



IGNORANTIA NOCET

Kerendia[®] (finerenon) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Bayer Sp. z o. o.

Warszawa, 12.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 12.08.2022 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.6.2022.KP.4. Pierwotnie analiza została zakończona 15 czerwca 2022 r. W ramach uzupełnienia do AKL dodano opis badania wtórnego *Sanchez 2021*.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opis ograniczeń i dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Kontrola obliczeń; • Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Kontrola obliczeń; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Bayer Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie.....	10
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Przegląd systematyczny	16
3.1. Źródła danych.....	16
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	17
3.3. Ocena jakości badań	17
3.4. Strategia wyszukiwania	17
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	19
3.6. Badania włączone	22
3.6.1. Opracowania wtórne	24
3.6.2. Badania pierwotne.....	24
3.6.3. Dodatkowe publikacje	35
3.7. Ekstrakcja danych	36
3.8. Ocena jakości informacji	36
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	39
3.10. Ocena skuteczności FIN+BT względem PLC+BT w populacji chorych ogółem...43	
3.10.1. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek i jego składowe	44
3.10.2. Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący układu sercowo- naczyniowego i jego składowe	50

3.10.3. Zgon z dowolnej przyczyny	54
3.10.4. Hospitalizacja z dowolnej przyczyny.....	55
3.10.5. Drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek	56
3.10.6. Stosunek albuminy w moczu do kreatyniny.....	58
3.10.7. Zmiana wartości eGFR	59
3.10.8. Zdarzenia związane z AFF (ang. <i>atrial fibrillation or flutter</i> – migotanie lub trzepotanie przedsionków)	60
3.11. Ocena skuteczności FIN+BT względem PLC+BT w podgrupie chorych stosujących insulinę.....	63
3.11.1. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek	64
3.11.2. Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący układu sercowo-naczyniowego	65
3.11.3. Drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek	67
3.11.4. Stosunek albuminy w moczu do kreatyniny.....	68
3.12. Ocena bezpieczeństwa FIN+BT względem PLC+BT w populacji chorych ogółem	70
3.12.1. Zgony.....	70
3.12.2. Ciężkie działania niepożądane	70
3.12.3. Działania niepożądane	71
3.12.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	73
3.12.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	75
3.12.6. Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych.....	81
3.12.7. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	83
3.12.8. Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych.....	85

3.13. Ocena bezpieczeństwa FIN+BT względem PLC+BT w podgrupie chorych stosujących insulinę.....	87
3.13.1. Zgony.....	88
3.13.2. Ciężkie działania niepożądane	88
3.13.3. Działania niepożądane	89
3.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	91
3.13.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia.....	94
3.13.6. Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych.....	97
3.13.7. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	99
3.13.8. Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych	101
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka.....	103
3.14.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2021</i>	103
3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	105
11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	106
11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA label	113
11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	114
4. Ograniczenia.....	116
5. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	117
6. Dyskusja.....	121
7. Załączniki	125
7.1.1. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy.....	125

7.1.2. Analiza wrażliwości dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego oraz kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego	126
7.1.3. Nowo rozpoznane AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie.....	127
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	128
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	131
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	132
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	133
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	139
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	144
7.7.1. FIDELIO.....	144
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	150
7.9. Skale oceny jakości badań.....	154
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	161
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	162
8. Spis tabel	164
9. Spis rysunków.....	168
10. Bibliografia.....	171

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AFF	ang. <i>atrial fibrillation or flutter</i> – migotanie lub trzepotanie przedsionków
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> – antagoniści receptora angiotensyny
AUC _{0-t}	pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do t godzin)
AUC _{0-∞}	pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (czasu zero do nieskończoności)
aVF	ang. <i>augmented voltage left foot</i> – jednobiegunowe wzmoczone odprowadzenie kończynowe Goldbergera
b/d	brak danych
BT	ang. <i>background therapy</i> – terapia podstawowa
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
C _{max}	maksymalne stężenie w osoczu
CT2	cukrzyca typu 2.
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CVs	ang. <i>cardiovascular events</i> – zdarzenia sercowo-naczyniowe
CYP3A4	izoenzym 3A4 cytochromu P450
DBP	ang. <i>diastolic blood pressure</i> – rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DKD	ang. <i>diabetic kidney disease</i> – cukrzycowa choroba nerek
dl	decylitr
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESKD	ang. <i>end-stage kidney disease</i> – schyłkowa niewydolność nerek
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja, dla której wykonano pełny zestaw analiz
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIN	finerenon
g	gram
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HbA1c	hemoglobina glikowana

Skrót	Rozwinięcie
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
iACE	ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors – inhibitory konwertazy angiotensyny
ITT	ang. <i>Intention-to-treat</i> – populacja zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
kg	kilogram
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
l	litr
LSM	ang. <i>least-squares method</i> – metoda najmniejszych kwadratów
mc.	masa ciała
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mg	miligram
min	minuta
ml	mililitr
mmHg	milimetry słupa rtęci
mmol	milimol
MRA	ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i> – antagonist receptoru mineralokortykoidowego
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCI CTCAE	powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBPK	ang. <i>physiologically-based pharmacokinetic model</i> – symulacje farmakokinetyczne oparte na fizjologii
PChN	przewlekła choroba nerek
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SBP	ang. <i>systolic blood pressure</i> – skurczowe ciśnienie tętnicze
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
UACR	ang. <i>urine albumin-creatinine ratio</i> – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Kerendia® (finerenon) stosowanego w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. stosujących insulinę wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	<p>Populację docelową zdefiniowaną zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Kerendia® stanowią dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2.</p> <p>Wnioskowane wskazanie zostało dodatkowo zawężone do populacji stosującej insulinę.</p> <p>Takie zawężenie było spowodowane istnieniem silnie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w tej grupie chorych, związanej z brakiem finansowania ze środków publicznych skutecznych opcji terapeutycznych.</p>
	INTERWENCJA	<p>Finerenon w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Kerendia®, tj.: 20 mg raz na dobę, doustnie, w zależności od poziomu eGFR oraz stężenia potasu w surowicy. Dawka początkowa określana jest na podstawie poziomu eGFR.</p>
	KOMPARATOR	<p>Jako komparatory wskazano terapię podstawową (BT. ang. <i>background therapy</i>) obejmującą następujące grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina; • pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon); • insuliny; • akarboza; • iACE/ARB; • beta-blokery; • antagoniści kanału wapniowego; • leki moczopędne; • statyny; • leki przeciwplatekcyjne.
	PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).

	<p style="text-align: center;">METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p style="text-align: center;">WYNIKI</p>	<p style="text-align: center;">BADANIA</p>	<p>Do analizy włączono 6 przeglądów systematycznych: <i>Abdelazeem 2022, Zhang 2022, Zhao 2022, Zheng 2022, Fu 2021, Chung 2020</i> spełniających kryterium populacji i interwencji.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie interwencji ze zdefiniowanym komparatorem. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa FIN+BT względem placebo+BT w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą typu 2. w populacji ogółem została przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania <i>FIDELIO</i> przedstawionych w publikacji <i>Bakris 2020</i> oraz uzupełniająco w publikacji <i>Filippatos 2021</i>. Natomiast w podgrupie chorych stosujących insulinę ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wyników badania <i>FIDELIO</i> przedstawionych w publikacji <i>Rossing 2022</i>.</p>
	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji chorych dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. dla finerenonu+BT¹ względem placebo+BT wykazała wyższą skuteczność FIN.</p> <p>Czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek (zdefiniowany jako przewlekła dializa lub przeszczep nerek, lub utrzymujące się zmniejszenie eGFR do <15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 4 tygodnie) oraz utrzymujące się zmniejszenie eGFR o 40% lub więcej w porównaniu z wartością początkową przez co najmniej 4 tygodnie, lub zgonu z powodu choroby nerek stanowiły w badaniu <i>FIDELIO</i> pierwszorzędowy złożony punkt końcowy.</p> <p>W populacji chorych ogółem częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego nerek była istotnie statystycznie niższa w grupie otrzymującej finerenon niż w grupie placebo (odpowiednio u 17,8% i 21,1% chorych), HR (95%CI): 0,82 (0,73; 0,93), p=0,001 co świadczy o przewadze interwencji badanej i wskazuje, że oceniana interwencja powoduje zmniejszenie ryzyka względnego o 18%. Efekt leczenia jest uważany za klinicznie istotny.</p> <p>Zbieżne wyniki raportowano w podgrupie chorych stosujących insulinę, w przypadku której pierwszorzędowy punkt końcowy odnotowano wśród 18% chorych leczonych FIN względem 21,3% chorych otrzymujących PLC, HR (95%CI): 0,85 (0,73; 0,98).</p>

¹ W badaniu *FIDELIO* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo FIN+BT względem PLC+BT, ale dla uproszczenia w dalszej części streszczenia wyniki opisane będą jako porównanie FIN vs. PLC



Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy w badaniu FIDELIO stanowił czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W populacji chorych ogółem **kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy** raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie PLC względem FIN (14,8% vs 13%), HR (95%CI): 0,86 (0,75; 0,99), $p=0,03$, **co świadczy o przewadze FIN i wskazuje, że oceniana interwencja powoduje zmniejszenie ryzyka względnego o 14%.**

Analiza częstości występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w podgrupie chorych stosujących insulinę wskazuje na wyniki analogiczne do obserwowanych w populacji ogółem, HR (95%CI): 0,82 (0,69; 0,97).

Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek stanowiły w badaniu FIDELIO drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek.

Częstość występowania **drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek** w populacji chorych ogółem była niższa w grupie otrzymującej finerenon niż w grupie placebo (odpowiednio u 8,9% i 11,5% chorych), HR (95% CI): 0,76 (0,65; 0,90) **co świadczy o przewadze interwencji badanej i wskazuje, że oceniana interwencja powoduje zmniejszenie ryzyka względnego o 16%.**

W podgrupie chorych stosujących insulinę raportowano wyniki zbieżne z wynikami dla populacji ogółem (9% vs 11,5%), HR (95%CI): 0,74 (0,59; 0,94).

W badaniu FIDELIO w populacji chorych ogółem nie wskazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania **ciężkich działań niepożądanych**, które odnotowano wśród 1,7% chorych z ramienia finerenonu oraz 1,2% chorych z grupy przyjmującej placebo. Znamienne statystycznie różnice odnotowano natomiast w częstości występowania **działań niepożądanych**, które raportowano wśród 22,9% i 24% chorych leczonych FIN oraz 15,9% i 16,8% chorych z ramienia placebo odpowiednio w populacji chorych ogółem oraz w podgrupie chorych otrzymujących insulinę. Zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie chorych stosujących insulinę najczęściej występującym działaniem niepożądanym w ramieniu interwencji badanej była hiperkaliemia.

BEZPIECZEŃSTWO

Co istotne w badaniu FIDELIO nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia** ogółem.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 87,3% chorych w grupie badanej oraz u 87,5% chorych z grupy kontrolnej w populacji ogółem. W podgrupie chorych stosujących insulinę odnotowane wyniki zbieżne z populacją chorych ogółem (87,8% vs. 88%).

Częstość występowania większości **zdarzeń niepożądanych, zaistniałych w trakcie leczenia** była porównywalna w obydwu grupach. Wśród chorych z ramienia finerenonu w populacji ogółem istotnie częściej odnotowywano hiperkaliemię oraz obniżony eGFR. Zdarzenia niepożądane

		<p>związane z hiperkaliemią występowały dwukrotnie częściej w grupie finerenonu niż w grupie placebo (odpowiednio 18,3% i 9,0%). Wśród chorych z grupy placebo istotnie statystycznie częściej obserwowano zaburzenia naczyniowe, takie jak nadciśnienie czy obrzęk obwodowy, a także hipoglikemię i zapalenie płuc. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla podgrupy chorych stosujących insulinę były zbieżne dla wyników przedstawionych dla populacji ogółem.</p>
	<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Zgodnie z dokumentem opublikowanym przez EMA w 2022 roku wyniki badania <i>FIDELIO</i> wykazują pozytywny wpływ finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3. i 4. z albuminurią) związanej z cukrzycą typu 2. u chorych dorosłych. W dokumencie tym wskazano ponadto, że rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka zapobiegają incydentom ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci hiperkaliemii. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Kerendia® oceniono jako pozytywny.</p>
	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport oraz w bazie WHO należały zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia żołądka i jelit.</p>
<p>WNIOSKI</p>		<p>Analiza skuteczności FIN+BT względem PLC+BT wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Zgodnie z badaniami klinicznymi zastosowanie finerenonu w populacji docelowej zmniejsza ryzyko progresji PchN oraz częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Różnica między interwencją badaną a kontrolną jest istotna statystycznie i klinicznie.</p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa finerenonu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania finerenonu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Kerendia® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną. W populacji tej istnieje silna niezaspokojona potrzeba finansowania ze środków publicznych skutecznej i bezpiecznej terapii.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Kerendia® (finerenon) stosowanego w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;

- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.2.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych

działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (przewlekła choroba nerek) oraz interwencji badanej (finerenon). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWmiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona

skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana była pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowo przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2, którzy stosują insulinę. Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.
Interwencja	Finerenon stosowany zgodnie z ChPL.	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ³	Jako komparatory wskazano terapię podstawową, obejmującą następujące grupy leków: <ul style="list-style-type: none"> • metformina; • pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon); • insuliny; • akarboza; • iACE/ARB; • beta-blokery; • antagoniści kanału wapniowego; • leki moczopędne; • statyny; • leki przeciwplatekcyjne. Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka ⁴	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁵).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi.
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁴ nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 193 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

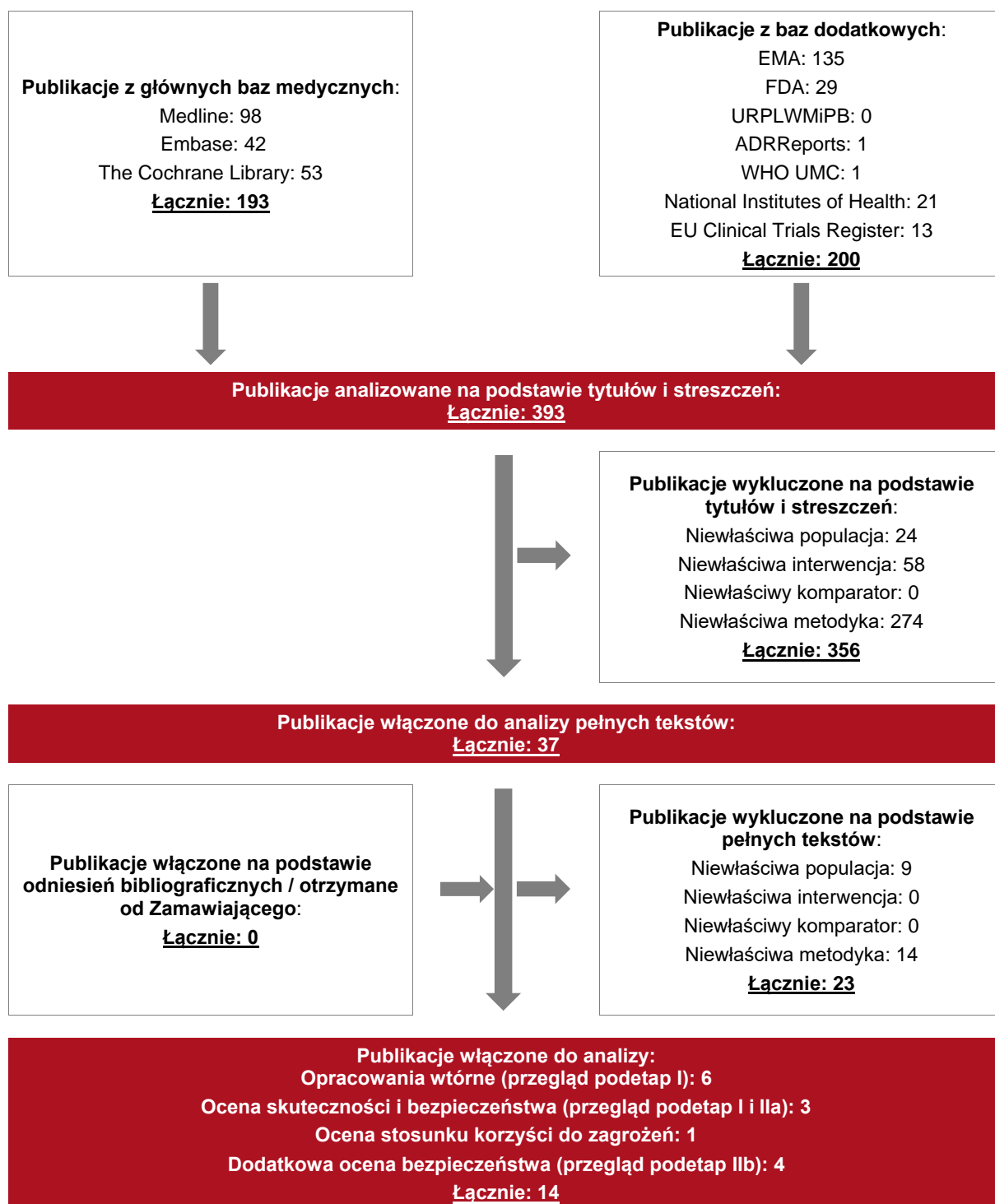
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 29 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 135 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.8.

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych: *Abdelazeem 2022*, *Zhang 2022*, *Zhao 2022*, *Zheng 2022*, *Fu 2021*, *Sanchez 2021*, *Chung 2020* spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Autorzy odnalezionych przeglądów wnioskuje o wysokiej skuteczności finerenonu w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmiany wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej oraz zmniejszenia stosunku albuminy do kreatyniny w moczu w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2. Jednocześnie profil bezpieczeństwa uznano za korzystny. Ryzyko hiperkaliemii było wyższe w grupie chorych stosujących finerenon w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie zaobserwowano jednak różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.5 i 7.6.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono badania pierwotne. Zidentyfikowano 1 wieloośrodkowe badanie RCT - *FIDELIO* (publikacja *Barkis 2020*, *Filippatos 2021* i *Rossing 2022*).

Badanie *FIDELIO* było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym oraz międzynarodowym badaniem porównującym skuteczność finerenonu w porównaniu z placebo w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3. i 4., z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. Badanie to stanowi podstawę analizy klinicznej, ponieważ bezpośrednie porównania cechują się najwyższą wiarygodnością metodologiczną. Należy także zauważyć, że dawkowanie finerenonu w badaniu było zgodne z zapisami ChPL.

Badanie *FIDELIO* jest opisane jako porównanie z placebo, ale jednocześnie wszyscy chorzy przed włączeniem FIN stosowali BT i kontynuowali w trakcie trwania badania tym samym należy uznać, że ramię kontrolne odpowiada zdefiniowanemu komparatorowi. Natomiast terapie stosowane w ramach BT odpowiadają tym zalecanym w wytycznych klinicznych i stosowanym w praktyce klinicznej (szczegółowy opis przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego).

Wyniki przedstawione w publikacji *Barkis 2020* i *Filippatos 2021* dotyczą populacji chorych na PchN związaną z cukrzycą typu 2. Natomiast wyniki z publikacji *Rossing 2022* dotyczą podgrupy chorych stosujących jednocześnie insulinę, która została predefiniowana w protokole badania. W związku z tym wyniki cechują się wysoką wiarygodnością.

