Type 2 diabetes mellitus ^a	2832 (>99.9%)	2840 (>99.9%)
Hypertension ^b	2737 (96.6%)	2768 (97.4%)
Diabetic retinopathy ^a	1312 (46.3%)	1351 (47.6%)
Hyperlipidemia ^b	1281 (45.2%)	1280 (45.1%)
Diabetic neuropathy ^c	742 (26.2%)	722 (25.4%)
Peripheral arterial occlusive disease ^a	470 (16.6%)	453 (15.9%)
Ischemic stroke / transient ischemic attack ^c	425 (15.0%)	423 (14.9%)
Coronary artery disease ^a	842 (29.7%)	860 (30.3%)
Myocardial infarction ^a	378 (13.3%)	388 (13.7%)
Ischaemic stroke ^a	329 (11.6%)	360 (12.7%)
Atrial fibrillation and atrial flutter ^c	240 (8.5%)	221 (7.8%)
Myocardial ischemia and angina pectoris ^b	233 (8.2%)	210 (7.4%)
Cardiac failure ^b	195 (6.9%)	241 (8.5%)
Percutaneous coronary intervention ^c	151 (5.3%)	135 (4.8%)
Coronary artery bypass graft ^c	141 (5.0%)	149 (5.2%)
Periodontal disease ^a	104 (3.7%)	128 (4.5%)
Carotid endarterectomy ^a	33 (1.2%)	38 (1.3%)

^a selected MedDRA preferred terms

^b Bayer MedDRA Labeling Groupings

^c Product-specific Bayer MedDRA queries

FAS = full analysis set, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects

As terapêuticas concomitantes também se encontram bem equilibradas em ambos os grupos (Tabela 5).

Tabela 5 – Terapêuticas concomitantes no estudo

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Number (%) of subjects with at least one new non-antidiabetic concomitant medication of interest	2310 (81.5%)	2342 (82.4%)
ACEI	428 (15.1%)	430 (15.1%)
ARB	747 (26.4%)	822 (28.9%)
Beta-blocker	767 (27.1%)	855 (30.1%)
Diuretics	1213 (42.8%)	1290 (45.4%)
Loop diuretics	921 (32.5%)	989 (34.8%)
Thiazide diuretics	296 (10.4%)	324 (11.4%)
Potassium supplements	190 (6.7%)	246 (8.7%)
Potassium lowering agents (including binders)	307 (10.8%)	184 (6.5%)
Alpha blocking agents	808 (28.5%)	881 (31.0%)
Calcium channel blockers	999 (35.3%)	1178 (41.5%)
Centrally acting antihypertensives	197 (7.0%)	254 (8.9%)
CYP3A4 inhibitors		
Strong	163 (5.8%)	150 (5.3%)
Moderate	360 (12.7%)	373 (13.1%)
Weak	1144 (40.4%)	1210 (42.6%)
Unclassified	129 (4.6%)	136 (4.8%)
CYP3A4 inducers		
Strong	33 (1.2%)	34 (1.2%)
Moderate	178 (6.3%)	209 (7.4%)
Weak	192 (6.8%)	206 (7.3%)
Unclassified	130 (4.6%)	122 (4.3%)
Oral anticoagulants	218 (7.7%)	223 (7.8%)
Acetylsalicylic acid and its salts	448 (15.8%)	482 (17.0%)
Statins	833 (29.4%)	862 (30.3%)
Erythropoietin stimulating agents	177 (6.2%)	210 (7.4%)
NSAIDs (excluding acetylsalicylic acid)	719 (25.4%)	759 (26.7%)
ARNIs	8 (0.3%)	13 (0.5%)
Potassium-sparing diuretics	141 (5.0%)	172 (6.1%)
Platelet aggregation inhibitors (excluding heparin)	670 (23.6%)	693 (24.4%)
Number (%) of subjects with at least one new anti-diabetic medication of interest	1792 (63.3%)	1841 (64.8%)
Insulins and analogues	1335 (47.1%)	1384 (48.7%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	472 (16.7%)	474 (16.7%)
GLP-1 agonists	260 (9.2%)	264 (9.3%)
SGLT-2 inhibitors	186 (6.6%)	216 (7.6%)
Biguanides	516 (18.2%)	495 (17.4%)
Sulfonylureas	301 (10.6%)	334 (11.8%)
Alpha glucosidase inhibitors	119 (4.2%)	116 (4.1%)
Meglitinides	128 (4.5%)	143 (5.0%)
Thiazolidinediones	80 (2.8%)	82 (2.9%)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNIs = angiotensin receptor neprilysin inhibitors, FAS = full analysis set, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

Resultados de eficácia

No outcome primário do estudo, o outcome renal composto de início de falência renal, diminuição mantida da TFG 40% relativamente ao basal ou morte renal, a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,83 (IC 95% 0,73 a 0,93), $p=0,0014$ (Tabela 6).

A tabela 7 mostra os resultados do outcome primário e dos seus componentes.

Tabela 6 – Resultados dos outcomes de eficácia do estudo FIDELIO

	Comparison of Finerenone vs placebo		Prespecified local significance level ^a	Statistical significance achieved	
	Treatment effect	p-value			
Primary efficacy endpoint:					
Renal composite endpoint of onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death	HR (95% CI)	0.825 (0.732; 0.928)	0.0014	0.03282695	Yes
Key secondary efficacy endpoint:					
CV composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure	HR (95% CI)	0.860 (0.747; 0.989)	0.0339	0.04967388	Yes
Other secondary efficacy endpoints					
All-cause mortality	HR (95% CI)	0.895 (0.746; 1.075)	0.2348	0.04967388	No
All-cause hospitalization	HR (95% CI)	0.946 (0.876; 1.022)	0.1623	Not applicable	-
Change in UACR from baseline to Month 4	Ratio of LS- means (95% CI)	0.688 (0.662; 0.715)	<0.0001	Not applicable	-
Secondary renal composite endpoint of onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death	HR (95% CI)	0.763 (0.648; 0.900)	0.0012	Not applicable	-

p-value: For the endpoint "Change in UACR from baseline to Month 4", the p-value from ANCOVA F-test is presented. For all other endpoints, the two-sided p-value from logrank test is presented.

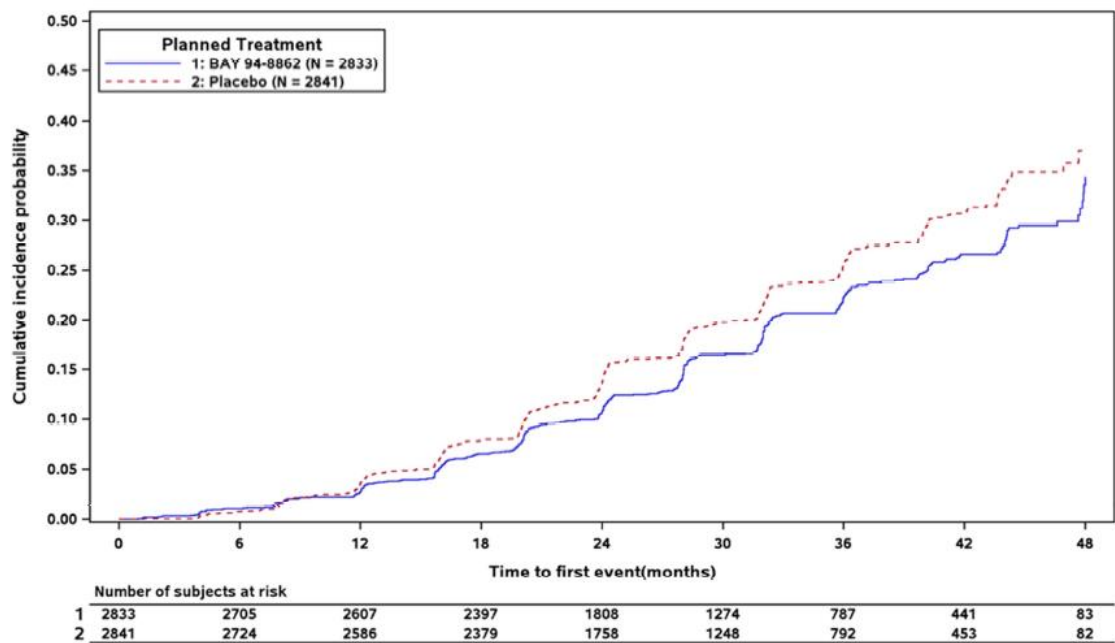
a The primary renal composite endpoint achieved statistical significance at a two-sided logrank p value ≤ 0.03282695 , the secondary CV endpoint was tested at the two-sided 0.04967388 level.