W celu kompleksowego zobrazowania skuteczności finerenonu przedstawiono wyniki zarówno dla populacji ogółem, jak i dla podgrupy chorych leczonych insuliną.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonego badania. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku 7.7.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
FIDELIO (Bakris 2020, Rossing 2022)	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 5/5	sierpień 2015 r. – kwiecień 2020 r.; mediana okresu obserwacji wynosiła 2,6 lat	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2.	Grupa badana: (FIN) = 2 833 Grupa kontrolna (PLC) = 2 841 Podgrupa chorych leczonych insuliną Grupa badana: (FIN) = 1 843 Grupa kontrolna (PLC) = 1 794	Finerenon w dawce początkowej 10 mg/dobę; szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>) od 25 do mniej niż 60 ml/min/1,73 m ² . 20 mg/dobę; eGFR od 60 ml/min/1,73 m ² lub więcej; kontynuowanej w miesiącach 1. i 4., a następnie co 4 miesiące aż do zakończenia badania.	PLC jako pozorowana dawka w miesiącach 1. i 4., a następnie co 4 miesiące aż do zakończenia badania.
						Leczenie wspomagające: chorzy stosowali w trakcie badania następujące leki/grupy leków: iACE, ARB, beta-blokery, alfa-blokery, blokery kanału wapniowego, diuretyki, statyny, leki obniżające poziom potasu, inhibitory agregacji płytek krwi, insulinę, metforminę, sulfonilomocznik, inhibitory alfa-glukozydazy, inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2.	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Poniżej w tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	<p>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek (zdefiniowanej jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego⁷, które stosowano przez co najmniej 30 dni, i które nie powróciło do normy po 90 dniach lub przeszczep nerek lub utrzymanie się zmniejszenie eGFR do <15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 4 tygodnie); • utrzymujące się zmniejszenie eGFR o 40% lub więcej w porównaniu z wartością początkową przez co najmniej 4 tygodnie lub • zgon z powodu choroby nerek (zdarzenia były klasyfikowane jako zgon z przyczyn nerkowych w przypadkach, gdy (1) wystąpił zgon; (2) nie rozpoczęto RRT, mimo że było to wskazane klinicznie; oraz (3) nie zidentyfikowano innej prawdopodobnej przyczyny zgonu). 	<p>Im wartości parametrów oceny funkcjonowania nerek są bliższe wartościom prawidłowym tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Wystąpienie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego lub jego składowych u mniejszego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Zgodnie z definicją przewlekłej choroby nerek, jej rozpoznanie opiera się na wartości eGFR <60 mL/min/1,73 m² lub eGFR ≥60 mL/min/1,73 m² wraz z albuminurią (≥30 mg/g) [Bramlage 2020].</p> <p>W przypadku chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (stanowiącą 5 stadium przewlekłej choroby nerek) bezwzględny wskazaniem do leczenia nerkozastępczego jest wystąpienie objawów powstałych na skutek obniżenia się eGFR do wartości 6-10 ml/min/1,73 m² [Kurnatowska 2014, Żelek 2015].</p>
	<i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)	<p>Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano w 6, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącu w populacji chorych ogółem i w podgrupie chorych przyjmujących insulinę.</p> <p>Czas do wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obliczono za pomocą metody Kaplana-Meiera.</p>		

⁷ Leczenie nerkozastępcze obejmowało dializę otrzewnową lub hemodializę

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek	<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	<p>Drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewydolność nerek; utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$⁸ lub zgon z powodu choroby nerek (zdarzenia były klasyfikowane jako zgon z przyczyn nerkowych w przypadkach, gdy (1) wystąpił zgon; (2) nie rozpoczęto RRT, mimo że było to wskazane klinicznie; oraz (3) nie zidentyfikowano innej prawdopodobnej przyczyny zgonu). <p>Czas do wystąpienia drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek obliczono za pomocą metody Kaplana-Meiera.</p> <p>Ocenę przeprowadzono w populacji chorych ogółem oraz w podgrupie chorych przyjmujących insulinę.</p>		<p>W związku z tym należy uznać, że pierwszorzędowy złożony punkt końcowy oraz drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek oraz ich składowe są punktami istotnymi klinicznie.</p>
	<i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)			
Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy	<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	<p>Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych⁹; zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; udar mózgu niezakończony zgonem (udar mózgu definiowano jako ostry epizod ogniskowej lub globalnej dysfunkcji neurologicznej spowodowanej uszkodzeniem naczyń krwionośnych mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w wyniku krwotoku lub zawału trwający ≥ 24 godzin) lub hospitalizację z powodu niewydolności serca (zdarzenie spełniające wszystkie z poniższych kryteriów zostało zdefiniowane jako niewydolność 	<p>Wystąpienie kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego lub jego składowych u mniejszego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Cukrzyca jest też ważnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Współistnienie przewlekłej choroby nerek, cukrzycy i niewydolności serca prowadzi do zwiększonego ryzyka hospitalizacji</p>
	<i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)			

⁸ utrzymujące się zmniejszenie eGFR ($\geq 40\%$ / $\geq 57\%$) w porównaniu z wartością początkową w ciągu ≥ 4 tygodni określono na podstawie analizy ≥ 2 kolejnych ocen eGFR przeprowadzonych w centralnych laboratoriach

⁹ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych obejmował zgon z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, nagły zgon związany ze zdarzeniem sercowym, zgon o nieustalonym charakterze, zgon z powodu niewydolności serca, udaru mózgu, zabiegów sercowo-naczyniowych lub innych powodów sercowo-naczyniowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>serca: przyjęcie do szpitala z rozpoznaniem niewydolności serca, pobyt chorego w szpitalu trwający ≥ 24 godziny, wystąpienie objawów niewydolności serca lub pogorszenie istniejących objawów niewydolności serca¹⁰, stwierdzone za pomocą ≥ 2 wyników badania fizykalnego¹¹ lub jednego wyniku badania fizykalnego i ≥ 1 badania laboratoryjnego¹², rozpoczęcie lub zintensyfikowanie terapii specyficznej dla niewydolności serca, stosowanie mechanicznego usuwania płynów (np. ultrafiltracja, hemofiltracja, dializa)).</p> <p>Czas do wystąpienia drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek obliczono za pomocą metody Kaplana-Meiera.</p> <p>Ocenę przeprowadzono w populacji chorych ogółem oraz w podgrupie chorych przyjmujących insulinę.</p>		<p>i śmiertelności [Vijay 2021].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy i jego składowe oraz AFF są punktami istotnymi klinicznie.</p>
<p>Migotanie lub trzepotanie przedsionków (AFF, ang. <i>atrial fibrillation or flutter</i>)</p>	<p><i>FIDELIO</i> (<i>Filippatos 2021</i>)</p>	<p>Częstość występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie (oraz z nieregularnym rytmem komorowym oraz brakiem załamek P lub obecnością fali trzepotania, szczególnie w odprowadzeniach II, III i jednobiegunowym wzmocnionym odprowadzeniu kończynowym Goldbergera (aVF, ang. <i>augmented voltage left foot</i>) stanowiła w badaniu <i>FIDELIO</i> eksploracyjny punkt końcowy.</p>	<p>Wystąpienie migotania lub trzepotania przedsionków u mniejszego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	

¹⁰ zadyszka (płytki oddech), zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego, zmęczenie, inne objawy pogorszenia perfuzji narządów końcowych lub przeciążenia objętościowego

¹¹ obrzęki obwodowe, narastające rozdęcie brzucha lub wodobrzusze (przy braku choroby wątroby), szmery/trzaski w płucach, zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych i/lub refluks wątrobowo-żołądkowy, galop S3, znaczący klinicznie lub szybki przyrost masy ciała, który może być związany z zatrzymaniem płynów

¹² zwiększone stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) / N-końcowego pro-BNP (NT-pro BNP) lub śródprzedsionkowego peptydu natriuretycznego (MP-proANP), przekrwienie płuc widoczne w badaniach radiologicznych oraz nieinwazyjna lub inwazyjna diagnostyka, na podstawie której stwierdza się podwyższone ciśnienia napętniania lewej lub prawej komory lub zmniejszenie rzutu serca

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Oceniana była za pomocą EKG, badania elektrofizjologicznego, wysiłkowego EKG lub echokardiogramu. W ramach badania <i>FIDELIO</i> oceniano także częstość występowania AFF ogółem oraz częstość występowania migotania przedsionków i trzepotania przedsionków, a także stężenie potasu do 4. miesiąca obserwacji u chorych z nowo rozpoznany AFF bez AFF w wywiadzie.		
Zgon z dowolnej przyczyny	<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>FIDELIO</i> był czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.	Im dłuższy czas do wystąpienia zgonu, tym wyższa skuteczność leczenia.	Czas do wystąpienia zgonu oraz czas do wystąpienia hospitalizacji stanowią istotny klinicznie punkt końcowy.
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>FIDELIO</i> był czas do wystąpienia hospitalizacji z dowolnej przyczyny.	Im dłuższy czas do wystąpienia hospitalizacji, tym wyższa skuteczność leczenia.	
Stosunek albuminy w moczu do kreatyniny (UACR, ang. <i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i>)	<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	Zmiana stosunku albuminy w moczu do kreatyniny względem wartości początkowej stanowiła w badaniu <i>FIDELIO</i> eksploracyjny punkt końcowy.	Im wartości parametrów oceny funkcjonowania nerek są bliższe wartościom prawidłowym tym większa skuteczność leczenia. Podwyższenie stosunku albuminy w moczu do kreatyniny względem wartości początkowych oznacza mniejszą skuteczność leczenia.	U chorych na cukrzycę w celu wykrycia lub oceny stopnia zaawansowania cukrzycowej choroby nerek należy określić wydalanie albuminy z moczem, stężenie kreatyniny w surowicy krwi oraz szacowaną wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR). Albuminuria i eGFR stanowią niezależne predyktory ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego u chorych na cukrzycę [PTD 2020].
	<i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)	Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>FIDELIO</i> była zmiana stosunku albuminy w moczu do kreatyniny w 4. miesiącu obserwacji względem wartości początkowej. Stosunek albuminy w moczu do kreatyniny w 4. miesiącu obserwacji został oszacowany za pomocą modelu ANCOVA, przy użyciu stratyfikacji ze względu na grupę leczenia, rodzaj albuminurii, umiejscowienie zmian chorobowych, kategorię eGFR i wyjściową wartość UACR. Ocenę przeprowadzono w podgrupie chorych przyjmujących insulinę.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana wartości eGFR	<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	Zmiana wartości eGFR względem wartości początkowej stanowiła w badaniu <i>FIDELIO</i> eksploracyjny punkt końcowy.		Albuminuria stanowi kryterium rozpoznania przewlekłej choroby nerek [Levey 2019]. W związku z tym należy uznać, że stosunek albuminy w moczu do kreatyniny oraz zmiana wartości eGFR, jest punktem istotnym klinicznie.
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020), <i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)	<p>Profil bezpieczeństwa oceniano w badaniu <i>FIDELIO</i>. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych oraz oceny centralnego laboratorium. Pomiar stężenia potasu i kreatyniny przeprowadzono w lokalnym laboratorium podczas każdej wizyty. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia, zostały zdefiniowane jako te, które rozpoczęły się lub nasiliły podczas przyjmowania FIN lub PLC lub w okresie do 3 dni po przerwaniu leczenia (czasowym lub trwałym).</p> <p>Oceniane punkty końcowe dot. bezpieczeństwa obejmowały zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, hospitalizację z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych (w tym ciśnienie krwi, masę ciała, stężenie potasu oraz HbA1c).</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem służącym do klasyfikacji zdarzeń/działań</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC¹³, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

¹³ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów (MedDRA, ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>).</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną (GCP, ang. <i>Good Clinical Practice</i>) (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub 	<p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje EMA [EMA EPAR 2022, ChPL Kerendia®];
- 1 publikację FDA [FDA label 2021];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 5 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 3 zakończone (nieopublikowane) i 2 badania trwające, w fazie przed rekrutacją chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.2.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 3 analityków ([REDACTED] [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Kerendia] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10);
- w badaniu *FIDELIO* w ramach analizy skuteczności istotność statystyczną różnicy między grupami określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania, o ile dane te były dostępne. W zakresie bezpieczeństwa oszacowano parametry OR, RD i NNT oraz określono istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami w celu spełnienia wymogów formalnych;
- w publikacji *Rossing 2022* przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa FIN+BT względem PLC+BT u chorych z PChN związaną z cukrzycą zarówno stosujących, jak i niestosujących insuliny, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyłącznie dane dotyczące rozpatrywanej populacji, tj. chorych z PChN związaną z cukrzycą typu 2. stosujących insulinę.
- z badania *FIDELIO* w raporcie przedstawiono dane tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Szczegółowy opis punktów końcowych które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 7.7.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.9.

W związku z opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *FIDELIO* ryzyko błędu związanego z raportowaniem określono jako niskie. Podobnie oceniono

ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji, a także ryzyko błędów systematycznych związanych z oceną punktów końcowych oraz ze znajomością interwencji.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FIDELIO wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	FIDELIO	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1. Zastosowano schemat randomizacji ze stratyfikacją względem regionu (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne), zakresu eGFR podczas wizyty przesiewowej (25- <45, 45- <60, ≥60 ml/min/1,73 m ²) oraz stopnia stwierdzonej albuminurii („umiarkowanie podwyższona” lub „znacznie podwyższona”).	Niskie ryzyko błędu.
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak danych	Ryzyko niemożliwe do oszacowania.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Finerenon oraz placebo wyglądały identycznie (taka sama wielkość, kształt i kolor). Opakowanie i etykiety zostały zaprojektowane w taki sposób, aby zachować zaślepienie zespołu badawczego i uczestników badania. Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych i autoryzacji wydania danych. Komisja ds. zdarzeń klinicznych, oceniała wszystkie zdarzenia, które potencjalnie mogły spełniać kryteria pierwszorzędowych, drugorzędowych lub innych punktów końcowych podczas badania.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych i autoryzacji wydania danych. Komisja ds. zdarzeń klinicznych, oceniała wszystkie zdarzenia, które potencjalnie mogły spełniać kryteria pierwszorzędowych, drugorzędowych lub innych punktów końcowych podczas badania.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać	Utrata chorych z badania oraz jej przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FIDELIO</i>	
przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)		
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny **OR** (iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁴ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy (SE, ang. *standard error*) różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności

¹⁴ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ocena skuteczności FIN+BT względem PLC+BT w populacji chorych ogółem

Ocena skuteczności finerenonu (FIN) względem placebo (PLC) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą typu 2. została przeprowadzona na podstawie wyników badania *FIDELIO* przedstawionych w publikacji *Bakris 2020* oraz uzupełniająco w publikacji *Filippatos 2021*.

Zgodnie z zasadami analizy statystycznej przyjętej przez autorów publikacji, w badaniu *FIDELIO* zastosowano testowanie hierarchiczne. Jeśli dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek wykazano istotną statystycznie różnicę, testowano drugorzędowy punkt końcowy dotyczący układu sercowo-naczyniowego. Tylko jeśli dla obu tych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie różnicę testowano kolejne punkty końcowe w następującej kolejności:

- czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny;
- czas do hospitalizacji z dowolnej przyczyny;
- zmiana stosunku albuminy w moczu do kreatyniny do 4 miesięcy;
- czas do wystąpienia drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek: niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*) obejmującej wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji.

Oceny skuteczności FIN w porównaniu do PLC dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowy złożony punkt końcowy:
 - czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek;
 - utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$;
 - zgon z powodu choroby nerek
- kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy:
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
 - zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;
 - udar mózgu niezakończony zgonem;

- hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon z dowolnej przyczyny;
- hospitalizacja z dowolnej przyczyny;
- drugorzędowy złożony punkt końcowy:
 - utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$;
 - stosunek albuminy w moczu do kreatyniny;
 - zmiana wartości eGFR;
 - zdarzenia związane z AFF (w tym nowo rozpoznane AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie oraz stężenie potasu u chorych z nowo rozpoznanym AFF).

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

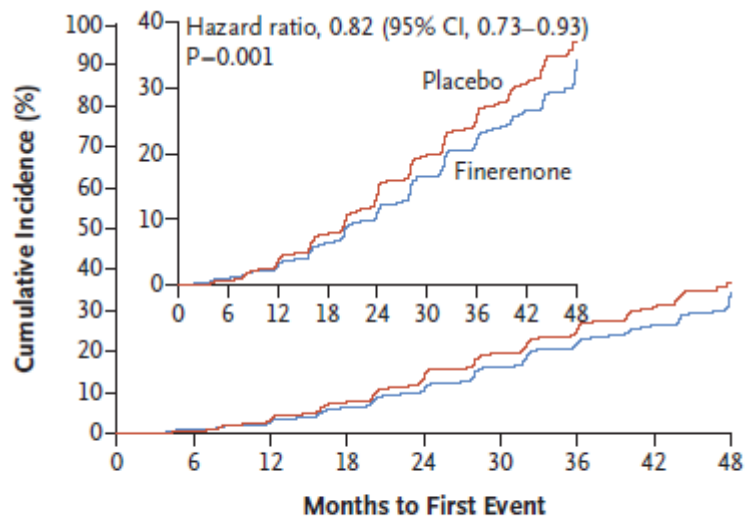
3.10.1. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek i jego składowe

Czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek (zdefiniowany jako przewlekła dializa lub przeszczep nerek, lub utrzymujące się zmniejszenie eGFR do < 15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 4 tygodnie) oraz utrzymujące się zmniejszenie eGFR o 40% lub więcej w porównaniu z wartością początkową przez co najmniej 4 tygodnie, lub zgonu z powodu choroby nerek stanowiły w badaniu *FIDELIO* pierwszorzędowy złożony punkt końcowy.

Częstość występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego była istotnie statystycznie niższa w grupie otrzymującej finerenon niż w grupie placebo (odpowiednio u 17,8% i 21,1% chorych), co świadczy o przewadze interwencji badanej, HR (95%CI): 0,82 (0,73; 0,93), $p=0,001$ i wskazuje, że oceniana interwencja powoduje zmniejszenie ryzyka względnego o 18%.

Tendencja ta utrzymywała się przez cały okres trwania obserwacji, co zostało przedstawione na wykresie poniżej. Na podstawie bezwzględnej różnicy między grupami (wynoszącej 3,4 punktu procentowego, 95% CI: 0,6; 6,2) stwierdzono, że po 3 latach liczba chorych, którzy powinni stosować terapię FIN, aby zapobiec jednemu zdarzeniu związanemu z pierwotnym złożonym punktem końcowym wynosiła 29 (95% CI: 16; 166).

Rysunek 2.
Częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w czasie do 48. miesiąca badania FIDELIO



No. at Risk

Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453	82
Finerenone	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441	83

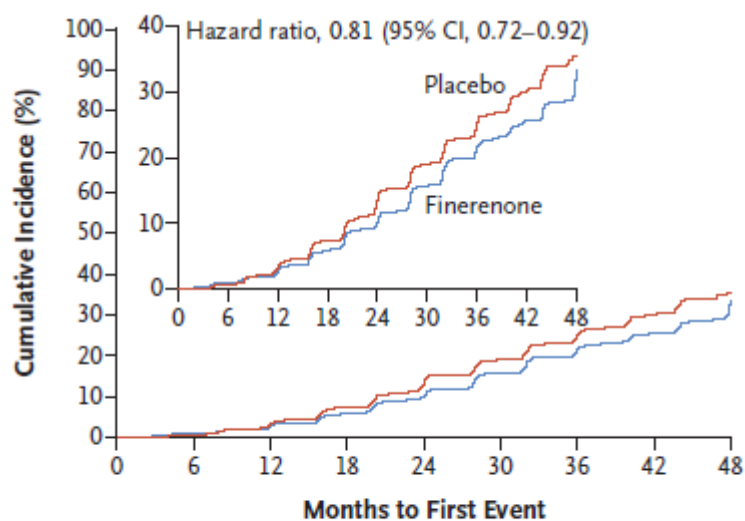
Źródło: FIDELIO (Bakris 2020)

Odsetek chorych, u których odnotowano występowanie składowych pierwszorzędnego wyniku był niższy w grupie chorych FIN względem chorych otrzymujących PLC w zakresie wszystkich analizowanych zmiennych (z wyjątkiem zgonu z powodu chorób nerek, który to raportowano u takiego samego odsetka chorych w obydwu analizowanych grupach).

Na wykresach poniżej przedstawiono częstość występowania utrzymującego się zmniejszenia eGFR o 40% lub więcej w porównaniu z wartością początkową oraz częstość występowania niewydolności nerek.

Rysunek 3.

Częstość występowania utrzymującego się zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ w porównaniu z wartością początkową w czasie do 48. miesiąca badania FIDELIO



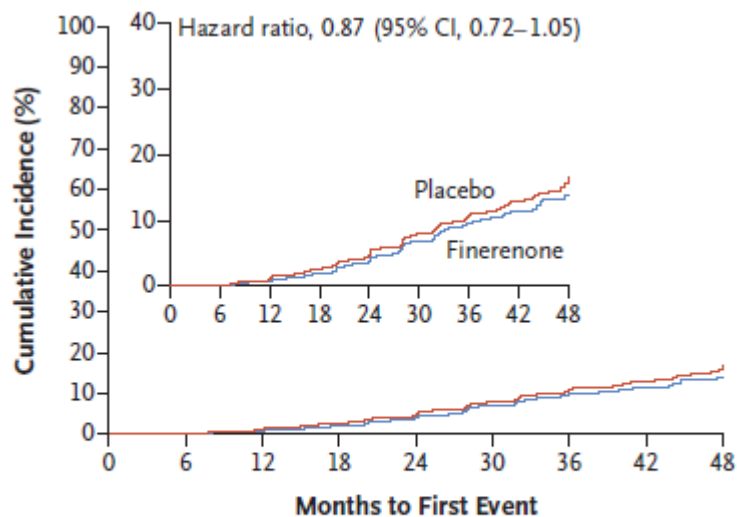
No. at Risk

Placebo	2841	2722	2588	2379	1758	1249	793	453	82
Finerenone	2833	2703	2606	2396	1808	1275	788	442	83

Źródło: FIDELIO (Bakris 2020)

Rysunek 4.