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio, LS = least squares, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio

Tabela 7 – Resultados do outcome primário composto do estudo e seus componentes

	Finerenone N = 2833 n (%)	Placebo N = 2841 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Number of subjects with a renal composite endpoint	504 (17.8%)	600 (21.1%)	7.59 (6.94;8.27)	9.08 (8.37;9.82)	0.825 [0.732; 0.928]	0.0014
Components:						
Kidney failure	208 (7.3%)	235 (8.3%)	2.99 (2.60;3.41)	3.39 (2.97;3.83)	0.869 [0.721; 1.048]	0.1409
ESRD	119 (4.2%)	139 (4.9%)	1.60 (1.33;1.90)	1.87 (1.57;2.20)	0.858 [0.672; 1.096]	0.2191
Sustained decrease in eGFR to <15 mL/min	167 (5.9%)	199 (7.0%)	2.40 (2.05;2.78)	2.87 (2.48;3.28)	0.824 [0.671; 1.013]	0.0646
Sustained decrease in eGFR $\geq 40\%$ (relative to baseline)	479 (16.9%)	577 (20.3%)	7.21 (6.58;7.87)	8.73 (8.03;9.46)	0.815 [0.722; 0.920]	0.0009
Renal death	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	-	-	-	-

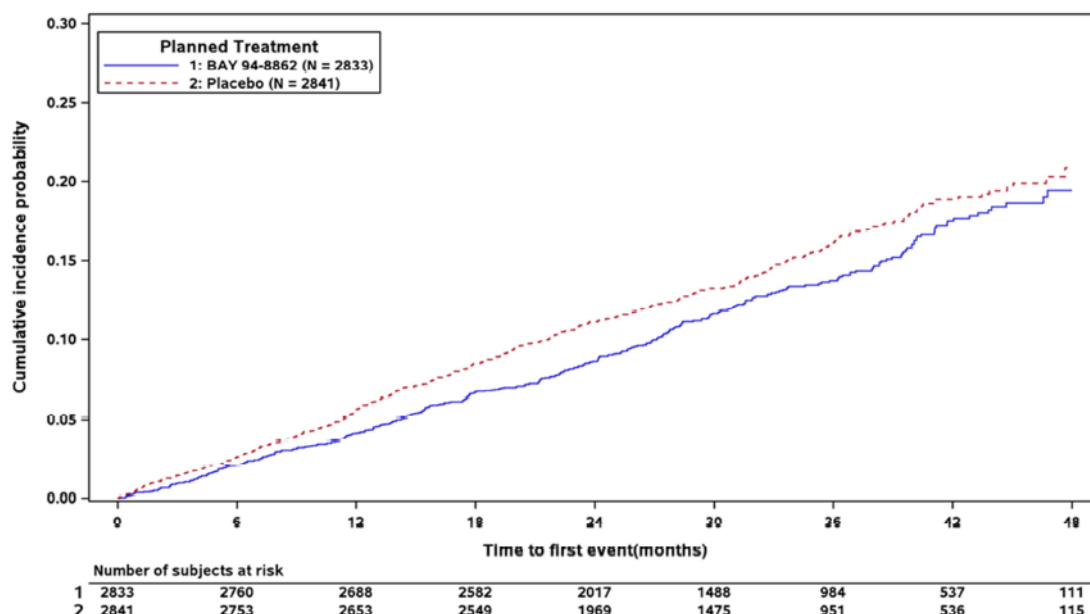
A figura 3 mostra o outcome primário do estudo ao longo do tempo, sendo evidenciada a separação das curvas, de forma favorável à finerenona.



eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, renal composite endpoint = kidney failure, sustained decrease of eGFR $\geq 40\%$ from baseline over at least 4 weeks, or renal death, N = number of subjects

Figura 3 – Outcome primário ao longo do estudo FIDELIO

No outcome secundário composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, a finerenona apresentou resultados significativamente superiores ao placebo, com um HR 0,86 (IC 95% 0,75 a 0,99), $p=0,0339$ (Tabela 6) (Figura 4).



CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, N = number of subjects

Figura 4 – Outcome cardiovascular composto ao longo do estudo FIDELIO

A tabela 8 mostra os resultados do outcome secundário cardiovascular e dos seus componentes.

Tabela 8 – Resultados do outcome secundário cardiovascular e dos seus componentes

	Finerenone N = 2833 n (%)	Placebo N = 2841 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
CV composite	367 (13.0%)	420 (14.8%)	5.11 (4.60;5.64)	5.92 (5.37;6.50)	0.860 [0.747; 0.989]	0.0339
Components:						
CV death	128 (4.5%)	150 (5.3%)	1.69 (1.41;2.00)	1.99 (1.68;2.32)	0.855 [0.675; 1.083]	0.1927
Non-fatal MI	70 (2.5%)	87 (3.1%)	0.94 (0.73;1.17)	1.17 (0.94;1.43)	0.796 [0.581; 1.090]	0.1540
Non-fatal stroke	90 (3.2%)	87 (3.1%)	1.21 (0.97;1.47)	1.18 (0.94;1.44)	1.027 [0.765; 1.380]	0.8579
Hospitalization due to heart failure	139 (4.9%)	162 (5.7%)	1.89 (1.59;2.21)	2.21 (1.89;2.57)	0.857 [0.683; 1.076]	0.1821

O outcome definido hierarquicamente como o seguinte a ser avaliado, a mortalidade de qualquer causa, não atingiu significado estatístico, apresentando um HR de 0,90 (IC 95% 0,75 a 1,08), p=0,2348.

Tendo em conta a metodologia estatística definida, os outcomes seguintes são apenas exploratórios, não apresentando validade estatística.

Resultados de segurança

A taxa de eventos adversos foi de 89,8% no grupo da finerenona e 89,5% no grupo placebo, sendo relacionados com o tratamento 22,9% dos eventos com a finerenona e 15,9% dos eventos do grupo placebo (Tabela 9).

Tabela 9 – Tabela resumo dos eventos adversos

	Finerenone	Placebo
Number (%) of subjects with	N = 2827 (100%)	N = 2831 (100%)
Any AE ^a	2540 (89.8%)	2535 (89.5%)
Any AE related to procedures required by protocol	63 (2.2%)	66 (2.3%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	233 (8.2%)	188 (6.6%)
Any serious AE	1113 (39.4%)	1148 (40.6%)
Any AE with outcome death ^d	89 (3.1%)	105 (3.7%)
Any TEAE	2468 (87.3%)	2478 (87.5%)
Any study drug-related TEAE	646 (22.9%)	449 (15.9%)
Any TEAE related to procedures required by protocol	52 (1.8%)	54 (1.9%)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	207 (7.3%)	168 (5.9%)
Any serious TEAE	902 (31.9%)	971 (34.3%)
Any study drug-related serious TEAE	48 (1.7%)	34 (1.2%)
Any serious TEAE related to procedures required by protocol	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug	75 (2.7%)	78 (2.8%)
Any TEAE with outcome death ^d	31 (1.1%)	51 (1.8%)
Any pre-randomization ^b AE	9 (0.3%)	8 (0.3%)
Any AE related to procedures required by protocol	7 (0.2%)	7 (0.2%)
Any serious AE	1 (<0.1%)	0
Any AE with outcome death ^d	0	0
Any post-treatment ^c AEs	919 (32.5%)	851 (30.1%)
Any AE related to procedures required by protocol	5 (0.2%)	5 (0.2%)
Any serious AE	404 (14.3%)	415 (14.7%)
Any AE with outcome death ^d	58 (2.1%)	54 (1.9%)

a) The category contains any AEs that were reported during the trial, including those that potentially occurred between randomization and first study drug intake for subjects who did not take their first dose at the date of randomization (see Section 7.6.5.1)

b) These refer to subjects with events related to study procedure recorded prior to study drug assignment (at randomization).

c) These refer to subjects with events recorded more than 3 days after stop of study drug intake

d) Excluding outcome events

AE=adverse event, N = number of subjects, SAF=safety analysis set, TEAE=treatment-emergent AE

Apresentaram eventos adversos graves 31,9% dos doentes no grupo da finerenona e 34,3% no grupo placebo. Sendo relacionados com o tratamento 1,7% no grupo da finerenona e 1,2% no grupo placebo.

Descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos 8,2% dos doentes do grupo da finerenona e 6,6% do grupo placebo.

A tabela 10 mostra os eventos adversos mais comuns no estudo.

Tabela 10 – Eventos adversos mais comuns do estudo

PT MedDRA version 23.0	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Hyperkalaemia	446 (15.8%)	221 (7.8%)
Nasopharyngitis	241 (8.5%)	250 (8.8%)
Hypertension	212 (7.5%)	273 (9.6%)
Anaemia	209 (7.4%)	191 (6.7%)
Oedema peripheral	186 (6.6%)	304 (10.7%)
Diarrhoea	184 (6.5%)	189 (6.7%)
Upper respiratory tract infection	181 (6.4%)	189 (6.7%)
Glomerular filtration rate decreased	179 (6.3%)	133 (4.7%)
Urinary tract infection	179 (6.3%)	192 (6.8%)
Back pain	175 (6.2%)	175 (6.2%)
Hypoglycaemia	151 (5.3%)	194 (6.9%)
Dizziness	146 (5.2%)	153 (5.4%)
Arthralgia	142 (5.0%)	149 (5.3%)
Bronchitis	134 (4.7%)	151 (5.3%)
Constipation	131 (4.6%)	163 (5.8%)
Pneumonia	128 (4.5%)	181 (6.4%)

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

- **Estudo FIGARO-DKD** ⁽³⁾

Ensaio de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, paralelo, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da finerenona nos outcomes cardiovasculares, nos doentes com nefropatia diabética e DM tipo 2.

CrITÉRIOS de Inclusão

Os critérios de inclusão dos estudos incluíam:

- ≥18 anos de idade;
- Mulheres só após teste de gravidez negativo e se aceitarem realizar um método anticoncetivo adequado durante o estudo, ou se estiverem na menopausa;
- Diabetes Mellitus tipo 2;
- Nefropatia diabética baseado num dos seguintes:
 - Albuminúria persistentemente elevada definida por uma UACR de 30 mg/g mas <300 mg/g em 2 das 3 amostra de urina matinais e uma TFG ≥ 25 mas < 60 mL/min/1.73m² e presença de retinopatia diabética na história clínica;
 - Albuminúria persistentemente muito elevada definida por uma UACR de 300 mg/g em 2 das 3 amostras matinais de urina e uma TFG ≥ 25 mas < 75 mL/min/1.73m²;

- Tratamento prévio com IECAs e ARAs de acordo com:
 - Pelo menos 4 semanas antes da visita de run-in os indivíduos são tratados com IECA, ARA ou ambos;
 - Iniciando na visita de run-in com IECA ou ARA;
 - Serem tratados há pelo menos 4 semanas antes da visita de screening na dose máxima tolerável (e acima da dose mínima para o medicamento);
- Potássio sérico $\leq 4,8$ mmol/L na visita de run in e de screening.

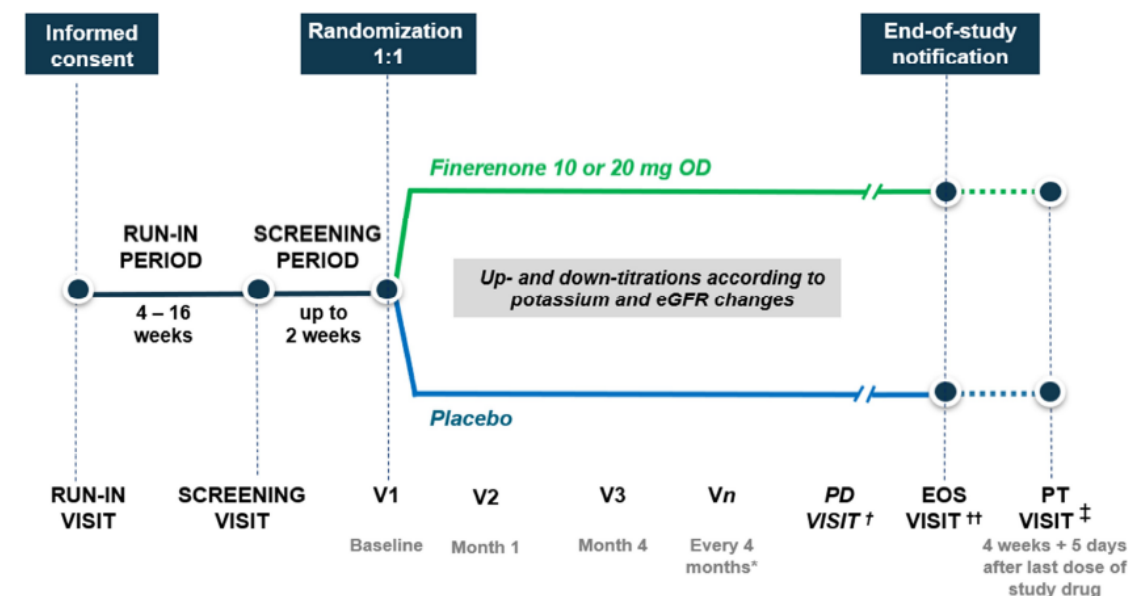
Crítérios de Exclusão

Crítérios de exclusão:

- Doença renal não diabética significativa, incluindo estenose relevante das artérias renais;
- UACR > 5000 mg/g na visita de run-in;
- HbA1C > 12% na visita de run-in ou screening;
- HTA não controlada (PAS > 170 mmHg ou PAD > 110 mmHg);
- PAS < 90 mmHg na visita de run-in ou screening;
- IC com fração de ejeção reduzida sintomática (classe II a IV) na visita run in;
- AVC, AIT, SCA ou hospitalização por IC nos 30 dias antes da visita de screening;
- Diálise para IR aguda nas 12 semanas antes da visita de run-in;
- Transplantado renal ou com transplante previsto para os próximos 12 meses após a visita de run-in;
- Doença de Addison's;
- Insuficiência hepática classe C de Child-Pugh;
- Uso concomitante de eplerenona, espironolactona, inibidor da renina, diurético poupador de potássio, indutores ou inibidores potentes do CYP3A4;
- Qualquer doença que não permita previsivelmente concluir o estudo.

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados na razão de 1:1, estando o desenho do estudo apresentado na figura 5.



Scheduled visits continued even if treatment with study drug was discontinued

† PD Visit conducted only after permanent withdrawal from treatment

†† EOS Visit conducted after notification of end of study by Sponsor

‡ PT Visit for all subjects on study drug treatment at EOS

eGFR = estimated glomerular filtration rate, EOS = end-of-study, OD = once daily, PD = permanent discontinuation, PT = post-treatment, V = visit

Figura 5 – Desenho do estudo.