Częstość występowania niewydolności nerek w porównaniu z wartością początkową w czasie do 48. miesiąca badania FIDELIO



No. at Risk

Placebo	2841	2741	2645	2508	1911	1390	892	513	103
Finerenone	2833	2733	2658	2506	1932	1393	897	510	104

Źródło: FIDELIO (Bakris 2020)

Dodatkowe wyniki w podgrupach dotyczące pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego przedstawiono w Załączniku 7.1.1. Potwierdzają one wyniki przedstawione w głównej części analizy.

Ponadto, również wyniki analizy wrażliwości przeprowadzone dla pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego oraz jego składowych są spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części analizy (Załącznik 7.1.2).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 6.
Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ i zgonu z powodu choroby nerek

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ i zgon z powodu choroby nerek (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy)								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	504 (17,8)	2 833	600 (21,1)	2 841	0,82 (0,73; 0,93)	TAK (p=0,001)
Niewydolność nerek								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Niewydolność nerek	208 (7,3)	2 833	235 (8,3)	2 841	0,87 (0,72; 1,05)	n/o*
		Przewlekła dializa lub przeszczep nerek	119 (4,2)	2 833	139 (4,9)	2 841	0,86 (0,67; 1,10)	n/o*
		Utrzymujące się zmniejszenie eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² przez co najmniej 4 tygodnie	167 (5,9)	2 833	199 (7,0)	2 841	0,82 (0,67; 1,01)	n/o*
Utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych	479 (16,9)	2 833	577 (20,3)	2 841	0,81 (0,72; 0,92)	n/o*
Zgon z powodu choroby nerek								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zgon z powodu choroby nerek	2 (0,1)	2 833	2 (0,1)	2 841	n/o	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych

Tabela 7.
Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ i zgonu z powodu choroby nerek w przeliczeniu na pacjentolata

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ i zgon z powodu choroby nerek (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy)						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	7,59	2 833	9,08	2 841
Niewydolność nerek						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Niewydolność nerek	2,99	2 833	3,39	2 841
		Przewlekła dializa lub przeszczep nerek	1,60	2 833	1,87	2 841
		Utrzymujące się zmniejszenie eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² przez co najmniej 4 tygodnie	2,40	2 833	2,87	2 841
Utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych	7,21	2 833	8,73	2 841
Zgon z powodu choroby nerek						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zgon z powodu choroby nerek	n/o	2 833	n/o	2 841

3.10.2. Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący układu sercowo-naczyniowego i jego składowe

Czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca stanowił w badaniu *FIDELIO* kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy.

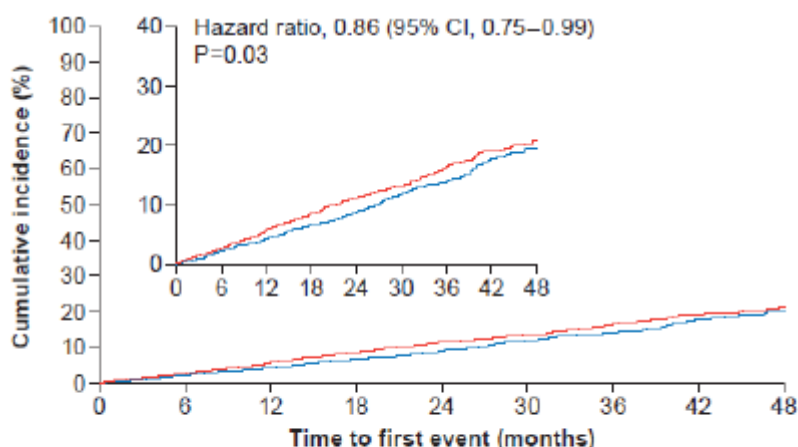
Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie PLC względem FIN (14,8% vs 13%), HR (95%CI): 0,86 (0,75; 0,99), p=0,03, co świadczy o skuteczności FIN i wskazuje, że oceniana interwencja powoduje zmniejszenie ryzyka względnego o 14%.

W zakresie występowania składowych drugorzędowego złożonego punktu końcowego, tylko w przypadku udaru mózgu niezakończony zgonem odsetek chorych z ww. punktem końcowym był wyższy w grupie FIN względem PLC (3,2% vs 3,1%). Pozostałe składowe drugorzędowego złożonego punktu końcowego wskazują na korzystną tendencję dla interwencji badanej.

Częstość występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 5.

Częstość występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w czasie do 48. miesiąca badania *FIDELIO*



No. at risk									
Placebo	2841	2753	2653	2549	1969	1475	951	536	115
Finerenone	2833	2760	2688	2582	2017	1488	984	537	111

Źródło: *FIDELIO* (Bakris 2020)

Na podstawie bezwzględnej różnicy między grupami (wynoszącej 2,4 punktu procentowego, 95% CI: 0,3; 4,5) stwierdzono, że po 3 latach liczba chorych, którzy powinni stosować terapię FIN, aby zapobiec jednemu zdarzeniu związanemu z pierwotnym złożonym punktem końcowym wynosiła 42 (95% CI: 22; 397).

Dodatkowo należy podkreślić, że wyniki analizy wrażliwości przeprowadzone dla kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego oraz jego składowych są spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części analizy (Załącznik 7.1.2).

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy)								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy	367 (13,0)	2 833	420 (14,8)	2 841	0,86 (0,75; 0,99)	TAK (p=0,03)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	128 (4,5)	2 833	150 (5,3)	2 841	0,86 (0,68; 1,08)	n/o*
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	70 (2,5)	2 833	87 (3,1)	2 841	0,80 (0,58; 1,09)	n/o*
Udar mózgu niezakończony zgonem								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Udar mózgu niezakończony zgonem	90 (3,2)	2 833	87 (3,1)	2 841	1,03 (0,76; 1,38)	n/o*
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	139 (4,9)	2 833	162 (5,7)	2 841	0,86 (0,68; 1,08)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych

Tabela 9.

Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w przeliczeniu na pacjentolata

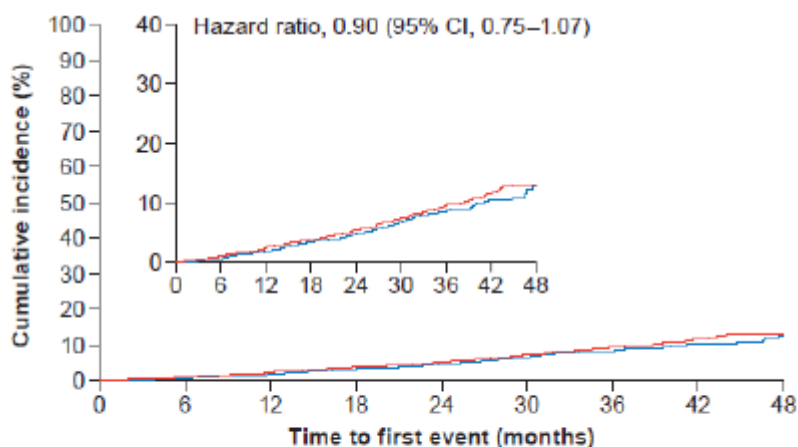
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy)						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy	5,11	2 833	5,92	2 841
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1,69	2 833	1,99	2 841
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	0,94	2 833	1,17	2 841
Udar mózgu niezakończony zgonem						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Udar mózgu niezakończony zgonem	1,21	2 833	1,18	2 841
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	1,89	2 833	2,21	2 841

3.10.3. Zgon z dowolnej przyczyny

W czasie 2,6 lat obserwacji w badaniu *FIDELIO* odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie zgonu z dowolnej przyczyny był niższy w grupie otrzymującej FIN względem chorych otrzymujących PLC (7,7% vs 8,6%), ale różnica między grupami nie była znamienna statystycznie, HR (95%CI): 0,90 (0,75; 1,07). W związku z tym zgodnie z protokołem przerwano sekwencję testowania hierarchicznego i pozostałe w hierarchii punkty końcowe były analizowane jako eksploracyjne.

Dane szczegółowe przedstawiono na wykresie oraz w tabeli poniżej.

Rysunek 6.
Częstość występowania zgonu z dowolnej przyczyny w czasie do 48. miesiąca badania *FIDELIO*



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	2841	2810	2773	2714	2148	1637	1076	627	135
Finerenone	2833	2811	2778	2718	2152	1624	1089	622	135

Źródło: *FIDELIO* (Bakris 2020)

Tabela 10.
Częstość występowania zgonu z dowolnej przyczyny

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Zgon z dowolnej przyczyny								
<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	2,6 lat	Zgon z dowolnej przyczyny	219 (7,7)	2 833	244 (8,6)	2 841	0,90 (0,75; 1,07)	NIE

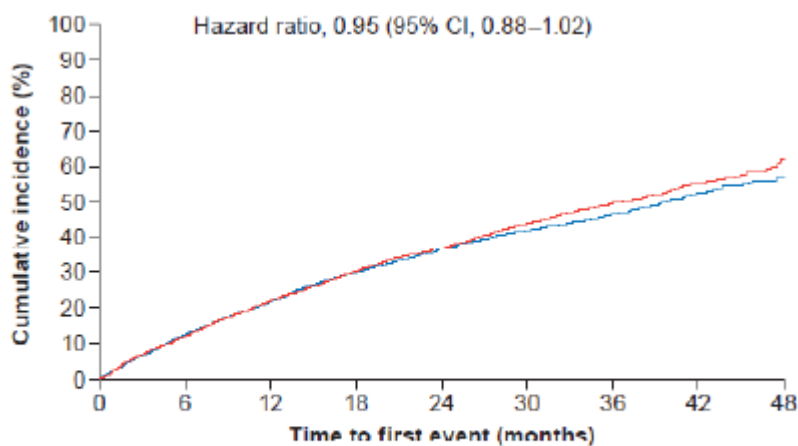
Tabela 11.
Częstość występowania zgonu z dowolnej przyczyny w przeliczeniu na pacjentolata

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Zgon z dowolnej przyczyny						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zgon z dowolnej przyczyny	2,90	2 833	3,23	2 841

3.10.4. Hospitalizacja z dowolnej przyczyny

Hospitalizacja z dowolnej przyczyny obserwowana była u podobnego odsetka chorych zarówno otrzymujących interwencję badaną, jak i przyjmujących PLC (występowała nieznacznie częściej w grupie chorych otrzymujących PLC, tj. odpowiednio: 44,6% vs 46,5%), HR (95%CI): 0,95 (0,88; 1,02). Tendencja ta utrzymywała się przez cały okres obserwacji, co widoczne jest na wykresie poniżej.

Rysunek 7.
Częstość występowania hospitalizacji z dowolnej przyczyny w czasie do 48. miesiąca badania FIDELIO



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	2841	2488	2194	1937	1370	947	580	300	51
Finerenone	2833	2474	2203	1949	1396	979	613	308	56

Źródło: FIDELIO (Bakris 2020)

W tabelach poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 12.
Częstość występowania hospitalizacji z dowolnej przyczyny

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	1 263 (44,6)	2 833	1 321 (46,5)	2 841	0,95 (0,88; 1,02)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych

Tabela 13.
Częstość występowania hospitalizacji z dowolnej przyczyny w przeliczeniu na pacjentolata

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	22,56	2 833	23,87	2 841

3.10.5. Drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek

Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek stanowiły w badaniu FIDELIO drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek.

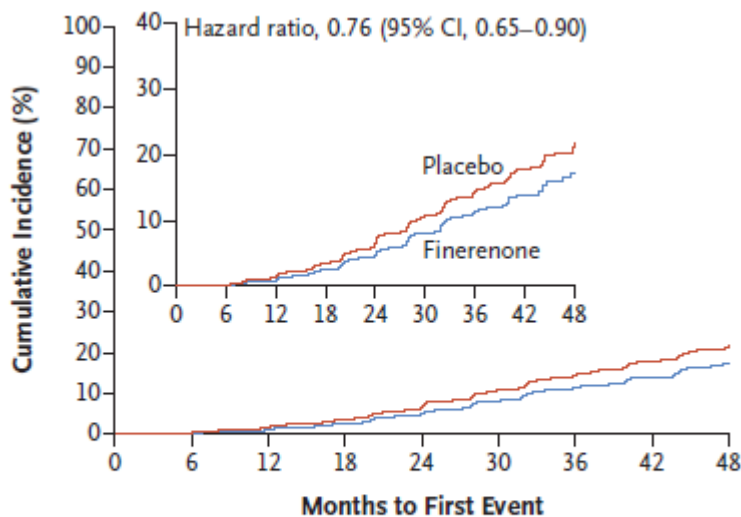
Częstość występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek była niższa w grupie otrzymującej finerenon niż w grupie placebo (odpowiednio u 8,9% i 11,5% chorych), co świadczy o przewadze interwencji badanej, HR (95%CI): 0,76 (0,65; 0,90).

Należy także podkreślić, że także analiza utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ względem wartości początkowych, stanowiącego składową drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek, wskazała na wyższą skuteczność FIN względem PLC (5,9% vs 8,6%), HR (95%CI): 0,68 (0,55; 0,82).

Na wykresach poniżej przedstawiono częstość występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek i utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$.

Rysunek 8.

Częstość występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek w czasie do 48. miesiąca badania *FIDELIO*



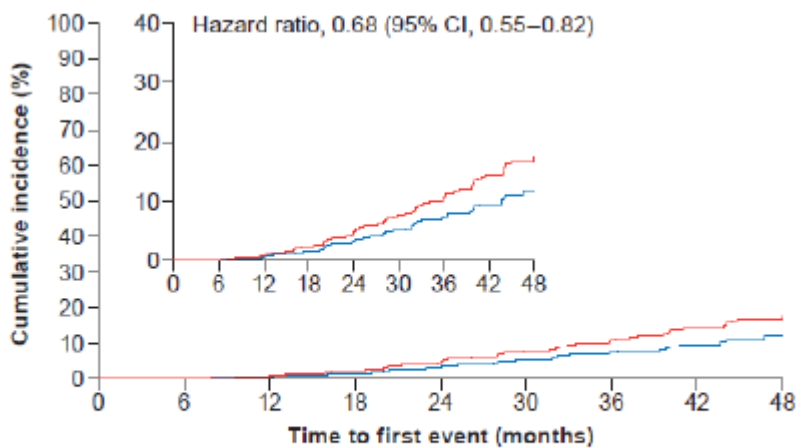
No. at Risk

Placebo	2841	2740	2636	2490	1887	1364	873	499	98
Finerenone	2833	2732	2655	2492	1915	1377	883	501	101

Źródło: *FIDELIO* (Bakris 2020)

Rysunek 9.

Częstość występowania utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ względem wartości początkowych w czasie do 48. miesiąca badania *FIDELIO*



No. at risk

Placebo	2841	2739	2646	2496	1900	1382	891	504	99
Finerenone	2833	2730	2655	2497	1919	1390	894	505	105

Źródło: *FIDELIO* (Bakris 2020)

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 14.
Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ lub zgonu z powodu choroby nerek

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek (drugorzędowy złożony punkt końcowy)								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Drugorzędowy złożony punkt końcowy	252 (8,9)	2 833	326 (11,5)	2 841	0,76 (0,65; 0,90)	n/o*
Utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ względem wartości początkowych								
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$	167 (5,9)	2 833	245 (8,6)	2 841	0,68 (0,55; 0,82)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych

Tabela 15.
Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ lub zgonu z powodu choroby nerek w przeliczeniu na pacjentolata

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek (drugorzędowy złożony punkt końcowy)						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Drugorzędowy złożony punkt końcowy	3,64	2 833	4,74	2 841
Utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ względem wartości początkowych						
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$	2,41	2 833	3,54	2 841

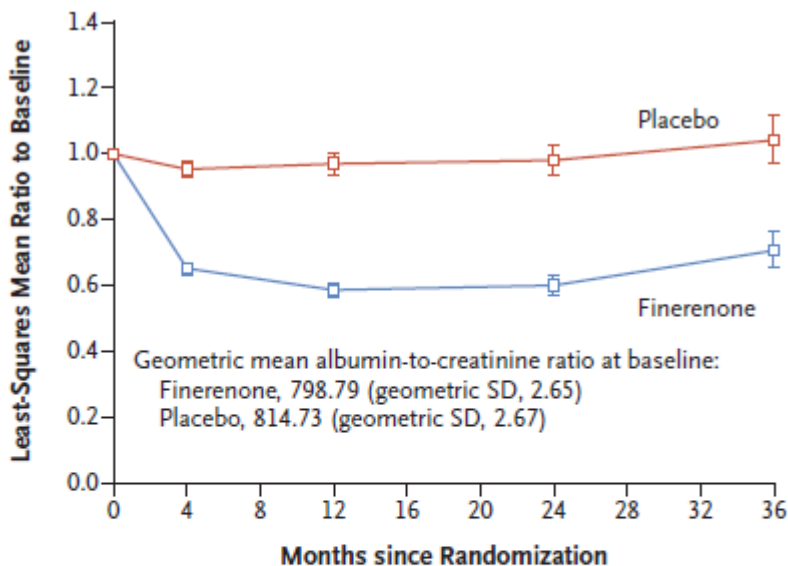
3.10.6. Stosunek albuminy w moczu do kreatyniny

W ramach badania *FIDELIO* oceniano także stosunek albuminy w moczu do kreatyniny. Przez cały okres obserwacji niższy stosunek albuminy w moczu do kreatyniny raportowano w grupie chorych stosujących FIN względem chorych przyjmujących PLC, co świadczy o przewadze interwencji badanej (prawidłowa ilość albuminy w moczu wynosi <30 mg/g kreatyniny).

Szczegóły są widoczne na wykresie poniżej.

Rysunek 10.

Średnia zmiana stosunku albuminy w moczu do kreatyniny względem wartości początkowych w czasie do 36. miesiąca badania FIDELIO



No. of Patients

Finerenone	2831	2725	2582	1841	856
Placebo	2840	2726	2598	1825	834

Mean Change from Baseline (percent)

Finerenone	Ref.	-34.7	-41.3	-39.9	-29.3
Placebo	Ref.	-4.7	-3.0	-2.0	4.1

Źródło: FIDELIO (Bakris 2020)

Mierzone metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least-squares method*)

3.10.7. Zmiana wartości eGFR

Zmiana wartości eGFR w czasie została przedstawiona na wykresie poniżej. Wartości początkowe eGFR wynosiły odpowiednio 44,4 oraz 44,3 ml/min/1,73m², w związku z czym im mniejsza redukcja wartości eGFR tym większa skuteczność terapii. Średnia zmiana eGFR względem wartości początkowej wynosiła -3,18 w grupie chorych otrzymujących FIN oraz -0,73 w grupie chorych stosujących PLC do 4 miesiąca obserwacji (co wskazuje na przewagę PLC). Po 4 miesiącu w grupie PLC nadal obserwowano znaczny spadek eGFR natomiast w grupie FIN uległ on spowolnieniu i w okresie od 4. do 44 miesiąca średnia zmiana wynosiła -2,66 w grupie FIN oraz -3,97 w grupie PLC (co wskazuje na przewagę FIN i jego długookresową skuteczność).

Zgodnie z dokumentem EMA EPAR Wnioskodawca przedstawił analizę sugerującą, że znaczące początkowe zmniejszenie wartości jest związane z lepszym długoterminowym

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
FIDELIO (Filippatos 2021)	2,6 lat	Migotanie przedsionków	104 (3,7)	2 833	137 (4,8)	2 841	n/o	n/o*
		Trzepotanie przedsionków	16 (0,6)	2 833	16 (0,6)	2 841	n/o	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych

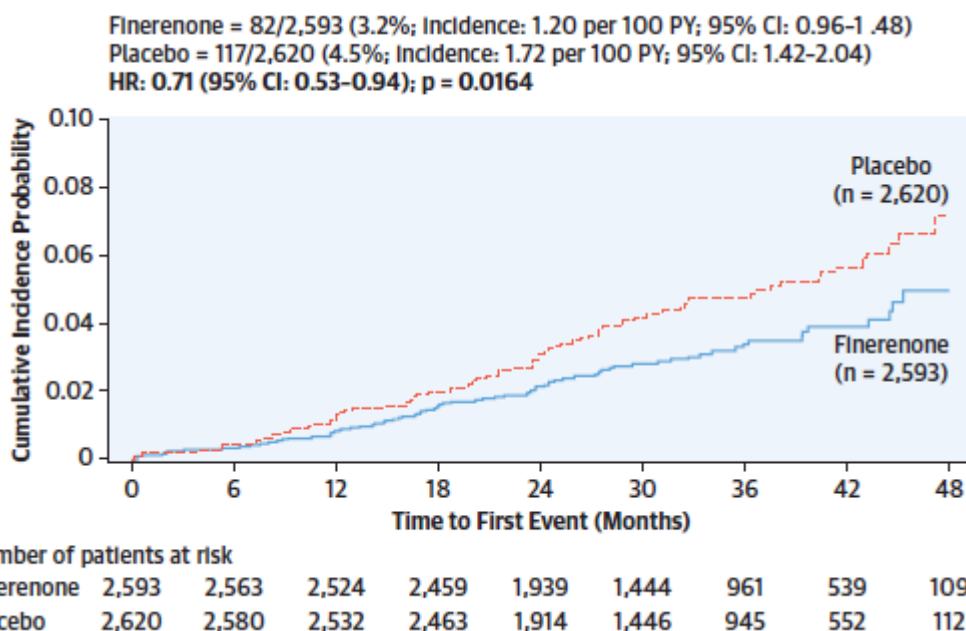
3.10.8.1. Nowo rozpoznane AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie

Częstość występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie była znamienne statystycznie niższa w przypadku stosowania FIN w porównaniu do grupy chorych otrzymujących PLC (odpowiednio 3,2% vs 4,5%), HR (95%CI): 0,71 (0,53; 0,94), p= 0,0164.