Outcomes do estudo

O objetivo primário de eficácia do estudo foi o tempo até à primeira ocorrência do outcome composto: morte cardiovascular, EAM não fatal. AVC não fatal ou hospitalização por IC.

Os objetivos secundários foram:

- Tempo até à primeira ocorrência do outcome composto de início de falência renal, uma diminuição mantida de TFG $\geq 40\%$ do nível basal, durante pelo menos 4 semanas, ou morte renal;
- Tempo até à hospitalização de qualquer causa;
- Tempo até à mortalidade de qualquer causa;
- Alteração da UACR desde a baseline até ao 4º mês;
- Tempo até à primeira ocorrência do outcome composto por: início de falência renal, uma diminuição mantida de TFG $\geq 57\%$ do nível basal durante pelo menos 4 semanas, ou morte renal.

Os restantes outcomes de eficácia são exploratórios.

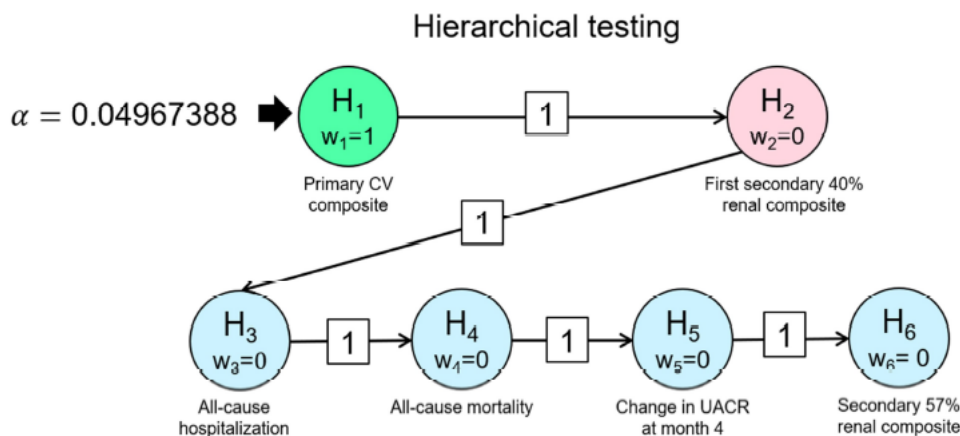
Foram ainda avaliados outcomes de segurança.

Análise estatística

Assumindo uma falha de screening de 50% seria necessário rastrear 12800 indivíduos, para randomizar os 6400 indivíduos que seriam necessários para o estudo. Posteriormente dada a baixa taxa de eventos do estudo, foi aumentado o número de indivíduos para 7400.

O estudo tinha uma duração estimada de 4 anos a 4,5 anos, sendo definido que o estudo era terminado quando ocorressem 976 eventos do outcome primário.

A análise estatística está pré-definida, sendo testado o outcome primário, seguido do secundário principal e os restantes de uma forma sequencial, hierarquicamente. Apenas será testado o seguinte se o anterior for estatisticamente significativo (Figura 6).



CV = Cardiovascular, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio

H_x refers to the null hypothesis of no treatment effect for each endpoint, and w_x denotes the weight allocated to the test of H_x which in case of rejection is passed on to the next test as indicated by the arrows.

Figura 6 – Hierarquização da análise estatística

Características basais dos doentes do estudo

Foram rastreados 19381 doentes, sendo randomizados 7437 doentes. A Figura 7 mostra o fluxo dos doentes durante o estudo.

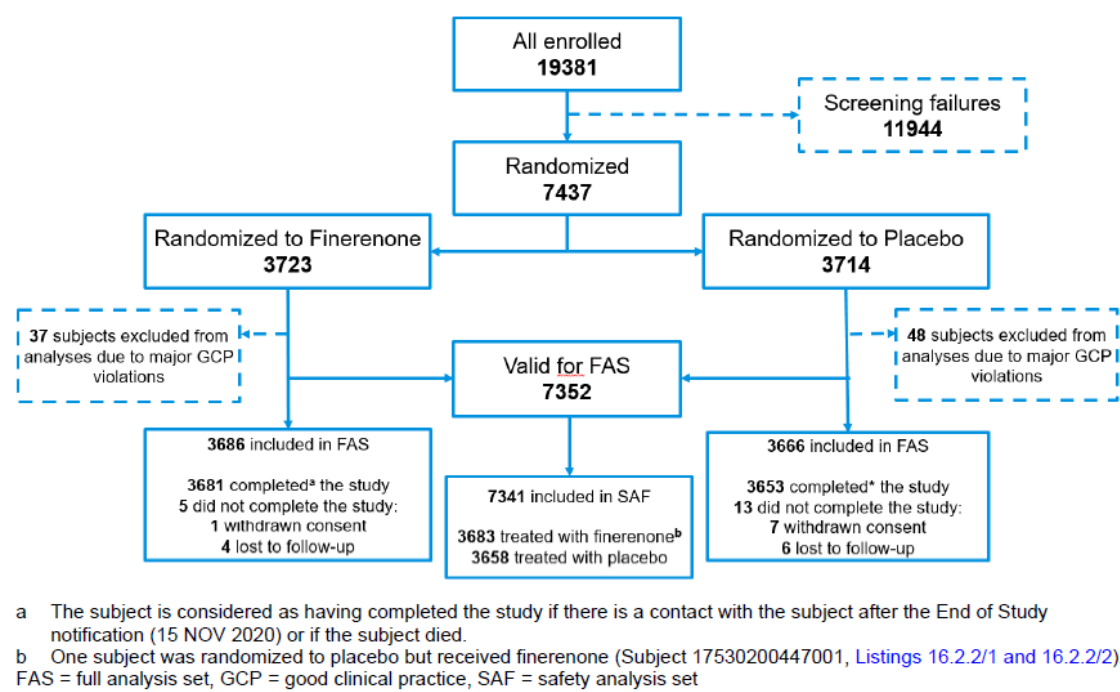


Figura 7 – Fluxo dos doentes durante o estudo.

A tabela 11 mostra as características basais dos doentes incluídos no estudo. As características estão bem equilibradas entre o grupo da finerenona e o placebo, não existindo desta forma enviesamentos espectáveis relativos às características dos doentes incluídos em cada um dos grupos.

Tabela 11 – Características basais dos doentes incluídos no estudo

	Finerenone N=3686 (100%)	Placebo N=3666 (100%)
Sex:		
Male	2528 (68.6%)	2577 (70.3%)
Female	1158 (31.4%)	1089 (29.7%)
Race		
WHITE	2672 (72.5%)	2605 (71.1%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	113 (3.1%)	145 (4.0%)
ASIAN	715 (19.4%)	739 (20.2%)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	73 (2.0%)	70 (1.9%)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	17 (0.5%)	14 (0.4%)
NOT REPORTED	9 (0.2%)	7 (0.2%)
MULTIPLE	87 (2.4%)	86 (2.3%)
Ethnicity		
NOT HISPANIC OR LATINO	3058 (83.0%)	3057 (83.4%)
HISPANIC OR LATINO	618 (16.8%)	603 (16.4%)
NOT REPORTED	10 (0.3%)	6 (0.2%)
Region		
Europe	1754 (47.6%)	1750 (47.7%)
North America	559 (15.2%)	548 (14.9%)
Asia	810 (22.0%)	815 (22.2%)
Latin America	424 (11.5%)	417 (11.4%)
Others	139 (3.8%)	136 (3.7%)
Age (years)		
n	3686	3666
Mean (SD)	64.13 (9.67)	64.13 (10.00)
Median	65.00	65.00
Q1, Q3	58.00, 71.00	58.00, 71.00
Age group (years) category		
18 - 44 years	127 (3.4%)	123 (3.4%)
45 - 64 years	1626 (44.1%)	1634 (44.6%)
65 - 74 years	1438 (39.0%)	1383 (37.7%)
≥ 75 years	495 (13.4%)	526 (14.3%)
Baseline BMI (kg/m ²)		
n	3675	3659
Mean (SD)	31.46 (6.04)	31.40 (5.93)
Median	30.70	30.60
Q1, Q3	27.30, 34.70	27.10, 34.80
Baseline BMI (kg/m ²) category, missing	11 (0.3%)	7 (0.2%)
< 20 kg/m ²	26 (0.7%)	26 (0.7%)
≥ 20 - < 25 kg/m ²	400 (10.9%)	406 (11.1%)
≥ 25 - < 30 kg/m ²	1202 (32.6%)	1217 (33.2%)
≥ 30 - < 35 kg/m ²	1160 (31.5%)	1130 (30.8%)
≥ 35 kg/m ²	887 (24.1%)	880 (24.0%)
Baseline waist-hip ratio		
n	3668	3652
Mean (SD)	1.00 (0.11)	1.00 (0.11)
Median	0.99	0.99
Q1, Q3	0.94, 1.05	0.94, 1.04
Smoking History		
Never	1760 (47.7%)	1684 (45.9%)
Former	1275 (34.6%)	1346 (36.7%)
Current	651 (17.7%)	636 (17.3%)
Alcohol Use, missing	3 (<0.1%)	0
Abstinent	2197 (59.6%)	2134 (58.2%)
Light	1253 (34.0%)	1278 (34.9%)
Moderate	216 (5.8%)	239 (6.5%)
Heavy	17 (0.5%)	15 (0.4%)