Dodatkowo należy pokreślić, że od 6 miesiąca terapii raportowano różnice w zakresie występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie, które to zaczęły się powiększać i utrzymywały się na zbliżonym poziomie wraz ze wzrostem czasu trwania obserwacji. Jest to widoczne na krzywej Kaplana-Meiera, przedstawionej poniżej.

Rysunek 12.

Czas do wystąpienia nowo rozpoznanego AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie w czasie do 48. miesiąca badania FIDELIO



Źródło: FIDELIO (Filippatos 2021)

Dodatkowe wyniki w podgrupach (w tym w podziale na wiek chorych, płeć, wskaźnik masy ciała, choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, początkową wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, początkową wartość UACR i stężenia potasu w surowicy) dotyczące

występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie w czasie 2,6 lat obserwacji przedstawiono w Załączniku 7.1.3. Są one spójne w wynikami analizy podstawowej.

Dane szczegółowe umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Częstość występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Nowo rozpoznane AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie								
<i>FIDELIO (Filippatos 2021)</i>	2,6 lat	AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie	82 (3,2)	2 593	117 (4,5)	2 620	0,71 (0,53; 0,94)	TAK (p= 0,0164)

Tabela 18.
Częstość występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie w przeliczeniu na pacjentolata

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Nowo rozpoznane AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie						
<i>FIDELIO (Filippatos 2021)</i>	2,6 lat	AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie	1,20	2 593	1,72	2 620

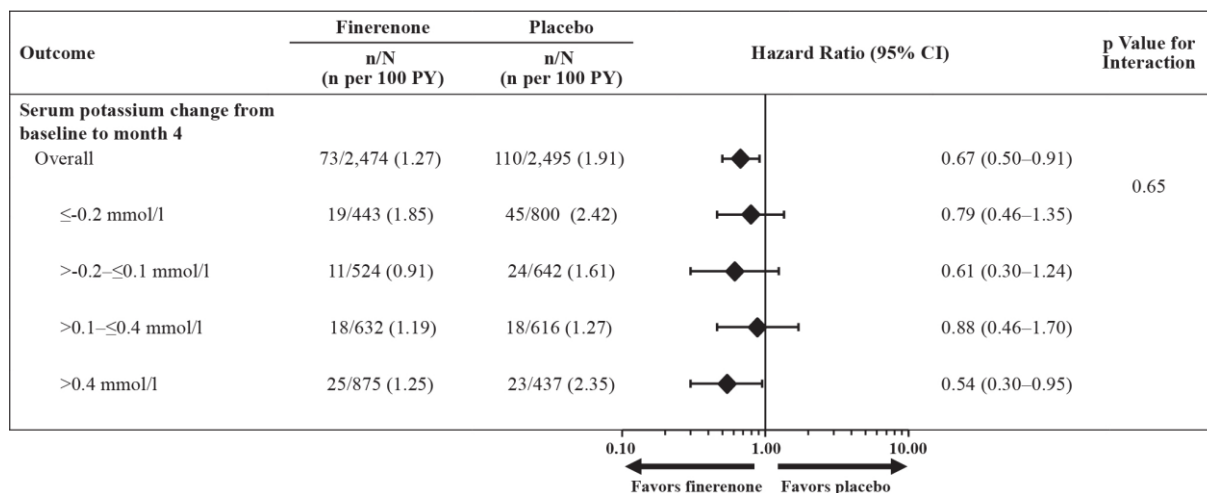
3.10.8.2. Stężenie potasu u chorych z nowo rozpoznanym AFF bez AFF w wywiadzie

Zgodnie z informacją umieszczoną w publikacji *Filippatos 2021*, nie odnotowano heterogeniczności w zakresie wpływu leczenia na wystąpienie nowego przypadku AFF do 4. miesiąca obserwacji w zależności od różnych poziomów zmiany stężenia potasu w surowicy względem wartości podstawowej.

Szczegóły są widoczne na wykresie poniżej.

Rysunek 13.

Zmiana stężenia potasu do 4. mies. obserwacji względem wartości początkowej wśród chorych bez AFF w wywiadzie



Źródło: *FIDELIO (Filippatos 2021)*

Wpływ zmiany stężenia potasu w surowicy krwi do 4. miesiąca terapii względem wartości początkowej na wystąpienie nowego przypadku AFF analizowano przy użyciu warstwowego modelu hazardów proporcjonalnych Coxa

3.11. Ocena skuteczności FIN+BT względem PLC+BT w podgrupie chorych stosujących insulinę

Ocena skuteczności finerenonu (FIN) względem placebo (PLC) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą typu 2. w podgrupie chorych stosujących insulinę została przeprowadzona na podstawie wyników badania *FIDELIO* przedstawionych w publikacji *Rossing 2022*.

Oceny skuteczności FIN w porównaniu do PLC w podgrupie chorych stosujących insulinę dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowy złożony punkt końcowy;
- kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy;
- drugorzędowy złożony punkt końcowy;
- stosunek albuminy w moczu do kreatyniny.

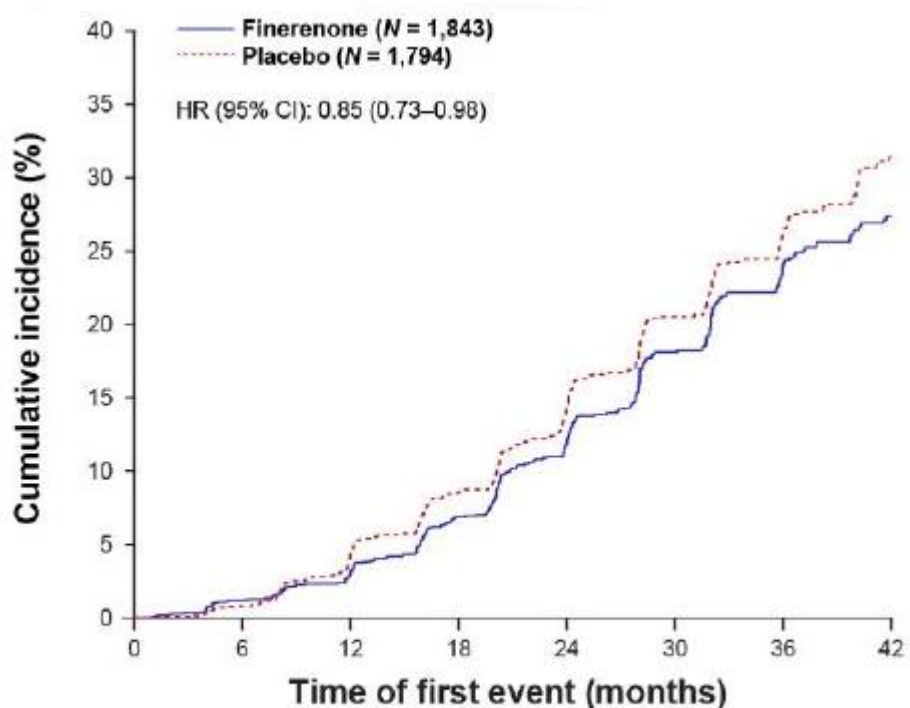
W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

3.11.1. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek raportowano rzadziej wśród chorych leczonych FIN względem chorych otrzymujących PLC (18% vs 21,3%), co świadczy o przewadze interwencji badanej (mniejszy odsetek chorych z ww. punktem końcowym oznacza wyższą skuteczność leczenia), HR (95%CI): 0,85 (0,73; 0,98). Efekt leczenia jest uważany za klinicznie istotny.

Dane te potwierdza tendencja widoczna na wykresie poniżej – od około 9 miesiąca terapii częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego jest wyższa w grupie chorych stosujących PLC, co utrzymuje się do końca okresu obserwacji.

Rysunek 14.
Częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w czasie do 42. miesiąca badania FIDELIO w podgrupie chorych stosujących insulinę



No. of patients at risk								
Finerenone	1,843	1,757	1,684	1,540	1,127	781	483	273
Placebo	1,794	1,720	1,624	1,484	1,090	764	475	274

Źródło: FIDELIO (Rossing 2022)

Dodatkowo, częstość występowania zdarzeń klasyfikowanych jako składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego była niższa w grupie chorych stosujących

FIN względem chorych stosujących PLC. Dane te są więc spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części analizy.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ i zgonu z powodu choroby nerek w podgrupie chorych stosujących insulinę

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ i zgon z powodu choroby nerek (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy)								
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	332 (18,0)	1 843	382 (21,3)	1 794	0,85 (0,73; 0,98)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych

Tabela 20.
Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ i zgonu z powodu choroby nerek w przeliczeniu na pacjentolata w podgrupie chorych stosujących insulinę

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ i zgon z powodu choroby nerek (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy)						
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	7,85	1 843	9,28	1 794

3.11.2. Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący układu sercowo-naczyniowego

Analiza częstości występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego wskazuje na wyniki analogiczne do obserwowanych w przypadku oceny pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego.

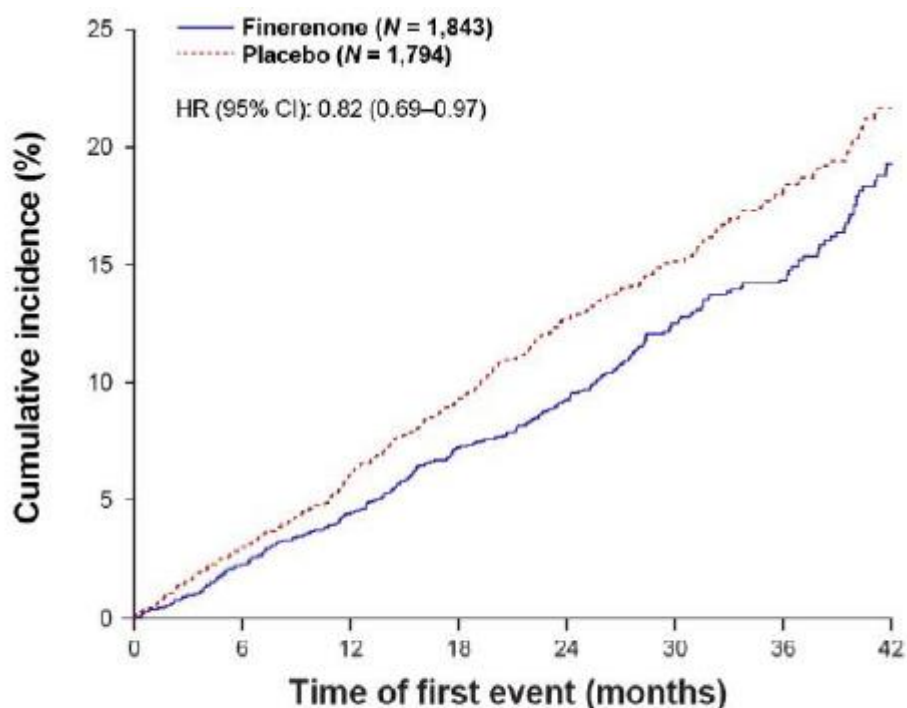
Odsetek chorych stosujących insulinę, u których raportowano wystąpienie kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego był wyższy w grupie PLC względem chorych

stosujących FIN (odpowiednio 16,7% vs 13,8%), co świadczy o korzyści interwencji badanej, HR (95%CI): 0,82 (0,69; 0,97).

Przewaga FIN obserwowana była od początku okresu obserwacji i utrzymywała się do jego końca, tj. do 42. miesiąca leczenia, co przedstawia poniższy wykres.

Rysunek 15.

Częstość występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w czasie do 42. miesiąca badania *FIDELIO* w podgrupie chorych stosujących insulinę



No. of patients at risk		0	6	12	18	24	30	36	42
Finerenone	1,843	1,791	1,741	1,664	1,274	932	608	321	
Placebo	1,794	1,734	1,668	1,596	1,218	892	564	311	

Źródło: *FIDELIO* (Rossing 2022)

Dodatkowo, częstość występowania zdarzeń klasyfikowanych jako składowe kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego była niższa w grupie chorych stosujących FIN względem chorych stosujących PLC. Dane te są więc spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części analizy.

Dane szczegółowe znajdują się w tabelach poniżej.

Tabela 21.

Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia

sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w podgrupie chorych stosujących insulinę

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy)								
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy	255 (13,8)	1 843	299 (16,7)	1 794	0,82 (0,69; 0,97)*	n/o**

*w publikacji *Rossing 2022* wystąpiła rozbieżność w podanych danych, w jednym miejscu przedstawiono wartość HR 0,83 (95% CI: 0,69; 1,01). Najprawdopodobniej rozbieżność wynika z błędów autorów publikacji

**badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych

Tabela 22.
Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w przeliczeniu na pacjentolata w podgrupie chorych stosujących insulinę

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy)						
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy	5,56	1 843	6,79	1 794

3.11.3. Drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek

W ramach badania *FIDELIO* oceniano także częstość występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego.

W czasie 2,6 lat obserwacji niższy odsetek chorych z ww. punktem końcowym raportowano w grupie chorych stosujących insulinę oraz leczonych FIN względem chorych stosujących insulinę i otrzymujących PLC (9% vs 11,5%), HR (95%CI): 0,74 (0,59; 0,94). Biorąc pod uwagę, że mniejsza częstość występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego

dotyczącego nerek wskazuje na wyższą skuteczność leczenia należy podkreślić długookresowe korzyści płynące ze stosowania FIN.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 23.

Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ lub zgonu z powodu choroby nerek w podgrupie chorych stosujących insulinę

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek (drugorzędowy złożony punkt końcowy)								
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Drugorzędowy złożony punkt końcowy	166 (9,0)	1 843	207 (11,5)	1 794	0,74 (0,59; 0,94)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych

Tabela 24.

Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ lub zgonu z powodu choroby nerek w przeliczeniu na pacjentolata w podgrupie chorych stosujących insulinę

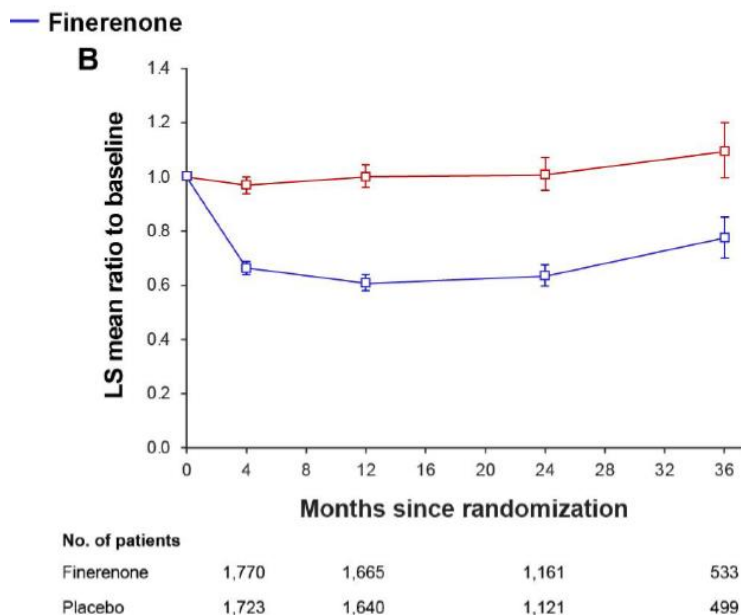
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
			Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek (drugorzędowy złożony punkt końcowy)						
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Drugorzędowy złożony punkt końcowy	3,76	1 843	4,84	1 794

3.11.4. Stosunek albuminy w moczu do kreatyniny

Zgodnie z informacją umieszczoną w publikacji *Rossing 2022*, analiza modeli mieszanych (ang. *mixed-model analysis*) wykazała, że stosunek albuminy w moczu do kreatyniny zmniejszył się w 4. miesiącu leczenia o podobną wartość w obydwu analizowanych grupach (stosujących FIN i otrzymujących PLC): średnia zmiana mierzona metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least-squares method*) wynosiła 0,68 (95% CI: 0,65; 0,72), $p < 0,0001$ w podgrupie chorych stosujących insulinę.

Dane szczegółowe przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 16.
Średnia zmiana albuminy w moczu do kreatyniny względem wartości początkowych do 36. miesiąca badania *FIDELIO* w podgrupie chorych stosujących insulinę



Źródło: *FIDELIO* (Rossing 2022)

Analiza modeli mieszanych przeprowadzona przy użyciu metody LSM

3.12. Ocena bezpieczeństwa FIN+BT względem PLC+BT w populacji chorych ogółem

Analiza bezpieczeństwa finerenonu względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą typu 2. została przeprowadzona na podstawie wyników badania *FIDELIO* przedstawionych w publikacji *Bakris 2020*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Zgony

W badaniu *FIDELIO* nie odnotowano wśród chorych zgonów związanych z hipokaliemią.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 25.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FIDELIO</i> (<i>Bakris 2020</i>)	2,6 lat	Zgon z powodu hiperkaliemii	0 (0,0)	2 827	0 (0,0)	2 831	n/o	0,00 (-0,00; 0,00)	NIE

3.12.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *FIDELIO* ciężkie działania niepożądane odnotowano wśród 1,7% chorych z ramienia finerenonu oraz 1,2 % chorych z grupy przyjmującej placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 26.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Ciężkie działania niepożądane*	48 (1,7)	2 827	34 (1,2)	2 831	1,42 (0,91; 2,21)	0,005 (-0,001; 0,01)	NIE

*działanie niepożądane uznawano za ciężkie, jeśli prowadziło do zgonu, zagrażało życiu, powodowało hospitalizację (lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji), spowodowało trwałe lub klinicznie istotne inwalidztwo lub niezdolność do pracy, prowadziło do wrodzonej nieprawidłowości lub wady wrodzonej lub zostało uznane przez badacza za ciężkie lub istotne zdarzenie medyczne

3.12.3. Działania niepożądane

W badaniu *FIDELIO* działania niepożądane odnotowano wśród 22,9% chorych stosujących FIN oraz 15,9% chorych z ramienia placebo. Hiperkaliemia została odnotowana wśród 11,8% chorych z grupy FIN oraz 4,8 % z grupy placebo. Różnice między grupami były istotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 27,
Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Działania niepożądane										
<i>FIDELIO</i> (<i>Bakris 2020</i>)	2,6 lat	Działania niepożądane	646 (22,9)	2 827	449 (15,9)	2 831	1,57 (1,37; 1,80)	0,07 (0,05; 0,09)	14 (11; 20)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO</i> (<i>Bakris 2020</i>)	2,6 lat	Hiperkaliemia*	333 (11,8)	2 827	135 (4,8)	2 827	2,67 (2,17; 3,28)	0,07 (0,06; 0,08)	14 (12; 16)	TAK

*przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*): hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

3.12.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano wśród 31,9% oraz 34,3% chorych odpowiednio w ramieniu FIN oraz PLC, z czego zdarzenia dotyczące epizodów hiperkaliemii wystąpiły u 1,6% chorych w grupie FIN oraz 0,4% chorych w ramieniu kontrolnym.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 28,
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Ciężkie zdarzenia niepożądane*	902 (31,9)	2 827	971 (34,3)	2 831	0,90 (0,80; 1,00)	-0,02 (-0,05; 0,001)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Hiperkaliemia*^	44 (1,6)	2 827	12 (0,4)	2 831	3,71 (1,96; 7,05)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK

*zdarzenie niepożądane uznawano za ciężkie, jeśli prowadziło do zgonu, zagrażało życiu, powodowało hospitalizację (lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji), spowodowało trwałe lub klinicznie istotne inwalidztwo lub niezdolność do pracy, prowadziło do wrodzonej nieprawidłowości lub wady wrodzonej lub zostało uznane przez badacza za ciężkie lub istotne zdarzenie medyczne

^przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

3.12.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia

W badaniu *FIDELIO* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem wystąpiły u 87,3 % chorych w grupie badanej oraz u 87,5% chorych z grupy kontrolnej.

Najczęściej występującymi kategoriami zdarzeń niepożądanych, które zaistniały w czasie trwania leczenia były zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych, zaistniałych w trakcie leczenia była porównywalna w obydwu grupach. Wśród chorych z ramienia finerenonu istotnie częściej odnotowywano hiperkaliemię oraz obniżony eGFR. Zdarzenia niepożądane związane z hiperkaliemią występowały dwukrotnie częściej w grupie finerenonu niż w grupie placebo (odpowiednio 18,3% i 9,0%).

Wśród chorych z grupy placebo istotnie statystycznie częściej obserwowano zaburzenia naczyniowe, takie jak nadciśnienie czy obrzęk obwodowy, a także hipoglikemię i zapalenie płuc.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 29,
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia	2 468 (87,3)	2 827	2 478 (87,5)	2 831	0,98 (0,84; 1,15)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 227 (43,4)	2 827	1 255 (44,3)	2 831	0,96 (0,87; 1,07)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	206 (7,3)	2 827	198 (7,0)	2 831	1,05 (0,85; 1,28)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	311 (11,0)	2 827	301 (10,6)	2 831	1,04 (0,88; 1,23)	0,004 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Anemia	209 (7,4)		191 (6,7)		1,10 (0,90; 1,35)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia układu immunologicznego	27 (1,0)	2 827	23 (0,8)	2 831	1,18 (0,67; 2,06)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia endokrynologiczne										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia endokrynologiczne	83 (2,9)	2 827	103 (3,6)	2 831	0,80 (0,60; 1,07)	-0,01 (-0,02; 0,002)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 045 (37,0)	2 827	958 (33,8)	2 831	1,15 (1,03; 1,28)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (16; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Hiperkaliemia w ocenie badacza*	516 (18,3)		255 (9,0)		2,26 (1,92; 2,65)	0,09 (0,07; 0,11)	11 (9; 14)	TAK
		Hiperkaliemia	446 (15,8)		221 (7,8)		2,21 (1,87; 2,62)	0,08 (0,06; 0,10)	12 (10; 16)	TAK
		Hipoglikemia	151 (5,3)		194 (6,9)		0,77 (0,62; 0,96)	-0,02 (-0,03; -0,003)	NNT=50 (34; 334)	TAK
		Hipokaliemia w ocenie badacza	28 (1,0)		61 (2,2)		0,45 (0,29; 0,71)	-0,01 (-0,02; -0,01)	NNT=100 (50; 100)	TAK
Zaburzenia psychiczne										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia psychiczne	148 (5,2)	2 827	192 (6,8)	2 831	0,76 (0,61; 0,95)	-0,02 (-0,03; -0,003)	NNT=50 (34; 334)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia układu nerwowego	567 (20,1)	2 827	623 (22,0)	2 831	0,89 (0,78; 1,01)	-0,02 (-0,04; 0,002)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	146 (5,2)		153 (5,4)		0,95 (0,76; 1,20)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia w obrębie oka	339 (12,0)	2 827	387 (13,7)	2 831	0,86 (0,74; 1,01)	-0,02 (-0,03; 0,001)	NNT=50 (34; 1 000)	TAK
Zaburzenia ucha i błędnika										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia ucha i błędnika	121 (4,3)	2 827	102 (3,6)	2 831	1,20 (0,91; 1,57)	0,01 (-0,003; 0,02)	100 (50; 333)	TAK
Zaburzenia serca										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia serca	313 (11,1)	2 827	393 (13,9)	2 831	0,77 (0,66; 0,91)	-0,03 (-0,05; -0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	2,6 lat	Zaburzenia naczyniowe	537 (19,0)	2 827	537 (19,0)	2 831	1,00 (0,88; 1,14)	0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Nadciśnienie	212 (7,5)		273 (9,6)		0,76 (0,63; 0,92)	-0,02 (-0,04; -0,01)	NNT=50 (25; 100)	TAK
		Obrzęk obwodowy	186 (6,6)		304 (10,7)		0,59 (0,48; 0,71)	-0,04 (-0,06; -0,03)	NNT=25 (17; 34)	TAK
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	2,6 lat	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	463 (16,4)	2 827	512 (18,1)	2 831	0,89 (0,77; 1,02)	-0,02 (-0,04; 0,003)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	241 (8,5)		250 (8,8)		0,96 (0,80; 1,16)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	181 (6,4)		189 (6,7)		0,96 (0,77; 1,18)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	134 (4,7)		151 (5,3)		0,88 (0,70; 1,12)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	128 (4,5)		181 (6,4)		0,69 (0,55; 0,88)	-0,02 (-0,03; -0,01)	NNT=50 (34; 100)	TAK
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	2,6 lat	Zaburzenia żołądka i jelit	747 (26,4)	2 827	772 (27,3)	2 831	0,96 (0,85; 1,08)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Biegunka	184 (6,5)		189 (6,7)		0,97 (0,79; 1,20)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zaparcia	131 (4,6)		163 (5,8)		0,80 (0,63; 1,01)	-0,01 (-0,02; 0,0003)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>FIDELIO</i> (Bakris 2020)	2,6 lat	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	123 (4,4)	2 827	136 (4,8)	2 831	0,90 (0,70; 1,16)	-0,005 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	450 (15,9)	2 827	452 (16,0)	2 831	1,00 (0,86; 1,15)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	773 (27,3)	2 827	790 (27,9)	2 831	0,97 (0,87; 1,09)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Ból pleców	175 (6,2)		175 (6,2)		1,00 (0,81; 1,24)	0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ból stawów	142 (5,0)		149 (5,3)		0,95 (0,75; 1,21)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	524 (18,5)	2 827	553 (19,5)	2 831	0,94 (0,82; 1,07)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Obniżenie GFR	179 (6,3)		133 (4,7)		1,37 (1,09; 1,73)	0,02 (0,004; 0,03)	50 (33; 250)	TAK
		Zakażenie układu moczowego	179 (6,3)		192 (6,8)		0,93 (0,75; 1,15)	-0,005 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Ostre uszkodzenie nerek w ocenie badacza	129 (4,6)		136 (4,8)		0,95 (0,74; 1,21)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0 (0,0)	2 827	1 (<0,1)	2 831	0,14 (0,003; 6,83)	-0,0004 (-0,001; 0,001)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	126 (4,5)	2 827	146 (5,2)	2 831	0,86 (0,67; 1,10)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
		Hiperplazja piersi	0 (0,0)		3 (0,1)		0,14 (0,01; 1,30)	-0,001 (-0,002; 0,0003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ginekomastia	6 (0,2)		6 (0,2)		1,00 (0,32; 3,11)	0,0000 (-0,002; 0,002)	n/d	NIE
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	18 (0,6)	2 827	15 (0,5)	2 831	1,20 (0,61; 2,39)	0,001 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	512 (18,1)	2 827	645 (22,8)	2 831	0,75 (0,66; 0,85)	-0,05 (-0,07; -0,03)	NNT=20 (15; 34)	TAK
Badania diagnostyczne										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Badania diagnostyczne	649 (23,0)	2 827	682 (24,1)	2 831	0,94 (0,83; 1,06)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	455 (16,1)	2 827	467 (16,5)	2 831	0,97 (0,84; 1,12)	-0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Uwarunkowania społeczne										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Uwarunkowania społeczne	1 (<0,1)	2 827	1 (<0,1)	2 831	1,00 (0,06; 16,02)	0,0000 (-0,001; 0,001)	n/d	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Procedury medyczne i chirurgiczne	181 (6,4)	2 827	192 (6,8)	2 831	0,94 (0,76; 1,16)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	3 (0,1)	2 827	4 (0,1)	2 831	0,75 (0,17; 3,36)	-0,0004 (-0,002; 0,002)	n/d	NIE

*przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

3.12.6. Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu *FIDELIO* chorzy z ramienia FIN byli istotnie częściej hospitalizowani w związku z wystąpieniem hiperkalemii (1,4 %) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (0,3%). Nie odnotowano natomiast takiej zależności w przypadku hospitalizacji związanych z wystąpieniem ostrego uszkodzenia bądź ostrej niewydolności nerek.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 30,
Częstość występowania hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Hospitalizacja z powodu hiperkaliemii	40 (1,4)	2 827	8 (0,3)	2 831	5,06 (2,37; 10,84)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Hospitalizacja z powodu ostrego uszkodzenia nerek	53 (1,9)	2 827	47 (1,7)	2 831	1,13 (0,76; 1,68)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
		Hospitalizacja z powodu ostrej niewydolności nerek	70 (2,5)		71 (2,5)		0,99 (0,71; 1,38)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

3.12.7. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu *FIDELIO* częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia wyniosła 7,3% oraz 5,9 % odpowiednio w ramieniu FIN oraz PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia miały miejsce wśród 2,7% i 2,8% odpowiednio w grupie stosującej FIN oraz PLC.

Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia hiperkaliemii dotyczyło 2,3 % chorych z ramienia FIN oraz 0,9% z grupy otrzymującej placebo.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	207 (7,3)	2 827	168 (5,9)	2 831	1,25 (1,01; 1,55)	0,01 (0,001; 0,03)	100 (33; 1000)	TAK
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	75 (2,7)		78 (2,8)		0,96 (0,70; 1,33)	-0,001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Przerwanie leczenia z powodu hiperkaliemii	64 (2,3)	2 827	25 (0,9)	2 831	2,60 (1,63; 4,14)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>FIDELIO (Bakris 2020)</i>	2,6 lat	Przerwanie leczenia z powodu ostrego uszkodzenia nerek	5 (0,2)	2 827	7 (0,2)	2 831	0,71 (0,23; 2,25)	-0,001 (-0,003; 0,002)	n/d	NIE
		Przerwanie leczenia z powodu ostrej niewydolności nerek	31 (1,1)		36 (1,3)		0,86 (0,53; 1,40)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE

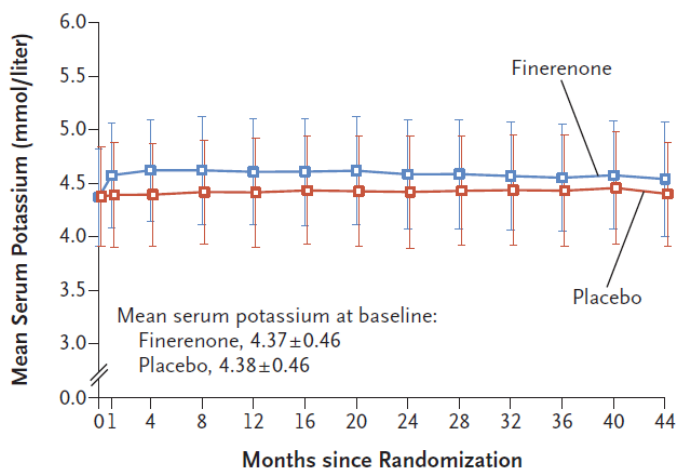
3.12.8. Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych

U chorych z grupy stosującej FIN stężenie potasu we krwi było wyższe niż w grupie kontrolnej. Największą różnicę między grupami zaobserwowano w 4 miesiącu badania (0,23 mmol/l), następnie różnica między grupami w średnim stężeniu potasu względem wartości początkowych stopniowo malała. Częstość występowania stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l i ponad 6,0 mmol/l wynosiła odpowiednio 21,7% i 4,5% w grupie badanej oraz 9,8% i 1,4% w grupie kontrolnej.

Rysunek 17.

Średnia zmiana w stężeniu potasu we krwi względem wartości początkowych w populacji analizy bezpieczeństwa

B Mean Serum Potassium



No. of Patients

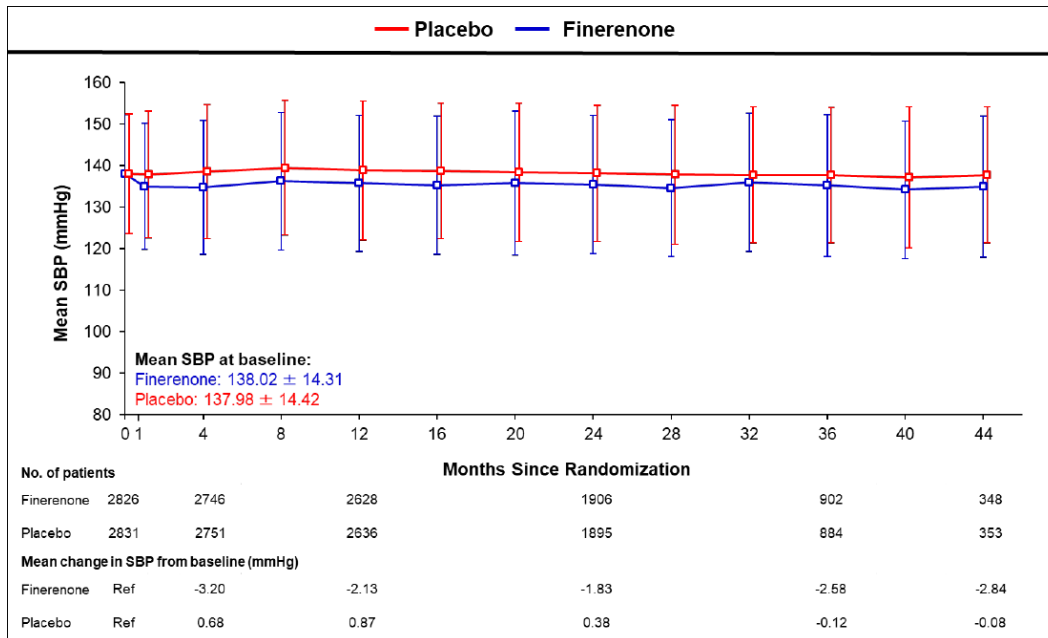
Finerenone	2827	2708	2600	1872	882	344
Placebo	2831	2709	2596	1865	862	348

Mean Change from Baseline (mmol/liter)

Finerenone	Ref.	0.25	0.24	0.21	0.21	0.20
Placebo	Ref.	0.02	0.04	0.05	0.07	0.07

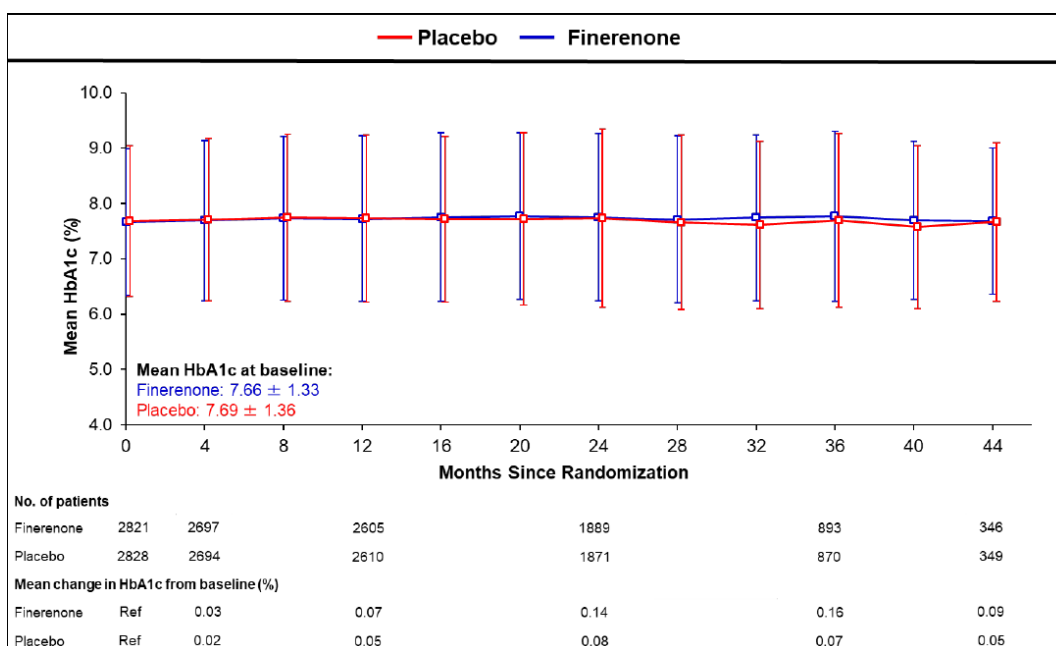
Finerenon miał umiarkowany wpływ na ciśnienie tętnicze: zmiany w średnim skurczowym ciśnieniu krwi w 1. miesiącu i w 12. miesiącu względem wartości początkowych wynosiły odpowiednio -3,0 i -2,1 mmHg w grupie chorych stosujących FIN+BT oraz -0,1 i 0,9 mmHg w grupie kontrolnej.

Rysunek 18.
Średnia zmiana ciśnienia tętniczego względem wartości początkowych w populacji analizy bezpieczeństwa



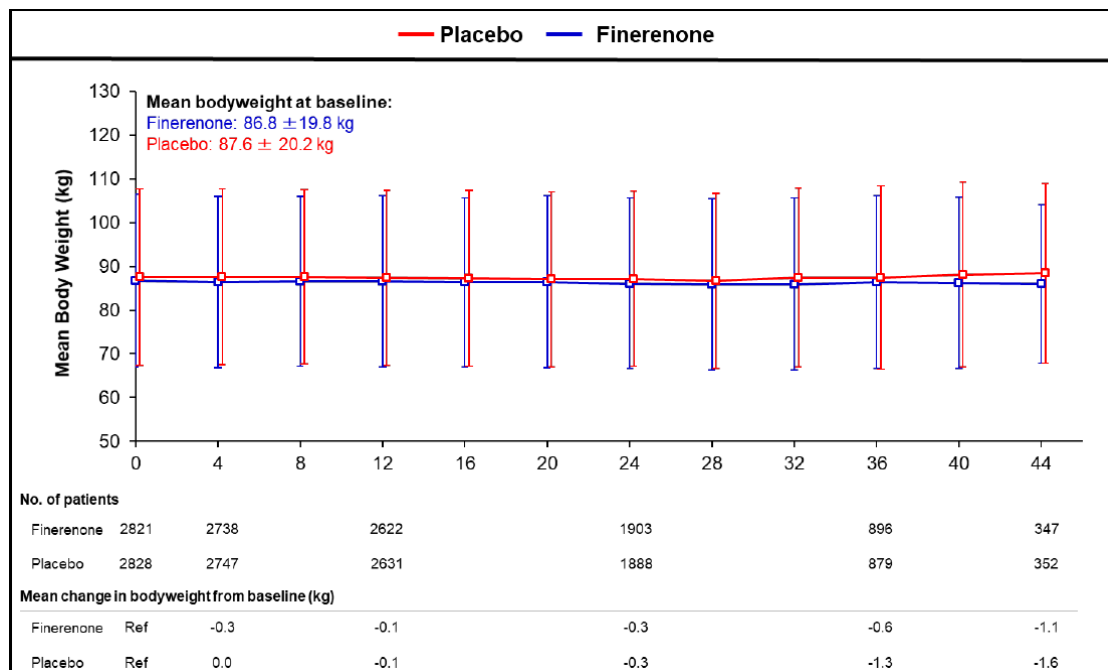
Stężenie hemoglobiny glikowanej i masa ciała były podobne w obu grupach.

Rysunek 19.
Średnia procentowa zmiana HbA1c względem wartości początkowych w populacji analizy bezpieczeństwa



Rysunek 20.

Średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowych w populacji analizy bezpieczeństwa



3.13. Ocena bezpieczeństwa FIN+BT względem PLC+BT w podgrupie chorych stosujących insulinę

Analiza bezpieczeństwa finerenonu względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą typu 2. w podgrupie chorych stosujących insulinę została przeprowadzona na podstawie wyników badania *FIDELIO* przedstawionych w publikacji *Rossing 2022*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;

- parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Zgony

W badaniu *FIDELIO* zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 1,3% chorych leczonych FIN oraz 2% chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 32.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)	2,6 lat	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	24 (1,3)	1 838	36 (2,0)	1 790	0,64 (0,38; 1,08)	-0,007 (-0,015; 0,0013)	NIE

3.13.2. Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *FIDELIO* ciężkie działania niepożądane odnotowano wśród 2,0% chorych, stosujących finerenon oraz 1,3% chorych z grupy przyjmującej placebo. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Hiperkaliemia została odnotowana w ocenie badacza jako ciężkie działanie niepożądane wśród 1,0% chorych z ramienia finerenonu oraz 0,2% osób z grupy otrzymującej placebo.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 33.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie działania niepożądane										
<i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)	2,6 lat	Ciężkie działania niepożądane	36 (2,0)	1 838	23 (1,3)	1 790	1,53 (0,91; 2,60)	0,007 (-0,002; 0,015)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)	2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza*	19 (1,0)	1 838	4 (0,2)	1 790	4,66 (1,58; 13,74)	0,008 (0,003; 0,013)	125 (76; 333)	TAK

*przedstawiono ciężkie działania niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*): hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

3.13.3. Działania niepożądane

W badaniu *FIDELIO* działania niepożądane odnotowano wśród 24,0% chorych stosujących FIN oraz 16,8% chorych z ramienia placebo. Hiperkaliemia została odnotowana wśród 12,9% chorych z grupy stosującej finerenon oraz 5,5% z grupy placebo. Różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 34,
Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Działania niepożądane										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Działania niepożądane	441 (24,0)	1 838	301 (16,8)	1 790	1,56 (1,33, 1,84)	0,07 (0,05, 0,10)	14 (10; 20)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza*	237 (12,9)	1 838	99 (5,5)	1 790	2,53 (1,98, 3,23)	0,07 (0,06, 0,09)	14 (11; 16)	TAK

*przedstawiono działania niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*): hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

3.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem odnotowano wśród 33,7% chorych w ramieniu FIN oraz 36,5% chorych z grupy PLC, z czego ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zaobserwowano wśród 2,7% i 2,5% odpowiednio w grupie stosującej FIN oraz PLC. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Statystycznie istotne różnice na niekorzyść interwencji badanej wykazano w odniesieniu do hiperkaliemii, która wystąpiła u 1,5% chorych stosujących finerenon oraz u 0,6% chorych w ramieniu kontrolnym. Natomiast znamienne statystycznie różnice na korzyść finerenonu zaobserwowano w przypadku hipoglikemii, która wystąpiła u 0,8% chorych z ramienia interwencji badanej oraz u 1,5% chorych z grupy kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 35,
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Ciężkie zdarzenia niepożądane	620 (33,7)	1 838	653 (36,5)	1 790	0,89 (0,77; 1,02)	-0,028 (-0,059; 0,004)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	49 (2,7)		45 (2,5)		1,06 (0,70; 1,60)	0,002 (-0,009; 0,012)	n/d	NIE
Zaburzenia endokrynologiczne										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)v</i>	2,6 lat	Cukrzyca typu 2.	12 (0,7)	1 838	18 (1,0)	1 790	0,65 (0,31; 1,35)	-0,004 (-0,009; 0,002)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza*	29 (1,6)	1 838	10 (0,6)	1 790	2,85 (1,39; 5,87)	0,01 (0,004; 0,017)	100 (58; 250)	TAK
		Hiperkaliemia	27 (1,5)		10 (0,6)		2,65 (1,28; 5,50)	0,009 (0,003; 0,016)	111 (62; 333)	TAK
		Hipoglikemia	14 (0,8)		26 (1,5)		0,52 (0,27; 1,00)	-0,007 (-0,014; -0,0001)	NNT=143 (72; 10 000)	TAK
		Hiperglikemia	13 (0,7)		19 (1,1)		0,66 (0,33; 1,35)	-0,004 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Zapalenie płuc	54 (2,9)	1 838	73 (4,1)	1 790	0,71 (0,50; 1,02)	0,011 (-0,023; 0,0006)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Zapalenie tkanki łącznej	22 (1,2)	1 838	15 (0,8)	1 790	1,43 (0,74; 2,77)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>FIDELIO</i> (Rossing 2022)	2,6 lat	Ostre uszkodzenie nerek	39 (2,1)	1 838	32 (1,8)	1 790	1,19 (0,74; 1,91)	0,003 (-0,006; 0,012)	n/d	NIE
		Zakażenie układu moczowego	18 (1,0)		18 (1,0)		0,97 (0,50; 1,88)	-0,003 (-0,007; 0,006)	n/d	NIE

*przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

3.13.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia

W badaniu *FIDELIO* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*) ogółem w ocenie badacza wystąpiły u 87,8 % chorych w grupie badanej oraz u 88,0% chorych z grupy kontrolnej.

Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była porównywalna w obydwu grupach. Wśród chorych z ramienia finerenonu istotnie częściej odnotowywano hiperkaliemię oraz obniżony eGFR. Zdarzenia niepożądane związane z hiperkaliemią występowały prawie dwukrotnie częściej w grupie finerenonu niż w grupie placebo (odpowiednio 17,0% i 8,6%). Należy jednak zauważyć, że rozpoczęcie leczenia finerenonem prowadzi do początkowej redukcji przesączania kłębuszkowego. Do 24. miesiąca wartości eGFR były niższe wśród chorych stosujących finerenon w porównaniu ze stosującymi placebo. Z drugiej strony, podczas długoterminowej oceny zmian wartości eGFR (od miesiąca 4.) zaobserwowano wolniejszy spadek wartości eGFR w czasie wśród chorych stosujących finerenon. Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił analizę sugerującą, że znaczące początkowe zmniejszenie wartości jest związane z lepszym długoterminowym zachowaniem czynności nerek. Wskazuje to na brak negatywnego, długoterminowego wpływu farmakoterapii finerenonem na wartości eGFR [EMA EPAR 2022].

Wśród chorych z grupy placebo znacznie częściej obserwowano zaburzenia naczyniowe, takie jak nadciśnienie czy obrzęk obwodowy, a także zapalenie płuc, zaparcia i hipoglikemię.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 36,
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia w ocenie badacza	1 614 (87,8)	1 838	1 575 (88,0)	1 790	0,98 (0,81; 1,20)	-0,002 (-0,023; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Anemia	135 (7,3)	1 838	117 (6,5)	1 790	1,13 (0,88; 1,47)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza*	359 (19,5)	1 838	175 (9,8)	1 790	2,24 (1,85; 2,72)	0,10 (0,07; 0,12)	10 (8; 14)	TAK
		Hiperkaliemia	313 (17,0)		154 (8,6)		2,18 (1,78; 2,68)	0,08 (0,06; 0,11)	12 (9; 16)	TAK
		Hipoglikemia	121 (6,6)		165 (9,2)		0,69 (0,54; 0,89)	-0,03 (-0,04; -0,01)	NNT=34 (25; 100)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Zawroty głowy	106 (5,8)	1 838	106 (5,9)	1 790	0,97 (0,74; 1,28)	-0,002 (-0,017; 0,014)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Nadciśnienie	145 (7,9)	1 838	176 (9,8)	1 790	0,79 (0,62; 0,99)	-0,02 (-0,038; -0,0009)	NNT=50 (27; 1 112)	TAK
		Obrzęk obwodowy	139 (7,6)		217 (12,1)		0,59 (0,47; 0,74)	-0,05 (-0,06; -0,03)	NNT=20 (17; 34)	TAK
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Zapalenie nosogardzieli	135 (7,3)	1 838	131 (7,3)	1 790	1,00 (0,78; 1,29)	0,0003 (-0,0167; 0,0172)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	126 (6,9)		133 (7,4)		0,92 (0,71; 1,18)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	97 (5,3)		130 (7,3)		0,71 (0,54; 0,93)	-0,02 (-0,036; -0,004)	NNT=50 (28; 250)	TAK
		Zapalenie oskrzeli	92 (5,0)		98 (5,5)		0,91 (0,68; 1,22)	-0,005 (-0,019; 0,0098)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
FIDELIO (Rossing 2022)	2,6 lat	Biegunka	121 (6,6)	1 838	121 (6,8)	1 790	0,97 (0,75; 1,26)	-0,002 (-0,018; 0,015)	n/d	NIE
		Zaparcia	81 (4,4)		111 (6,2)		0,70 (0,52; 0,94)	-0,018 (-0,033; -0,003)	NNT=56 (31; 334)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
FIDELIO (Rossing 2022)	2,6 lat	Ból pleców	112 (6,1)	1 838	121 (6,8)	1 790	0,90 (0,69; 1,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Ból stawów	94 (5,1)		98 (5,5)		0,93 (0,70; 1,24)	-0,004 (-0,018; 0,011)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
FIDELIO (Rossing 2022)	2,6 lat	Zakażenie układu moczowego	130 (7,1)	1 838	140 (7,8)	1 790	0,90 (0,70; 1,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Obniżenie GFR	125 (6,8)		89 (5,0)		1,39 (1,05; 1,85)	0,02 (0,003; 0,034)	50 (29; 333)	TAK

*przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

3.13.6. Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu *FIDELIO* chorzy z ramienia FIN byli istotnie częściej hospitalizowani w związku z wystąpieniem hiperkaliemii (1,5%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (0,3%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 37,
Częstość występowania hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Hospitalizacja z powodu hiperkaliemii w ocenie badacza	27 (1,5)	1 838	6 (0,3)	1 790	4,43 (1,83; 10,76)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK

3.13.7. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia wyniosła 7,1% oraz 5,5% odpowiednio w ramieniu FIN oraz PLC. Różnica między grupami była znamienne statystycznie. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść interwencji badanej zaobserwowano również w odniesieniu do częstości występowania przerwania leczenia z powodu hiperkaliemii w ocenie badacza.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38,
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	131 (7,1)	1 838	99 (5,5)	1 790	1,31 (1,00; 1,72)	0,02 (0,0001; 0,032)	50 (31; 10 000)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza prowadząca do przerwania leczenia*	45 (2,4)	1 838	19 (1,1)	1 790	2,34 (1,36; 4,02)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK

*przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

3.13.8. Parametry życiowe i wyniki badań laboratoryjnych

U chorych z grupy stosującej FIN stężenie potasu we krwi było wyższe niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l i ponad 6,0 mmol/l wynosiła odpowiednio 21,8% i 4,5% w grupie badanej oraz 10,7% i 1,5% w grupie kontrolnej.

Poniższa tabela oraz wykres zawierają szczegółowe wyniki.

Tabela 39.

Częstość występowania stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l i ponad 6,0 mmol/l

Badanie (publikacja)	OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Centralna ocena laboratoryjna stężenia potasu w surowicy*										
<i>FIDELIO (Rossing 2022)</i>	2,6 lat	>5.5 mmol/l	400 (21,8)	1 835	191 (10,7)	1 788	2,33 (1,93; 2,81)	0,11 (0,09; 0,13)	9 (7; 11)	TAK
		>6.0 mmol/l	82 (4,5)		27 (1,5)		3,05 (1,97; 4,74)	0,03 (0,02; 0,04)	33 (25; 50)	TAK

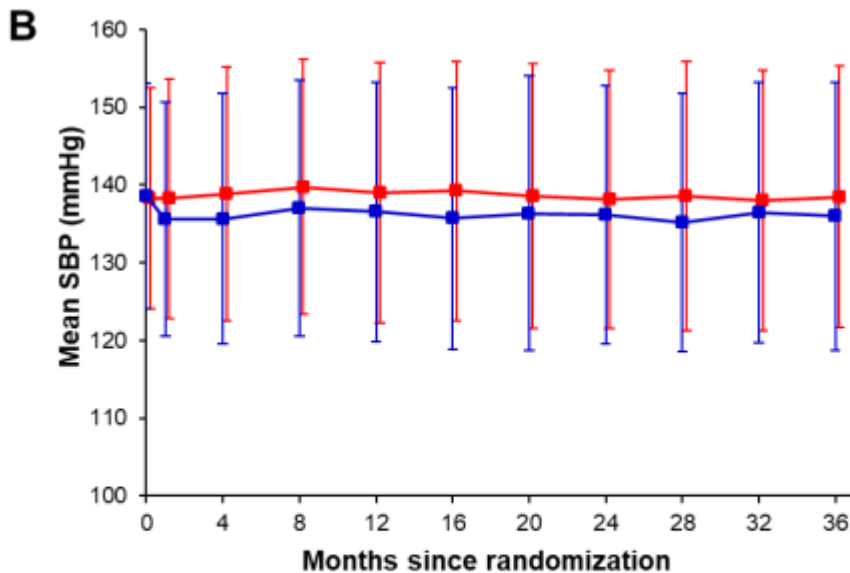
*dane dla FAS, nie dla populacji objętej analizą bezpieczeństwa

Skurczowe ciśnienie tętnicze w grupie otrzymującej insulinę wynosiło w momencie rozpoczęcia badania 138,5 mmHg. W przypadku stosowania finerenonu w porównaniu z PLC w 1. miesiącu zaobserwowano obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 3 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej u chorych stosujących insulinę. Nie zaobserwowano zmiany masy ciała w przypadku stosowania finerenonu w porównaniu z placebo w podgrupie chorych stosujących insulinę.

— Placebo — Finerenone

Rysunek 21.

Średnia zmiana ciśnienia tętniczego względem wartości początkowych w populacji stosującej insulinę w momencie rozpoczęcia badania



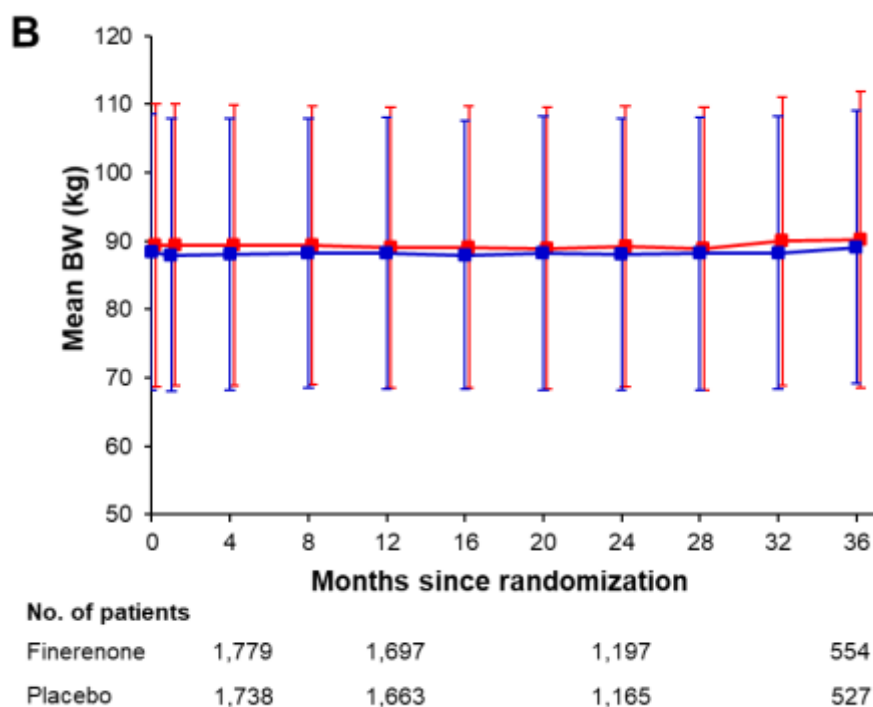
No. of patients

Finerenone	1,785	1,700	1,199	559
Placebo	1,742	1,665	1,170	532

— Placebo — Finerenone

Rysunek 22.

Średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowych w populacji stosującej insulinę w momencie rozpoczęcia badania



3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.14.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2021*

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2021*.

Przewlekła choroba nerek (PChN) oraz cukrzyca typu 2 (CT2) są jednymi z bardziej istotnych problemów zdrowotnych w skali globalnej, zarówno w spojrzeniu przez pryzmat niezależnych od siebie jednostek chorobowych, jak i w sposób zależny od siebie – CT2 jest główną przyczyną niewydolności nerek w krajach rozwiniętych.

PChN charakteryzuje się postępującym uszkodzeniem i nieodwracalną utratą funkcji nerek, co w konsekwencji prowadzi do ich niewydolności. Choroba wiąże się również z podwyższonym ryzykiem śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także pogorszeniem jakości życia. W 2017 r. CT2 została zdiagnozowana u około 451 milionów chorych, a liczba ta wzrośnie najprawdopodobniej nawet do 693 milionów chorych w 2045 roku. Co więcej, szacuje się, że od 20 do 40% diabetyków wraz z postępem choroby rozwinie PChN.

Występowanie PChN w przebiegu cukrzycy typu 2 nie zawsze zostaje jednak rozpoznane, a rzeczywista skala obciążenia chorobą jest prawdopodobnie niedoszacowana. Mimo, że w początkowych stadiach przewlekła choroba nerek ma często charakter bezobjawowy, bądź jej obraz jest niespecyficzny, zaawansowana postać choroby skutkuje pogorszeniem sprawności fizycznej i jakości życia.

W leczeniu PChN związanej z cukrzycą typu 2, leki z grupy iACE i ARB stanowią aktualny standard leczenia. Poprawa profilu nerkowego oraz sercowo-naczyniowego wśród chorych leczonych również z powodu przewlekłej choroby nerek została niedawno udowodniona w przypadku leków z grupy inhibitorów SGLT2, jednakże patofizjologia PChN w CT2 jest wieloczynnikowa i istnieje potrzeba dalszych skutecznych terapii, które sprostają złożonym i licznym mechanizmom, leżącym u podstaw choroby. Skuteczność terapeutyczna finerenonu została oceniona w badaniu *FIDELIO*, które objęło 5674 chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2, leczonych maksymalną tolerowaną dawką iACE lub ARB, albo dwoma lekami w terapii skojarzonej. Leczenie finerenonem spowodowało zmniejszenie ryzyka względnego o 17,5% w porównaniu z placebo dla złożonego punktu końcowego, jakim był czas do wystąpienia pierwszej niewydolności nerek, trwałego zmniejszenia eGFR $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu co najmniej 4 tygodni lub zgonu z przyczyn nerkowych. Efekt leczenia jest uważany za klinicznie istotny. Co więcej, jest uzyskiwany jako wartość dodana w stosunku do standardowego leczenia (iACE lub ARB).

Należy jednak zauważyć, że rozpoczęcie leczenia finerenonem prowadzi do początkowej redukcji przesączania kłębuszkowego. Do 24. miesiąca wartości eGFR były niższe wśród chorych stosujących finerenon w porównaniu ze stosującymi placebo. Z drugiej strony, podczas długoterminowej oceny zmian wartości eGFR (od miesiąca 4.) zaobserwowano wolniejszy spadek wartości eGFR w czasie wśród chorych stosujących finerenon. Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił analizę sugerującą, że znaczące początkowe zmniejszenie wartości jest związane z lepszym długoterminowym zachowaniem czynności nerek. Wskazuje to na brak negatywnego, długoterminowego wpływu farmakoterapii finerenonem na wartości eGFR.

Pozytywny efekt leczenia został także wykazany dla drugorzędowego złożonego punktu końcowego. Dotyczył on zdecydowanego zmniejszenia wartości eGFR w porównaniu z pierwszorzędowym punktem końcowym ($\geq 57\%$ vs. $\geq 40\%$). Leczenie finerenonem spowodowało zmniejszenie ryzyka względnego o 23,7% w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dalsze analizy pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów

końcowych w podgrupie chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3. i 4. wykazały spójne wyniki.

Zastosowanie finerenonu skutkowało 14% redukcją ryzyka względnego w porównaniu z grupą placebo pod względem czasu do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu niezakończonym zgonem, a także hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Punkty końcowe dotyczące układu sercowo-naczyniowego potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania finerenonu.

Głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania finerenonu jest zwiększona częstość występowania hiperkalemii, która zwiększa się wraz z pogorszeniem czynności nerek. Ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci hiperkalemii zgłaszano częściej wśród chorych stosujących finerenon w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dodatkowo wśród chorych leczonych finerenonem zaobserwowano większą częstość występowania hiperkalemii prowadzącej do przerwania leczenia i hospitalizacji. Stwierdza się jednak, że rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka, zapobiegną incydentom ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci hiperkalemii.

Podsumowując, wyniki badania *FIDELIO* wykazują pozytywny wpływ finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3. i 4. z albuminurią) związanej z cukrzycą typu 2. u chorych dorosłych.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Kerendia® oceniono jako pozytywny.

3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Kerendia®;
- FDA label 2021;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

11.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Hiperkaliemia

U chorych leczonych finerenonem obserwowano hiperkaliemię. U niektórych chorych występuje większe ryzyko hiperkaliemii. Do czynników ryzyka należą niski eGFR, zwiększenie stężenia potasu w surowicy i wcześniejsze epizody hiperkaliemii. U tych chorych należy rozważyć częstszą kontrolę.

Rozpoczęcie i kontynuacja leczenia

W przypadku stężenia potasu w surowicy $>5,0$ mmol/l nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem. W przypadku stężenia potasu w surowicy od $>4,8$ do $5,0$ mmol/l można rozważyć rozpoczęcie leczenia finerenonem z dodatkową kontrolą stężenia potasu w surowicy w ciągu pierwszych 4 tygodni, na podstawie charakterystyki chorego i stężeń potasu w surowicy.