	Finerenone N=3686 (100%)	Placebo N=3666 (100%)
Baseline serum potassium (mmol/L)		
n	3686	3664
Arithm. Mean (Arithm. SD)	4.33 (0.43)	4.33 (0.43)
Median	4.30	4.30
Q1, Q3	4.10, 4.60	4.10, 4.60
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	0	2 (<0.1%)
≤4.5 mmol/L	2643 (71.7%)	2612 (71.2%)
>4.5 mmol/L	1043 (28.3%)	1052 (28.7%)
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	0	2 (<0.1%)
≤4.8 mmol/L	3295 (89.4%)	3288 (89.7%)
>4.8 to 5.0 mmol/L	223 (6.0%)	204 (5.6%)
>5.0 mmol/L	168 (4.6%)	172 (4.7%)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)		
n	3686	3666
Arithm. Mean (Arithm. SD)	135.81 (13.96)	135.70 (14.06)
Median	135.67	136.00
Q1, Q3	126.67, 145.33	126.33, 145.67
Baseline systolic blood pressure (mmHg) category		
<130 mmHg	1187 (32.2%)	1197 (32.7%)
≥130 - <160 mmHg	2392 (64.9%)	2355 (64.2%)
≥160 mmHg	107 (2.9%)	114 (3.1%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)		
n	3686	3665
Arithm. Mean (Arithm. SD)	67.62 (21.65)	67.99 (21.74)
Median	67.35	67.80
Q1, Q3	50.40, 84.60	51.00, 84.60
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²) category		
Missing	0	1 (<0.1%)
<25 mL/min/1.73 m ²	15 (0.4%)	12 (0.3%)
25 - <45 mL/min/1.73 m ²	641 (17.4%)	610 (16.6%)
45 - <60 mL/min/1.73 m ²	745 (20.2%)	789 (21.5%)
≥60 mL/min/1.73 m ²	2285 (62.0%)	2254 (61.5%)
Baseline albuminuria (mg/g) category		
missing	0	2 (<0.1%)
Normal albuminuria (UACR <30 mg/g)	109 (3.0%)	98 (2.7%)
High albuminuria (≥30 - <300 mg/g)	1726 (46.8%)	1688 (46.0%)
Very high albuminuria (≥300 mg/g)	1851 (50.2%)	1878 (51.2%)
Baseline UACR (mg/g)		
n	3686	3664
Geom. Mean (Geom. SD)	284.33 (3.58)	288.87 (3.53)
Median	302.36	315.06
Q1, Q3	105.47, 749.05	111.24, 731.01
UACR at baseline (below median and above median in the FAS)		
Missing	0	2 (<0.1%)
≤308.2mg/g (median in FAS)	1861 (50.5%)	1814 (49.5%)
>308.2mg/g (median in FAS)	1825 (49.5%)	1850 (50.5%)
Baseline Hemoglobin A1c (%)		
n	3681	3660
Arithm. Mean (Arithm. SD)	7.74 (1.39)	7.69 (1.35)
Median	7.50	7.50
Q1, Q3	6.70, 8.60	6.70, 8.50

As terapêuticas concomitantes também se encontram bem equilibradas em ambos os grupos (Tabela 12).

Tabela 12 – Terapêuticas concomitantes no estudo

	Finerenone N=3686 (100%)	Placebo N=3666 (100%)
Use of the following at baseline:		
ARB	2108 (57.2%)	2104 (57.4%)
ACEI	1576 (42.8%)	1561 (42.6%)
Beta-blocker	1774 (48.1%)	1762 (48.1%)
Diuretic	1748 (47.4%)	1748 (47.7%)
Statin	2552 (69.2%)	2632 (71.8%)
Anti-diabetic treatment	3607 (97.9%)	3589 (97.9%)
Insulins and analogues	2023 (54.9%)	1970 (53.7%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	896 (24.3%)	860 (23.5%)
GLP-1 agonists	308 (8.4%)	242 (6.6%)
SGLT-2 inhibitors use	314 (8.5%)	304 (8.3%)
Biguanides	2561 (69.5%)	2506 (68.4%)
Sulfonamides	1037 (28.1%)	1025 (28.0%)
Alpha glucosidase inhibitors	160 (4.3%)	172 (4.7%)
Meglitinides	105 (2.8%)	103 (2.8%)
Thiazolidinediones	144 (3.9%)	144 (3.9%)
Potassium supplement	111 (3.0%)	104 (2.8%)
Potassium lowering agent (including binders)	24 (0.7%)	22 (0.6%)
History of CV disease, present	1676 (45.5%)	1654 (45.1%)
Duration of diabetes (in years)		
n	3682	3663
Arithm. Mean (Arithm. SD)	14.53 (8.60)	14.44 (8.44)
Median	13.18	13.90
Q1, Q3	8.14, 20.11	8.15, 19.27

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, Arithm = arithmetic, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, Geom = geometric, GLP-1 = glucagon-like peptide-1, N = number of subjects, n = number of subjects in category, Q = quartile, SD = standard deviation, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Resultados de eficácia

No outcome primário do estudo, o outcome cardiovascular composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,87 (IC 95% 0,76 a 0,98), $p=0,026$ (Tabela 13).

A tabela 14 mostra os resultados do outcome primário e dos seus componentes.

Tabela 13 – Resultados dos outcomes de eficácia do estudo FIGARO

	Comparison of Finerenone vs placebo		p-value	Pre-specified local significance level ^a	Statistical significance achieved
	Treatment effect				
Primary efficacy endpoint:					
CV composite endpoint of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure	HR (95% CI)	0.87 (0.76; 0.98)	0.0264	0.04967388	Yes
First secondary efficacy endpoint:					
40% renal composite endpoint (onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥40% from baseline over at least 4 weeks, or renal death)	HR (95% CI)	0.87 (0.76; 1.01)	0.0689	0.04967388	No
Other secondary efficacy endpoints					
All-cause hospitalization	HR (95% CI)	0.97 (0.90;1.04)	0.3558	Not applicable	-
All-cause mortality	HR (95% CI)	0.89 (0.77;1.04)	0.1337	Not applicable	-
Change in UACR from baseline to Month 4	Ratio of LS- means (95% CI)	0.676 (0.650;0.704]	<0.0001	Not applicable	-
57% renal composite endpoint (onset of kidney failure, sustained decrease of eGFR ≥57% from baseline over at least 4 weeks, or renal death)	HR (95% CI)	0.77 (0.60;0.99)	0.0406	Not applicable	-

p-value: For the endpoint “Change in UACR from baseline to Month 4”, the p-value from ANCOVA F-test is presented. For all other endpoints, the two-sided p-value from logrank test is presented.