W przypadku stężenia potasu w surowicy $>5,5$ mmol/l leczenie finerenonem należy wstrzymać. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku hiperkaliemii. W przypadku stężenia potasu w surowicy $\leq 5,0$ mmol/l leczenie finerenonem można ponownie rozpocząć od dawki 10 mg raz na dobę.

Kontrola

Oznaczenie stężenia potasu i eGFR należy ponownie wykonać u wszystkich chorych po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, wznowienia leczenia lub zwiększenia dawki finerenonu. Następnie stężenie potasu w surowicy należy oznaczać okresowo oraz według potrzeb w zależności od charakterystyki chorego i stężeń potasu w surowicy.

Jednocześnie przyjmowane leki

Ryzyko hiperkaliemii może się również zwiększyć w przypadku jednoczesnego przyjmowania leków, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy. Finerenonu nie należy podawać jednocześnie z:

- diuretykami oszczędzającymi potas (np. amiloryd, triamteren);
- innymi antagonistami receptora mineralokortykoidowego np. eplerenonem, esakserenonem, spironolaktonem, kanrenonem.

Finerenon należy stosować z zachowaniem ostrożności i należy kontrolować stężenie potasu w surowicy w przypadku przyjmowania jednocześnie z:

- suplementami potasu;
- trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem. Może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia finerenonem.

Zaburzenia czynności nerek

Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz z pogorszeniem czynności nerek. Należy prowadzić ciągle monitorowanie czynności nerek według potrzeb zgodnie ze standardowymi praktykami.

Rozpoczęcie leczenia

Nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem u chorych z eGFR <25 ml/min/1,73 m², ponieważ dane kliniczne są ograniczone.

Kontynuacja leczenia

Z powodu ograniczonych danych klinicznych, należy przerwać leczenie finerenonem chorych, u których choroba rozwinęła się do schyłkowej niewydolności nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań u tych chorych, ale oczekiwane jest znaczące zwiększenie ekspozycji na finerenon. W przypadku stosowania finerenonu u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby może być wymagane dodatkowe monitorowanie z powodu zwiększenia ekspozycji na finerenon. Należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i dostosowanie kontrolowania do charakterystyki chorego.

Niewydolność serca

Z badania klinicznego fazy III wyłączono chorych z rozpoznaną niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i na poziomie New York Heart Association II – IV.

Jednoczesne stosowanie substancji, które wpływają na ekspozycję na finerenon

Umiarkowane i słabe inhibitory CYP3A4

Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania finerenonu z umiarkowanymi lub słabymi inhibitorami.

Silne i umiarkowane induktory CYP3A4

Finerenonu nie należy stosować jednocześnie z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4.

Grejfruty

Nie należy spożywać grejfrutów ani soku grejfrutowego podczas leczenia finerenonem.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Finerenonu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że dokładnie rozważono korzyści dla matki i ryzyko dla płodu. Jeśli chora zajdzie w ciążę podczas przyjmowania finerenonu, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, że należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia finerenonem. Chorym należy doradzić, że nie należy karmić piersią w trakcie leczenia finerenonem.

Informacje na temat substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Kerendia® zawiera laktozę

Produkt leczniczy Kerendia® nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Kerendia® zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie, które jest przeciwwskazane

Silne inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kerendia® z itrakonazolem, klarytromycyną i innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, rytonawirem, nelfinawirem, kobicystatem, telitromycyną lub nefazodonem) jest przeciwwskazane, ponieważ spodziewane jest wyraźne zwiększenie ekspozycji na finerenon.

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Silne i umiarkowane induktory CYP3A4

Produktu leczniczego Kerendia® nie należy stosować jednocześnie z ryfampicyną i innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem, zielem dziurawca) lub z efawirenzem i innymi umiarkowanymi induktorami CYP3A4. Oczekuje się, że te induktory CYP3A4 wyraźnie zmniejszają stężenie finerenonu w osoczu i prowadzą do zmniejszenia działania terapeutycznego.

Niektóre produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy

Produktu leczniczego Kerendia® nie należy stosować jednocześnie z diuretykami oszczędzającymi potas (np. amiloryd, triamteren) i innymi MRA (np. eplerenon, esakserenon, spironolakton, kanrenon). Przewiduje się, że te produkty lecznicze zwiększają ryzyko hiperkaliemii.

Grejpruty

Nie należy spożywać grejpsów ani soku grejpsowego podczas leczenia finerenonem, ponieważ oczekuje się, że zwiększają stężenie finerenonu w osoczu poprzez zahamowanie CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie z zachowaniem ostrożności

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę) prowadziło do 3,5-krotnego zwiększenia AUC i 1,9-krotnego zwiększenia C_{max} finerenonu. W innym badaniu klinicznym werapamil (240 mg tabletka o kontrolowanym uwalnianiu raz na dobę) prowadził odpowiednio do 2,7-krotnego i 2,2-krotnego zwiększenia AUC i C_{max} finerenonu. Może dojść do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza podczas rozpoczynania stosowania lub zmian dawkowania finerenonu lub inhibitora CYP3A4.

Słabe inhibitory CYP3A4

Symulacje farmakokinetyczne oparte na fizjologii (ang. PBPK – *physiologically-based pharmacokinetic model*) wskazują, że przyjmowanie fluwoksaminy (100 mg dwa razy na dobę) zwiększa AUC (1,6-krotnie) i C_{max} (1,4-krotnie) finerenonu. Może dojść do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza podczas rozpoczynania stosowania lub zmian dawkowania finerenonu lub inhibitora CYP3A4.

Niektóre produkty lecznicze, które zwiększają stężenie potasu w surowicy

Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kerendia® z suplementami potasu i trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Wymagane jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Kerendia® w trakcie leczenia trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem.

Przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania wielu innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych. U tych chorych zaleca się kontrolowanie ciśnienia krwi.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia finerenonem.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania finerenonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produktu leczniczego Kerendia® nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania finerenonu. Jeśli chora zajdzie w ciążę podczas przyjmowania finerenonu, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy finerenon/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie finerenonu i jego metabolitów do mleka. U młodych szczurów narażonych tą drogą występowały działania niepożądane.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Kerendia®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu finerenonu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano zaburzenia płodności u samic w przypadku ekspozycji uznawanej za przekraczającą maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie kliniczne.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kerendia® nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

11.1.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Najczęstszym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia finerenonem była hiperkaliemia (18,3%). Bezpieczeństwo stosowania finerenonu u chorych z PChN i CT2 było oceniane w kluczowym badaniu fazy III *FIDELIO* (cukrzycowa choroba nerek). W tym badaniu 2 827 chorych otrzymywało finerenon (10 lub 20 mg raz na dobę), przy czym średni czas trwania leczenia wynosił 2,2 roku.

Obserwowane działania niepożądane wymieniono w tabeli poniżej. Zostały one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Działania niepożądane pogrupowano zgodnie z częstością występowania w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Tabela 40.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kerendia®

	Finerenon	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Bardzo często
	Hiponatremia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego	Często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Niezbyt często

11.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperkaliemia

W badaniu *FIDELIO* przypadki hiperkaliemii zgłaszano u 18,3% chorych leczonych finerenonem w porównaniu z 9,0% chorych leczonych placebo. U chorych leczonych finerenonem przypadki hiperkaliemii miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustąpiły. Ciężkie przypadki hiperkaliemii zgłaszano częściej w przypadku stosowania finerenonu (1,6%) niż placebo (0,4%). Stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/l i >6,0 mmol/l zgłaszano odpowiednio u 21,7% i 4,5% chorych leczonych finerenonem oraz u 9,8% i 1,4% chorych leczonych placebo.

Odsetek chorych, u których hiperkaliemia prowadziła do trwałego przerwania leczenia, wynosił 2,3% u chorych otrzymujących finerenon w porównaniu z 0,9% w grupie otrzymującej placebo. Odsetek hospitalizacji z powodu hiperkaliemii w grupie chorych otrzymujących finerenon wynosił 1,4% w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. Obserwowano zwiększenie względem punktu początkowego średniego stężenia potasu w surowicy w pierwszym miesiącu leczenia finerenonem w porównaniu z placebo, a maksymalną różnicę pomiędzy grupami wynoszącą 0,23 mmol/l obserwowano w 4. miesiącu. Różnica stężenia potasu w surowicy pomiędzy finerenonem a placebo utrzymywała się następnie na stabilnym poziomie.

Niedociśnienie tętnicze

W badaniu *FIDELIO* występowanie niedociśnienia tętniczego zgłaszano u 4,8% chorych leczonych finerenonem w porównaniu z 3,4% chorych leczonych placebo. U chorych leczonych finerenonem incydenty niedociśnienia tętniczego miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustąpiły. U jednego chorego (<0,1%) trwale przerwano leczenie

finerenonem z powodu niedociśnienia tętniczego. Odsetek hospitalizacji z powodu niedociśnienia tętniczego w grupie otrzymującej finerenon wynosił 0,2% w porównaniu z 0,2% w grupie otrzymującej placebo. U chorych leczonych finerenonem średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się o 2-4 mmHg, a średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi zmniejszyło się o 1-2 mmHg w 1. miesiącu, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie.

Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego

W badaniu *FIDELIO* incydenty zmniejszenia GFR zgłaszano u 6,3% chorych leczonych finerenonem w porównaniu z 4,7% chorych leczonych placebo. U chorych leczonych finerenonem incydenty zmniejszenia GFR miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustąpiły. Odsetek chorych, u których zmniejszenie współczynnika GFR prowadziło do trwałego przerwania leczenia, wynosił 0,2% u chorych otrzymujących finerenon w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo. Odsetek hospitalizacji z powodu zmniejszenia współczynnika GFR w grupie otrzymującej finerenon wynosił 0,1% w porównaniu z 0,1% w grupie otrzymującej placebo. W porównaniu z placebo u chorych otrzymujących finerenon występowało początkowe zmniejszenie eGFR (średnia 2 ml/min/1,73 m²), które z upływem czasu ustępowało. Zmniejszenie tego współczynnika wydawało się odwracalne podczas ciągłego leczenia.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Po 4 miesiącach leczenia, w grupie otrzymującej finerenon w porównaniu do grupy otrzymującej placebo stwierdzono zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny o 0,14 g/dl i średniego stężenia hematokrytu o 0,46%. Zmiany stężenia hemoglobiny i hematokrytu były przemijające i po około 24 miesiącach osiągnęły wartości porównywalne do obserwowanych w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania niedokrwistości była nieznacznie zwiększona u chorych leczonych finerenonem (7,4%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (6,7%). Częstość występowania poważnych zdarzeń związanych z niedokrwistością była niska i zrównoważona (0,5% u chorych leczonych finerenonem w porównaniu z 0,7% u chorych otrzymujących placebo).

11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA label

W dokumencie FDA wydanym w 2021 roku wskazano na specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- hiperkaliemia;
- stosowanie produktu leczniczego Kerendia® w okresie ciąży i laktacji.

Informacje te pokrywają się z danymi podanymi w dokumencie ChPL Kerendia®.

Dodatkowo zwrócono uwagę na stosowanie produktu leczniczego Kerendia® u chorych z zaburzeniami czynności wątroby.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Kerendia® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali *Child-Pugh*). Nie zaleca się dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B w skali *Child Pugh*). Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji *Child-Pugh*).

11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kerendia®. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports należały zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Tabela 41.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych finerenonem.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 28.05.2022 r.)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	26
Badania diagnostyczne	23
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12
Zaburzenia żołądka i jelit	7
Zaburzenia naczyniowe	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5
Baza WHO	
Badania diagnostyczne	16
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	16
Zaburzenia żołądka i jelit	11
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	10
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8
Zaburzenia układu nerwowego	5

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- wyniki dla docelowej populacji przedstawione zostały na podstawie publikacji *Rossing 2022*, w której uwzględniono podgrupę chorych stosujących insulinę z randomizowanego badania *FIDELIO*. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki dla tej podgrupy są spójne z wynikami dla populacji ogółem z badania *FIDELIO* przedstawionymi w publikacji *Bakris 2020*, tym samym wyniki dla populacji ogólnej można uznać za reprezentatywne również dla populacji leczonej insuliną. Ponadto badanie *FIDELIO* zostało przeprowadzone na bardzo dużej populacji chorych, w podgrupie stosującej insulinę w ramieniu interwencji badanej było prawie 1 850 chorych, a w grupie kontrolnej prawie 1 800 chorych;
- nie stratyfikowano chorych pod względem wyjściowego stosowania insuliny. Ponadto w trakcie badania dozwolone były modyfikacje w leczeniu cukrzycy. Chociaż około 2/3 populacji otrzymywało insulinę w momencie rozpoczęcia badania, w trakcie badania włączano ją również jako nowy lek, ale dotyczyło to mniej niż 10% wszystkich chorych, objętych FAS;
- do badania *FIDELIO* włączano również chorych z bardzo wysoką albuminurią oraz $eGFR \geq 25 - < 75$ ml/min/1,73 m², czyli chorych w stadium 2, którego populacja docelowa nie obejmuje. Stanowią oni jednak jedynie około 12% populacji chorych ogółem oraz podgrupy chorych stosujących insulinę;
- w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań długookresowych dla analizowanej interwencji i populacji. Badanie *FIDELIO* cechuje się jednak bardzo długim okresem obserwacji (2,6 lat), który umożliwił ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak czas do wystąpienia zgonu z powodu choroby nerek, wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub niewydolności nerek;
- w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryterium interwencji i populacji. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż produkt leczniczy Kerendia® został dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej 16 lutego 2022 roku.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia FIN+BT względem PLC+BT w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. stosujących insulinę.

Ocena skuteczności

Ocena skuteczności finerenonu względem placebo w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą typu 2. w populacji ogółem została przeprowadzona na podstawie wyników badania *FIDELIO* przedstawionych w publikacji *Bakris 2020* oraz uzupełniająco w publikacji *Filippatos 2021*. Natomiast w podgrupie chorych stosujących insulinę ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie wyników badania *FIDELIO* przedstawionych w publikacji *Rossing 2022*.

Czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek (zdefiniowany jako przewlekła dializa lub przeszczep nerek, lub utrzymujące się zmniejszenie eGFR do <15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 4 tygodnie) oraz utrzymujące się zmniejszenie eGFR o 40% lub więcej w porównaniu z wartością początkową przez co najmniej 4 tygodnie, lub zgonu z powodu choroby nerek stanowiły w badaniu *FIDELIO* pierwszorzędowy złożony punkt końcowy.

W populacji chorych ogółem częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego nerek była istotnie statystycznie niższa w grupie otrzymującej finerenon niż w grupie placebo (odpowiednio u 17,8% i 21,1% chorych), HR (95%CI): 0,82 (0,73; 0,93), $p=0,001$. Świadczy o przewadze interwencji badanej i wskazuje na 18% redukcję ryzyka względnego. Zbieżne wyniki raportowano w podgrupie chorych stosujących insulinę, w przypadku której pierwszorzędowy punkt końcowy odnotowano wśród 18% chorych leczonych FIN względem 21,3% chorych otrzymujących PLC, HR (95%CI): 0,85 (0,73; 0,98).

Kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy w badaniu *FIDELIO* stanowił czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W populacji chorych ogółem kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie PLC względem FIN (14,8% vs 13%), HR (95%CI): 0,86 (0,75; 0,99), $p=0,03$. Co świadczy o przewadze FIN i wskazuje na 14% redukcję ryzyka względnego. Analiza częstości występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu

końcowego w podgrupie chorych stosujących insulinę wskazuje na wyniki analogiczne do obserwowanych w populacji ogółem, HR (95%CI): 0,82 (0,69; 0,97).

Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub zgon z powodu choroby nerek stanowiły w badaniu *FIDELIO* drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek.

Częstość występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek w populacji chorych ogółem była niższa w grupie otrzymującej finerenon niż w grupie placebo (odpowiednio u 8,9% i 11,5% chorych), HR (95%CI): 0,76 (0,65; 0,90), co świadczy o przewadze interwencji badanej. W podgrupie chorych stosujących insulinę raportowano wyniki zbieżne z wynikami dla populacji ogółem (9% vs 11,5%), HR (95%CI): 0,74 (0,59; 0,94).

Odsetek chorych z populacji ogółem, u których raportowano wystąpienie zgonu z dowolnej przyczyny, a także hospitalizacji z dowolnej przyczyny był niższy w grupie otrzymującej FIN względem chorych otrzymujących PLC (odpowiednio 7,7% vs 8,6% oraz 44,6% vs 46,5%).

Przewagę interwencji badanej nad placebo wykazano także w zakresie oceny stosunku albuminy w moczu do kreatyniny zarówno w populacji ogółem¹⁵, jak i w podgrupie chorych stosujących insulinę oraz w zakresie zmiany wartości eGFR w czasie wynoszącej -3,18 w grupie chorych otrzymujących FIN oraz -0,73 w grupie chorych stosujących PLC do 4 miesiąca obserwacji oraz -2,66 w grupie FIN oraz -3,97 w grupie PLC od 4 miesiąca obserwacji (im mniejsza redukcja wartości eGFR tym większa skuteczność terapii).

Wśród chorych ogółem otrzymujących FIN odnotowano mniej zdarzeń AFF, w tym AFF ogółem i migotanie przedsionków względem chorych stosujących PLC (odpowiednio: 5,4% vs 4,2% oraz 4,8% vs 3,7%). Trzepotanie przedsionków raportowano u 0,6% chorych w obydwu analizowanych ramionach.

Istotną statystycznie przewagę świadczącą na korzyść FIN względem PLC odnotowano w zakresie częstości występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie (odpowiednio 3,2% vs 4,5%). Analiza zmiany częstości występowania ww. punktu końcowego wskazała, że od 6 miesiąca terapii różnica między FIN a PLC zaczęła się powiększać i utrzymywała się na zbliżonym poziomie wraz ze wzrostem czasu trwania obserwacji, co pozostaje spójne z wynikami przedstawionymi w podziale na podgrupy chorych.

¹⁵ stosunek ten przez cały okres obserwacji był niższy w grupie PLC względem FIN, co biorąc pod uwagę prawidłową wartość UACR i wartości początkowe UACR świadczy o skuteczności leczenia

Nie odnotowano także heterogeniczności w zakresie wpływu leczenia na wystąpienie nowego przypadku AFF do 4. miesiąca obserwacji w zależności od różnych poziomów zmiany stężenia potasu w surowicy względem wartości podstawowej.

Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *FIDELIO* w populacji chorych ogółem nie wskazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych, które odnotowano wśród 1,7% chorych z ramienia finerenonu oraz 1,2% chorych z grupy przyjmującej placebo. Znamienne statystycznie różnice odnotowano natomiast w częstości występowania działań niepożądanych, które raportowano wśród 22,9% i 24% chorych leczonych FIN oraz 15,9% i 16,8% chorych z ramienia placebo odpowiednio w populacji chorych ogółem oraz w podgrupie chorych otrzymujących insulinę. Zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie chorych stosujących insulinę najczęściej występującym działaniem niepożądanym w ramieniu interwencji badanej była hiperkaliemia.

W badaniu *FIDELIO* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 87,3% chorych w grupie badanej oraz u 87,5% chorych z grupy kontrolnej w populacji ogółem. W podgrupie chorych stosujących insulinę odnotowane wyniki zbieżne z populacją chorych ogółem (87,8% vs. 88%). Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych, zaistniałych w trakcie leczenia była porównywalna w obydwu grupach. Wśród chorych z ramienia finerenonu w populacji ogółem istotnie częściej odnotowywano hiperkaliemię oraz obniżony eGFR. Zdarzenia niepożądane związane z hiperkaliemią występowały dwukrotnie częściej w grupie finerenonu niż w grupie placebo (odpowiednio 18,3% i 9,0%)¹⁶. Wśród chorych z grupy placebo istotnie statystycznie częściej obserwowano zaburzenia naczyniowe, takie jak nadciśnienie czy obrzęk obwodowy, a także hipoglikemię i zapalenie płuc.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla podgrupy chorych stosujących insulinę były zbieżne dla wyników przedstawionych dla populacji ogółem.

¹⁶ w Assessment report EMA stwierdzono jednak, że rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka zapobiegają incydentom ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci hiperkaliemii.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport oraz w bazie WHO należały zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Zgodnie z dokumentem opublikowanym przez EMA w 2022 roku wyniki badania *FIDELIO* wykazują pozytywny wpływ finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3. i 4. z albuminurią) związanej z cukrzycą typu 2. u chorych dorosłych. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Kerendia® oceniono jako pozytywny.

Wnioski

Analiza skuteczności FIN+BT względem PLC+BT wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Zgodnie z badaniami klinicznymi zastosowanie finerenonu w populacji docelowej zmniejsza ryzyko progresji PchN oraz częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Różnica między interwencją badaną a kontrolną jest istotna statystycznie i klinicznie.