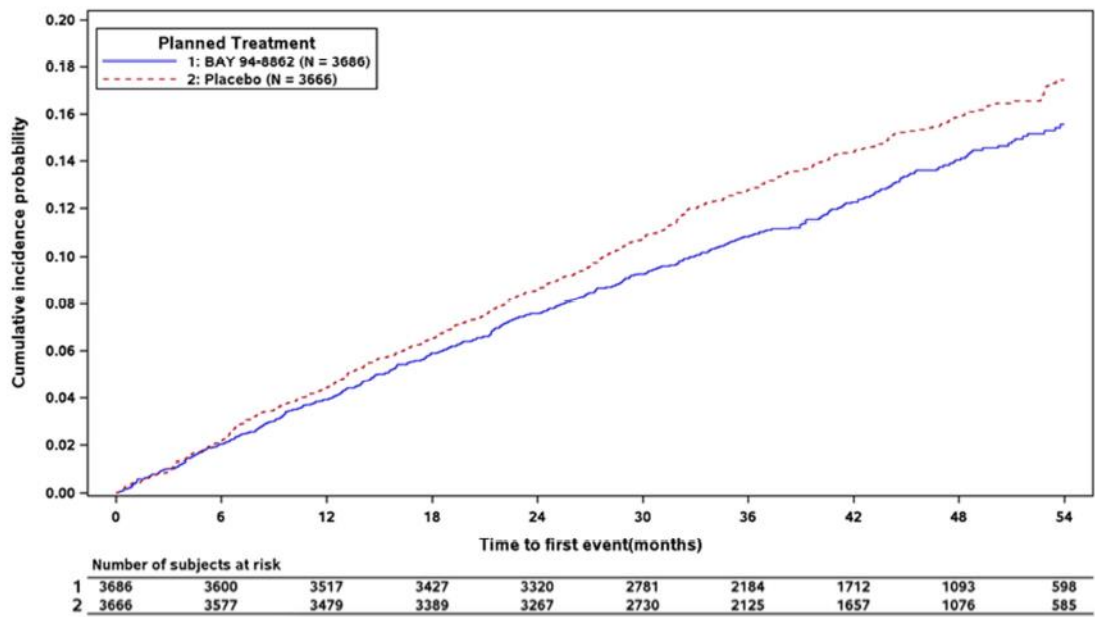
a A hierarchical testing procedure was used for the primary and secondary efficacy variables with each variable being tested at the adjusted two-sided significance level of 0.04967388.

ANCOVA = analysis of covariance, CI = confidence interval, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio, LS = least squares, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio

Tabela 14 – Resultados do outcome primário composto do estudo e seus componentes

	Finerenone N = 3686 n (%)	Placebo N = 3666 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
CV composite	458 (12.4%)	519 (14.2%)	3.87 (3.52;4.23)	4.45 (4.08;4.84)	0.87 [0.76; 0.98]	0.0264
Components:						
CV death	194 (5.3%)	214 (5.8%)	1.56 (1.35; 1.79)	1.74 (1.52;1.98)	0.90 [0.74; 1.09]	0.2742
Non-fatal MI	103 (2.8%)	102 (2.8%)	0.85 (0.69; 1.02)	0.85 (0.69;1.02)	0.99 [0.76; 1.31]	0.9628
Non-fatal stroke	108 (2.9%)	111 (3.0%)	0.89 (0.73; 1.06)	0.92 (0.76;1.10)	0.97 [0.74; 1.26]	0.7932
Hospitalization due to heart failure	117 (3.2%)	163 (4.4%)	0.96 (0.80; 1.14)	1.36 (1.16;1.57)	0.71 [0.56; 0.90]	0.0043

A figura 8 mostra o outcome primário do estudo ao longo do tempo, sendo evidenciada a separação das curvas, de forma favorável à finerenona.



CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, N = number of subjects

Figura 8 – Outcome primário ao longo do estudo FIGARO

No outcome secundário composto de início de falência renal, diminuição mantida da TFG 40% relativamente ao basal ou morte renal, a finerenona não apresentou uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao placebo, com um HR 0,87 (IC 95% 0,76 a 1,01), p=0,0689 (Tabela 13).

Tendo em conta a metodologia estatística definida, os outcomes seguintes são apenas exploratórios, não apresentando validade estatística.

Resultados de segurança

A taxa de eventos adversos foi de 87.2% no grupo da finerenona e 87.0% no grupo placebo, sendo relacionados com o tratamento 15.2% dos eventos com a finerenona e 11.3% dos eventos do grupo placebo (Tabela 15).

Tabela 15 – Tabela resumo dos eventos adversos

Number (%) of subjects with	Finerenone N = 3683 (100%)	Placebo N = 3658 (100%)
Any AE^a	3210 (87.2%)	3182 (87.0%)
Any AE related to procedures required by protocol	78 (2.1%)	45 (1.2%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	227 (6.2%)	210 (5.7%)
Any serious AE	1353 (36.7%)	1405 (38.4%)
Any AE with outcome death	157 (4.3%)	186 (5.1%)
Any TEAE	3134 (85.1%)	3129 (85.5%)
Any study drug-related TEAE	560 (15.2%)	413 (11.3%)
Any TEAE related to procedures required by protocol	69 (1.9%)	35 (1.0%)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	207 (5.6%)	183 (5.0%)
Any serious TEAE	1158 (31.4%)	1215 (33.2%)
Any study drug-related SAE	35 (1.0%)	27 (0.7%)
Any SAE related to procedures required by protocol	3 (<0.1%)	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	70 (1.9%)	76 (2.1%)
Any SAE with outcome death	79 (2.1%)	100 (2.7%)
Any pre-randomization^b AE	7 (0.2%)	10 (0.3%)
Any AE related to procedures required by protocol	7 (0.2%)	8 (0.2%)
Any serious AE	0	0
Any post-treatment^c AEs	960 (26.1%)	918 (25.1%)
Any study drug-related AE	23 (0.6%)	17 (0.5%)
Any AE related to procedures required by protocol	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
Any serious AE	419 (11.4%)	434 (11.9%)
Any AE with outcome death	78 (2.1%)	86 (2.4%)

Apresentaram eventos adversos graves 31,4% dos doentes no grupo da finerenona e 33.2% no grupo placebo. Sendo relacionados com o tratamento 1,0% no grupo da finerenona e 0,7% no grupo placebo.

Descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos 6,2% dos doentes do grupo da finerenona e 5,7% do grupo placebo.

A tabela 16 mostra os eventos adversos mais comuns no estudo.

Tabela 16 – Eventos adversos mais comuns do estudo

PT MedDRA version 23.1	Finerenone N=3683 (100%)	Placebo N=3658 (100%)
Hyperkalaemia	335 (9.1%)	161 (4.4%)
Nasopharyngitis	318 (8.6%)	327 (8.9%)
Arthralgia	300 (8.1%)	262 (7.2%)
Back pain	261 (7.1%)	253 (6.9%)
Urinary tract infection	252 (6.8%)	240 (6.6%)
Diarrhoea	239 (6.5%)	222 (6.1%)
Upper respiratory tract infection	226 (6.1%)	205 (5.6%)
Anaemia	216 (5.9%)	206 (5.6%)
Hypertension	207 (5.6%)	308 (8.4%)
Oedema peripheral	198 (5.4%)	280 (7.7%)
Dizziness	195 (5.3%)	169 (4.6%)
Bronchitis	194 (5.3%)	181 (4.9%)
Hypoglycaemia	189 (5.1%)	181 (4.9%)
Constipation	186 (5.1%)	171 (4.7%)
Pneumonia	143 (3.9%)	206 (5.6%)

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Mortalidade Global

No estudo FIDELIO o *outcome* mortalidade de qualquer causa, não atingiu significado estatístico, apresentando um HR de 0,90 (IC 95% 0,75 a 1,08), $p=0,2348$.

No estudo FIGARO pela hierarquização definida o *outcome* avaliado não apresenta valor estatístico, sendo meramente exploratório

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado da finerenona no *outcome* mortalidade global com a finerenona.

Mortalidade Cardiovascular

Não existem dados disponíveis para avaliar o *outcome* de uma forma isolada.

No estudo FIGARO o *outcome* primário do estudo era um *outcome* cardiovascular composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, tendo a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,87 (IC 95% 0,76 a 0,98), $p=0,026$.

No estudo FIDELIO o *outcome* cardiovascular composto era um *outcome* secundário, composto por morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, a finerenona apresentou resultados significativamente superiores ao placebo, com um HR 0,86 (IC 95% 0,75 a 0,99), $p=0,0339$.

Assim, não existe evidencia de valor terapêutico acrescentado da finerenona na mortalidade cardiovascular, apesar de existir evidência de valor terapêutico acrescentado da finerenona no *outcome* cardiovascular composto definido nos estudos.

Qualidade de Vida

Os dados disponíveis, pelo definido no protocolo de avaliação estatística dos estudos, para a qualidade de vida, são meramente exploratórios.

Progressão para falência renal

No estudo FIDELIO, o outcome primário era o outcome renal composto de início de falência renal, diminuição mantida da TFG 40% relativamente ao basal ou morte renal, a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,83 (IC 95% 0,73 a 0,93), $p=0,0014$.

No estudo FIGARO no outcome secundário composto de início de falência renal, diminuição mantida da TFG 40% relativamente ao basal ou morte renal, a finerenona não apresentou uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao placebo, com um HR 0,87 (IC 95% 0,76 a 1,01), $p=0,0689$. Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado da finerenona na progressão para falência renal.

Hospitalização

Pela metodologia estatística definida nos estudos os resultados da avaliação deste outcome são meramente exploratórios, não possuindo validade estatística.

Declínio da taxa de filtração glomerular

Pela metodologia estatística definida nos estudos os resultados da avaliação deste outcome são meramente exploratórios, não possuindo validade estatística.

Eventos adversos

No estudo FIDELIO a taxa de eventos adversos foi de 89,8% no grupo da finerenona e 89,5% no grupo placebo, sendo relacionados com o tratamento 22,9% dos eventos com a finerenona e 15,9% dos eventos do grupo placebo.

No estudo FIGARO a taxa de eventos adversos foi de 87,2% no grupo da finerenona e 87,0% no grupo placebo, sendo relacionados com o tratamento 15,2% dos eventos com a finerenona e 11,3% dos eventos do grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo com a finerenona no outcome eventos adversos.

Eventos adversos graves

No estudo FIDELIO apresentaram eventos adversos graves 31,9% dos doentes no grupo da finerenona e 34,3% no grupo placebo. Sendo relacionados com o tratamento 1,7% no grupo da finerenona e 1,2% no grupo placebo

No estudo FIGARO apresentaram eventos adversos graves 31,4% dos doentes no grupo da finerenona e 33,2% no grupo placebo. Sendo relacionados com o tratamento 1,0% no grupo da finerenona e 0,7% no grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo com a finerenona no outcome eventos adversos graves.

Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos

No estudo FIDELIO descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos 8,2% dos doentes do grupo da finerenona e 6,6% do grupo placebo.

No estudo FIGARO descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos 6,2% dos doentes do grupo da finerenona e 5,7% do grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo com a finerenona no outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Na avaliação da qualidade dos estudos FIDELIO e FIGARO não foram encontrados riscos significativos de enviesamento dos resultados obtidos.

A qualidade da evidência é elevada.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analizou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado finerenona no “tratamento da doença renal crónica (estádio 3 e 4 com albuminúria) associada com diabetes tipo 2 em adultos”.

Na matriz de avaliação definida inicialmente a finerenona associada aos melhores cuidados de suporte foi comparada com os melhores cuidados de suporte.

Foram realizados 2 estudos, o estudo FIDELIO e o estudo FIGARO, de fase 3, multicêntricos, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo, paralelos, para avaliar a eficácia e segurança da finerenona, sendo o estudo FIDELIO desenhado para avaliar os outcomes renais e o estudo FIGARO desenhado nos outcomes cardiovasculares, nos doentes com nefropatia diabética e DM tipo 2.

No estudo FIDELIO o outcome primário renal composto de início de falência renal, diminuição mantida da TFG 40% relativamente ao basal ou morte renal, a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,83 (IC 95% 0,73 a 0,93), $p=0,0014$.

No FIDELIO, no outcome secundário cardiovascular composto era um outcome secundário, composto por morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, a finerenona apresentou resultados significativamente superiores ao placebo, com um HR 0,86 (IC 95% 0,75 a 0,99), $p=0,0339$. O outcome definido hierarquicamente como o seguinte a ser avaliado, a mortalidade de qualquer causa, não atingiu significado estatístico, apresentando um HR de 0,90 (IC 95% 0,75 a 1,08), $p=0,2348$. Os restantes outcomes, pela metodologia estatística definida não apresentam resultados valorizáveis.

Observou-se que no estudo FIGARO o outcome primário do estudo era um outcome cardiovascular composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, tendo a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,87 (IC 95% 0,76 a 0,98), $p=0,026$.

Observou-se ainda que no estudo FIGARO no outcome secundário renal composto, não existiu benefício significativo da finerenona relativamente ao placebo. Os restantes outcomes, pela metodologia estatística definida não apresentam resultados valorizáveis.

Nos estudos FIDELIO e FIGARO não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

Dado a decisão ser baseada em outcomes compostos que não estavam definidos na matriz de avaliação, a magnitude do efeito é classificada como não quantificável, apesar de estar convencida do valor terapêutico acrescentado da finerenona na indicação em avaliação.

Concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável da finerenona em comparação com os melhores cuidados de suporte, no tratamento da doença renal crónica associado à DM tipo 2.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudos FIDELIO e FIGARO, de fase 3, multicêntricos, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo, paralelos, para avaliar a eficácia e segurança da finerenona, sendo o estudo FIDELIO desenhado para avaliar os outcomes renais e o estudo FIGARO desenhado nos outcomes cardiovasculares, nos doentes com nefropatia diabética e DM tipo 2;
- No estudo FIDELIO o outcome primário renal composto de início de falência renal, diminuição mantida da TFG 40% relativamente ao basal ou morte renal, a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,83 (IC 95% 0,73 a 0,93), $p=0,0014$;
- No estudo FIDELIO, no outcome secundário cardiovascular composto era um outcome secundário, composto por morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, a finerenona

apresentou resultados significativamente superiores ao placebo, com um HR 0,86 (IC 95% 0,75 a 0,99), $p=0,0339$. O outcome definido hierarquicamente como o seguinte a ser avaliado, a mortalidade de qualquer causa, não atingiu significado estatístico, apresentando um HR de 0,90 (IC 95% 0,75 a 1,08), $p=0,2348$. Os restantes outcomes, pela metodologia estatística definida não apresentam resultados valorizáveis;

- No estudo FIGARO o outcome primário do estudo era um outcome cardiovascular composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, tendo a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,87 (IC 95% 0,76 a 0,98), $p=0,026$.
- No estudo FIGARO no outcome secundário renal composto, não existiu benefício significativo da finerenona relativamente ao placebo. Os restantes outcomes, pela metodologia estatística definida não apresentam resultados valorizáveis;

Nos estudos FIDELIO e FIGARO não foram evidenciados problemas significativos de segurança

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado da finerenona no “tratamento da doença renal crónica (estádio 3 e 4 com albuminúria) associada com diabetes tipo 2 em adultos”.

Existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável da finerenona em comparação com os melhores cuidados de suporte, no tratamento da doença renal crónica associado à DM tipo 2.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do tratamento com Fineranona em combinação com melhores cuidados de suporte (F-MCS), em comparação com MCS, para o tratamento de adultos com doença renal crónica (DRC) (estádios 3 e 4 com albuminúria) associada com diabetes tipo 2. A distribuição inicial

dos doentes entre estes dois estádios decorre do ensaio FIDELIO: 88,5% no estágio 3 e 11,5% no estágio 4.

A avaliação económica baseou-se num modelo de tipo Markov com 3 estádios principais: progressão de doença com ocorrência de eventos cardiovasculares (CV), progressão de doença sem ocorrência de eventos CV, e morte. Os eventos CV considerados foram: acidente vascular cerebral (AVC), enfarte agudo do miocárdio (EAM), e insuficiência cardíaca.

Dentro de cada estágio de progressão de doença (com e sem eventos CV), a progressão da DRC foi modelizada considerando a evolução da doença por estádios dependentes da taxa de filtração glomerar (estádios CKD, baseados em níveis TFG: 1/2, 3, 4 e 5) bem como a progressão para DRC terminal (DRCT: diálise e transplante renal).

Os ciclos foram de 4 meses. O modelo incorporou a possibilidade de ocorrência simultânea (ou seja, no mesmo ciclo) de evento CV e de progressão da DRC.

O modelo considerou ainda eventos cuja ocorrência tem implicações para custos e qualidade de vida, mas não constituem estádios do modelo: 1) eventos CV subsequentes; 2) diminuição sustentada da TFG $\geq 40\%$ do valor basal ao longo de ≥ 4 semanas; 3) diagnóstico de fibrilhação auricular; e 4) hipercalemia. Os dados clínicos considerados no modelo foram retirados do ensaio clínico FIDELIO, incluindo os parâmetros referentes à evolução da doença em indivíduos seguidos com MCS e os riscos relativos associados ao tratamento.

Para o braço MCS, a probabilidade de ocorrência do primeiro evento CV (não fatal) variou de acordo com o nível TFG: 1,47% (CKD 1/2); 1,27% (CKD 3); 1,53% (CKD 4); e 2,07% (CKD 5). Nos estádios diálise e transplante, as probabilidades de evento CV corresponderam às dos doentes nos estádios CKD 5 e 4, respetivamente. Estas probabilidades foram usadas dentro dos primeiros 4 anos (período de follow-up do ensaio FIDELIO); após esse período, o modelo considerou um HR de 1,03 (IC 95%: 1,03 a 1,04), o qual incorpora o aumento de risco com a idade. Para o braço F-MCS, baseado no estudo FIDELIO, o modelo assumiu um HR de 0,87 (IC 95%: 0,73 a 1,03), aplicável as probabilidades do braço MCS.

Para o braço MCS, as probabilidades de transição entre estádios que caracterizam a progressão da DRC foram estimadas baseadas no estudo FIDELIO, assumindo as mesmas transições durante a totalidade do horizonte temporal. Para o braço F-MCS, as probabilidades de transição entre estádios que caracterizam a DRC também foram estimadas baseadas no estudo FIDELIO. Para a progressão para estádios CKD 5, diálise e transplante, foram assumidos os HR do ensaio (respetivamente: 0,85 (IC 95%: 0,69; 1,06); 0,85 (IC 95%: 0,64; 1,12), aplicadas às transições do braço MCS. Assumiu-se não existirem diferenças entre os dois braços terapêuticos no que toca a progressão para transplante renal (HR = 1,00)

As probabilidades de ocorrência de outros eventos no braço MCS também foram baseadas nos resultados do ensaio FIDELIO, assumindo que estas probabilidades são independentes do estágio de DRC, mas que diferem em função da prévia ocorrência de eventos CV. Para o braço F-MCS, as probabilidades destes eventos foram ajustadas tendo em consideração os HR estimados no estudo FIDELIO.

No braço MCS, o estudo considerou uma probabilidade de morte renal de 0,01% (por ciclo), ao qual foi aplicado um HR de 1,04 (IC 95%: 0,15 a 7,41), retirado do ensaio, para obter o valor no braço F-MCS. As probabilidades de morte CV para o braço MCS foram estimadas para cada estágio com base no ensaio FIDELIO: 0,7% (CKD 1/2); 0,49% (CKD 3); 0,73% (CKD 4); 1,21% (CKD 5), 1,65% (diálise), e 0,73% (transplante). Para o braço F-MCS, foi aplicado um HR de 0,93 (IC 95%: 0,71 a 1,20) estimado no ensaio. De modo a refletir o facto que a progressão da DRC e a ocorrência de eventos CV aumenta a mortalidade geral, o modelo considerou os seguintes HR baseados na literatura existente: 1,14 (CKD 1/2); 1,33 (CKD 3); 6,42 (CKD 4); 9,49 (CKD 5), 10,04 (diálise), 1,55 (transplante), 1,40 (após eventos EAM e insuficiência cardíaca), e 2,30 (após AVC).

As utilidades para cada um dos estágios do modelo foram retiradas da literatura, com exceção do estágio CKD 3 (dados retirados do ensaio FIDELIO, EQ-5D-5L). As desutilidades associadas à ocorrência de eventos foram informadas pela literatura e pelo ensaio clínico FIDELIO (EQ-5D-5L com tarifas portuguesas). Numa análise de cenário, foi considerada exclusivamente a qualidade de vida medida no ensaio FIDELIO, sem impacto relevante nos resultados.

A quantificação de recursos consumidos por doentes nos vários estágios de DRC foi realizada com recurso a um painel de peritos, exceto para o estágio CKD 1/2, o qual foi baseado em dados do Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde (SIARS). O consumo de recursos e respetivos custos unitários associados a eventos CV foram baseados em estudos realizados em Portugal

A CE-CATS considera que há forte probabilidade da Finerenona ser custo-efetiva no contexto português, apesar da incerteza relacionada com o risco de progressão para estágios mais graves da doença, pelo que recomenda o seu financiamento.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável da finerenona em comparação com os melhores cuidados de suporte, no tratamento da doença renal crônica associado à DM tipo 2.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudos FIDELIO e FIGARO, de fase 3, multicêntricos, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo, paralelos, para avaliar a eficácia e segurança da finerenona, sendo o estudo FIDELIO desenhado para avaliar os outcomes renais e o estudo FIGARO desenhado nos outcomes cardiovasculares, nos doentes com nefropatia diabética e DM tipo 2;
- No estudo FIDELIO o outcome primário renal composto de início de falência renal, diminuição mantida da TFG 40% relativamente ao basal ou morte renal, a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,83 (IC 95% 0,73 a 0,93), $p=0,0014$;
- No estudo FIDELIO, no outcome secundário cardiovascular composto era um outcome secundário, composto por morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, a finerenona apresentou resultados significativamente superiores ao placebo, com um HR 0,86 (IC 95% 0,75 a 0,99), $p=0,0339$. O outcome definido hierarquicamente como o seguinte a ser avaliado, a mortalidade de qualquer causa, não atingiu significado estatístico, apresentando um HR de 0,90 (IC 95% 0,75 a 1,08), $p=0,2348$. Os restantes outcomes, pela metodologia estatística definida não apresentam resultados valorizáveis;
- No estudo FIGARO o outcome primário do estudo era um outcome cardiovascular composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, tendo a finerenona apresenta uma redução significativa comparativa com o placebo com um HR de 0,87 (IC 95% 0,76 a 0,98), $p=0,026$.
- No estudo FIGARO no outcome secundário renal composto, não existiu benefício significativo da finerenona relativamente ao placebo. Os restantes outcomes, pela metodologia estatística definida não apresentam resultados valorizáveis;

Nos estudos FIDELIO e FIGARO não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

A utilização do medicamento foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

CSR do estudo ARTS-DN

CSR do estudo FIDELIO

CSR do estudo FIGARO

Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico do GAE