Analiza profilu bezpieczeństwa finerenonu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania finerenonu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Kerendia® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną. W populacji tej istnieje silna niezaspokojona potrzeba finansowania ze środków publicznych skutecznej i bezpiecznej terapii.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wykazują na znamienne przewagę badanej interwencji względem komparatora dla kluczowych efektów zdrowotnych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa FIN jest akceptowalny. Dodatkowo, korzyści klinicznie przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród leczenia chorych z PchN związaną z cukrzycą typu 2. stosujących insulinę.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania odnaleziono dwa badania kliniczne w fazie rekrutacji chorych oraz trzy zakończone, nieopublikowane badanie kliniczne mające na celu ocenę wpływu doustnego finerenonu na progresję retinopatii cukrzycowej w porównaniu z placebo. Dodatkowych danych dotyczących skuteczności bezpieczeństwa finerenonu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej dostarczyć może badanie *NCT05348733*, którego zakończenie planowane jest na 15 lutego 2026 r. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań jako wysoką. Jej wyniki oparte zostały na poprawnie zaprojektowanym badaniu randomizowanym obejmującym populację chorych na PchN związaną z cukrzycą typu 2. Wyniki dla podgrupy chorych stosujących insulinę są spójne z wynikami dla populacji ogółem. Badanie *FIDELIO* zawierało bezpośrednie porównanie FIN+BT z PLC+BT, w związku z tym cechuje się wysoką wiarygodnością metodologiczną.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako wysoką, ponieważ w raporcie uwzględniono eksperymentalne badanie kliniczne przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych. Badanie *FIDELIO* obejmuje głównie chorych z populacji białej, pochodzących z Ameryki Północnej i Europy. W raporcie uwzględniono wszystkie dostępne dane kliniczne dla interwencji badanej w populacji docelowej, dlatego też badana w analizie

populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych z metaanalizą spełniających kryterium populacji i interwencji. Na podstawie ich wyników stwierdzono, że w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2, finerenon jest skuteczną opcją terapeutyczną w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmiany wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej oraz zmniejszenia stosunku albuminy do kreatyniny w moczu w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Natomiast wzrost stężenia potasu w surowicy krwi i częstość występowania hiperkaliemii były wyższe w grupie chorych otrzymujących finerenon. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych FIN i otrzymujących PLC była porównywalna.

Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Przewlekła choroba nerek powiązana z cukrzycą typu 2. jest chorobą cywilizacyjną, a zwłaszcza w późnych stadiach **stanowi chorobę zagrażającą życiu** [Renke 2018, Wen 2017]. W przypadku progresji choroby wiąże się z koniecznością dializowania lub przeszczepienia nerki, a także ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, mogących doprowadzić do zgonu [Kovesdy 2014, Shubrook 2021].

PChN w połączeniu z cukrzycą powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób bezpośredni przekłada się na obniżenie jakości życia chorych, które może się pogarszać wraz z postępem choroby [Zimbudzi 2016]. Standardowo stosowany schemat leczenia i konieczność ścisłej kontroli glikemii, a także ograniczenie aktywności fizycznej i społecznej z powodu powikłań cukrzycowych mają znaczący wpływ na obniżenie HRQoL. Badanie przeprowadzone w populacji 7 243 chorych wykazało, że w przypadku PChN o ciężkim stopniu nasilenia, występującym wraz z cukrzycą, objawami o największym wpływie na jakość życia było ograniczenie mobilności i brak możliwości wykonywania codziennych aktywności. Dodatkowo, u chorych z PChN i cukrzycą HRQoL obniżała się szybciej wraz z czasem trwania choroby w porównaniu do chorych z tylko jedną z ww. chorób. Jest to znamienne biorąc pod uwagę, że obciążenia fizyczne wiążą się z wyższym ryzykiem śmiertelności u chorych z PChN i współistniejącą cukrzycą [Hong 2021].

Główną przyczyną śmiertelności u chorych z PChN w cukrzycy jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, spowodowany takimi zdarzeniami, jak udar mózgu czy zawał serca. Wdrożenie terapii wpływającej na spowolnienie postępu choroby u chorych z cukrzycą nie tylko opóźni progresję do ESRD, ale także zmniejszy ryzyko choroby sercowo-naczyniowej, co obok zachowania funkcji nerek i zmniejszenia ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek jest celem leczenia PChN u chorych z cukrzycą typu 2. [Anders 2018, Shubrook 2021]. W przypadku tej populacji chorych **istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba zdrowotna odnośnie finansowania skutecznej opcji terapeutycznej wpływającej na zahamowanie progresji choroby i na wydłużenie oczekiwanej długości życia chorych** [Anders 2018].

Zgodnie z informacją podaną w *EMA EPAR*, **patofizjologia przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. jest wieloczynnikowa, w związku z czym istnieje potrzeba wprowadzenia skutecznych terapii uwzględniających liczne mechanizmy leżące u podstaw choroby.** Takim lekiem jest finerenon, będący nowym, niesteroidowym i selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego. Jak zostało podkreślone przez EMA, nadaktywacja receptora mineralokortykoidowego przyczynia się do uszkodzeń narządowych występujących w przebiegu PChN, niewydolności serca i w przebiegu nadciśnienia tętniczego, poprzez pośredniczenie w działaniu prozapalnym i profibrotycznym, a także poprzez zatrzymywanie sodu i zaburzenia czynności śródbłonna [EMA 2022]. Biorąc to pod uwagę, mechanizm działania finerenonu można uznać za innowacyjny, porównując go z mechanizmem działania ACEis i ARBs, czyli leków stanowiących obecnie standard postępowania w leczeniu przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. [EMA 2022].

Wyniki badania *FIDELIO* wskazują na nefro- i kardioprotekcyjne działanie finerenonu. Zaobserwowane korzyści z zastosowania finerenonu były istotne klinicznie i uzyskano je na tle terapii zgodnej z wytycznymi, obejmującej blokadę układu renina-angiotensyna w maksymalnej zalecanej dawce, która nie powodowała niedopuszczalnych działań niepożądanych. W populacji chorych z współistniejącymi schorzeniami i zaawansowaną PchN korzyści z zastosowania finerenonu obserwowano po 12 miesiącach terapii w przypadku punktów końcowych dotyczących nerek i już po 1 miesiącu w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych. Korzyści te utrzymywały się przez cały czas trwania badania.

Podsumowując, powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do skutecznego i bezpiecznego leczenia w populacji chorych na PchN związaną z cukrzycą typu 2. stosujących insulinę. Dlatego też biorąc pod uwagę

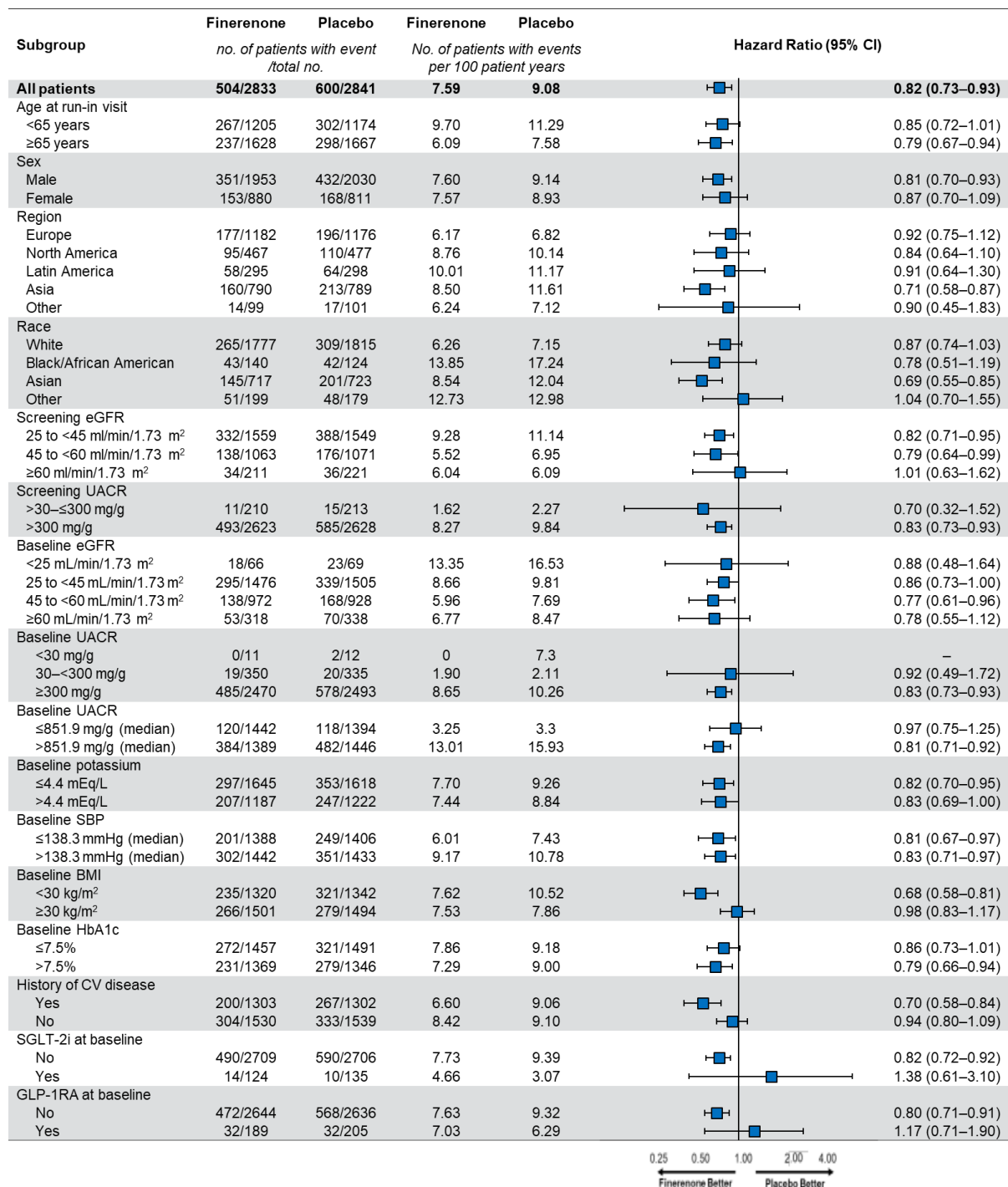
wszystkie dostępne dane, należy uznać za zasadne finansowanie finerenonu w populacji docelowej.

7. Załączniki

7.1.1. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy

Rysunek 23.

Częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w podgrupach na podstawie badania FIDELIO



Źródło: FIDELIO (Bakris 2020)

7.1.2. Analiza wrażliwości dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego oraz kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego

Rysunek 24.

Analiza wrażliwości dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego oraz kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w badaniu *FIDELIO*

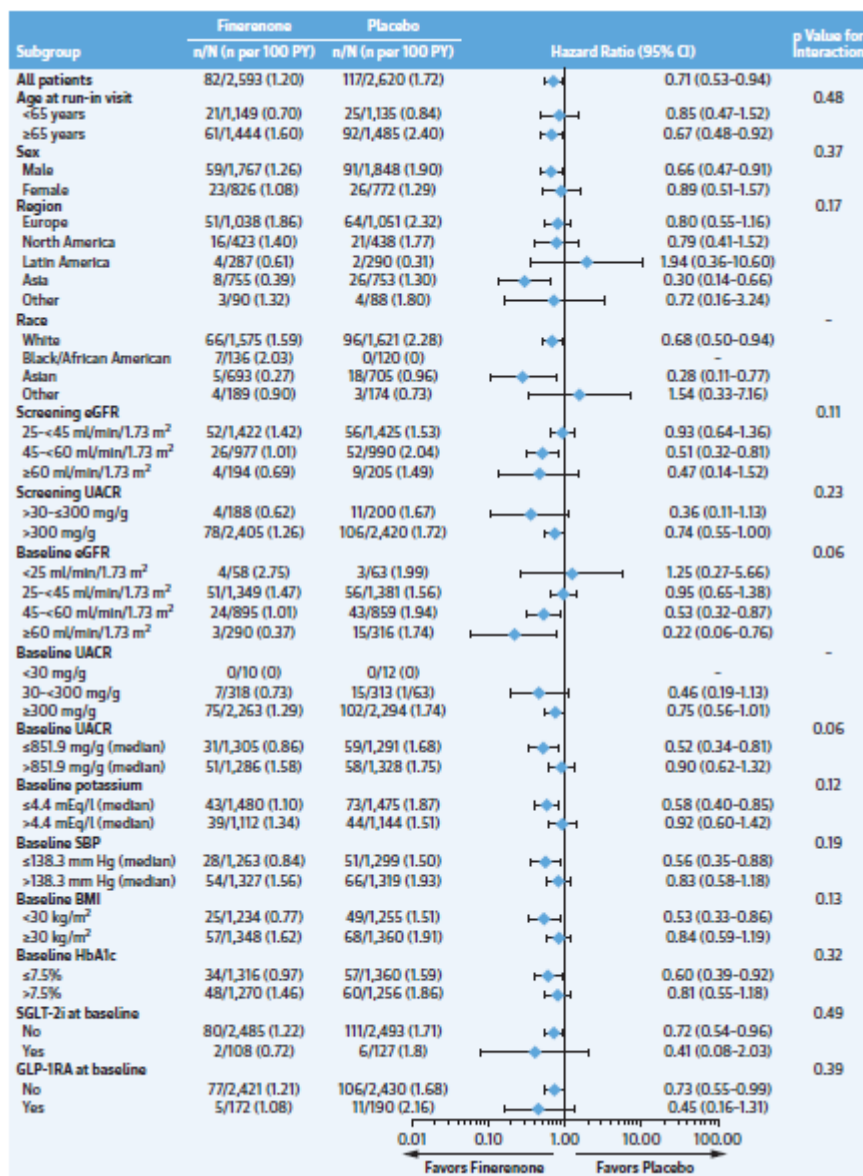
	Finerenone (N=2833)		Placebo (N=2841)		Hazard ratio (95% CI)
	no. (%)	Events per 100 patient years	no. (%)	Events per 100 patient years	
Primary composite renal outcome	384 (13.6)	6.31	493 (17.4)	8.01	0.78 (0.68–0.89)
Kidney failure	112 (4.0)	1.78	147 (5.2)	2.31	–
End-stage kidney disease	41 (1.4)	0.64	53 (1.9)	0.82	–
Sustained decrease in eGFR to <15 mL/min/1.73 m ²	87 (3.1)	1.38	125 (4.4)	1.96	–
Sustained decrease in eGFR ≥40% from baseline	366 (12.9)	6.01	474 (16.7)	7.70	–
Renal death	1 (<0.1)	–	0	–	–
Key secondary cardiovascular composite outcome	262 (9.2)	4.21	336 (11.8)	5.37	0.78 (0.66–0.92)
Cardiovascular death	69 (2.4)	1.07	93 (3.3)	1.43	–
Non-fatal myocardial infarction	51 (1.8)	0.80	70 (2.5)	1.09	–
Non-fatal stroke	75 (2.6)	1.18	72 (2.5)	1.12	–
Hospitalization for heart failure	91 (3.2)	1.43	136 (4.8)	2.13	–

Źródło: *FIDELIO* (Bakris 2020)

7.1.3. Nowo rozpoznane AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie

Rysunek 25.

Częstość występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie w podgrupach na podstawie badania *FIDELIO*



Źródło: *FIDELIO* (Bakris 2020)

7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 42

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla finerenonu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A Parallel-group Treatment, Phase 2, Double-blind, Three-arm Study to Assess Efficacy and Safety of Finerenone Plus Empagliflozin Compared With Either Finerenone or Empagliflozin in Participants With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes</i>	NCT05254002 EU: 2021-003037-11	Aktywne, jeszcze nierekrutujące	Bayer	Eksperymentalne, randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, fazy II	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia finerenonem w skojarzeniu z empagliflozyną w porównaniu do stosowania obu leków w monoterapii chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2	15 kwietnia, 2022 r.	1 grudnia, 2023 r.
<i>FINE-REAL: A Non-interventional Study Providing Insights Into the Use of Finerenone in a Routine Clinical Setting</i>	NCT05348733	Aktywne, jeszcze nierekrutujące	Bayer	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Poznanie schematów leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2, którzy rozpoczynają leczenie finerenonem zgodnie z decyzją i zaleceniami lekarza w ramach rutynowej opieki medycznej.	8 czerwca, 2022 r.	15 lutego, 2026 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Non-blinded Retrospective Biomarker add-on Study to FIGARO-DKD for Bioprofiling the Pharmacodynamic Response to Finerenone in FIGARO-DKD Subjects</i>	NCT05013008 EU: 2021-003053-37	Zakończone	Bayer	Eksperymentalne, randomizowane, otwarte, z grupą kontrolną placebo, fazy II	Poszerzenie wiedzy na temat leczenia finerenonem poprzez zbadanie biomarkerów znajdujących się w krwi pobranej od uczestników badania FIGARO-DKD. Ocena istnienia różnic między biomarkerami w grupie uczestników otrzymujących finerenon oraz grupie uczestników otrzymujących placebo w badaniu FIGARO-DKD.	18 sierpnia, 2021 r.	31 grudnia, 2021 r.
<i>Observational Study of Routine Ophthalmological Examinations of Patients Included in the 2 Bayer Sponsored Phase 3 Clinical Trials FIDELIO and FIGARO to Investigate the Effect of Finerenone on Delaying the Progression of Diabetic Retinopathy</i>	NCT04477707	Zakończone	Bayer	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe	Ocena wpływu doustnego finerenonu na progresję retinopatii cukrzycowej w porównaniu z placebo.	13 lipca, 2020 r.	26 sierpnia, 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Clinical Trial Collecting Data From Routine Ophthalmological Examinations of Patients Who Were Randomized to Either Finerenone or Placebo in the Two Bayer-sponsored Phase 3 Clinical Trials FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD to Investigate the Effect of Finerenone on Delaying the Progression of Diabetic Retinopathy</i>	NCT04795726 EU: 2020-003865-20	Zakończone	Bayer	Eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo	Ocena wpływu doustnego finerenonu na progresję retinopatii cukrzycowej w porównaniu z placebo.	11 marca, 2021 r.	30 czerwca, 2021 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 09.05.2022 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("Chronic Renal Insufficiency" OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Chronic Kidney Disorder" OR "Chronic Kidney Disorders" OR "Kidney Disorder, Chronic" OR "Kidney Disorders, Chronic" OR "Chronic Nephropathy" OR "Nephropathy, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Kidney Chronic Failure" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Kidney Function, Chronic Disease")	215 343	147 917	15 670
#2	(finerenone OR kerendia OR "bay 94-8862" OR "bay94-8862")	196	291 [^]	85
#3	#1 AND #2	120	148	53 [#]
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparatived OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	18 272 061	19 120 753 ^{^^}	n/d
#5	#3 AND #4	98	115	n/d
#6	[embase]/lim	n/d	42	n/d

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (52), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 1 (Cochrane Protocols)

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 22.04.2022 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 44.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	finerenone	106
	Kerendia	29
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(finerenone OR Kerendia)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(finerenone OR Kerendia)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	finerenone	18
	Kerendia	11
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(finerenone OR Kerendia)	21
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(finerenone OR Kerendia)	13
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	finerenon	0
	Kerendia	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 06.05.2022 r.

7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 45.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Abdelazeem 2022</i>	Cook: 4/5 (brak kryteriów wykluczenia) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przełgądu	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Baza Scopus; Web of Science; Google Scholar; Data przeszukania baz: od momentu powstania do 7 stycznia 2022 r.	Ocena skuteczności finerenonu w zakresie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2.	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 3 badania RCT uwzględniające dane zgromadzone dla 13 847 chorych (finerenon = 7246 vs. placebo = 6601), z medianą okresu obserwacji wynoszącą 1,6 roku.</p> <p>Na podstawie wyników metaanalizy stwierdzono, że w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2, finerenon jest technologią skuteczną w zakresie zmniejszenia ryzyka pojawienia się zdarzeń sercowo-naczyniowych (różnica istotna statystycznie) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.</p> <p>Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w zakresie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu.</p> <p>Podkreśla się jednak, że jest to prawdopodobnie spowodowane małą liczebnością próby i niską częstością zdarzeń raportowanych we włączonych badaniach RCT. Istnieje potrzeba przeprowadzenia większej liczby badań RCT przeprowadzonych w dużych populacjach chorych i dostarczających kolejnych dowodów o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie finerenonu.</p>
<i>Zhang 2022</i>	Cook: 4/5 (brak kryteriów wykluczenia) Klasyfikacja AOTMiT: IA	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Baza SinoMed;	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek na podstawie badań RCT fazy 2. i 3.	<p>W ramach przeglądu systematycznego analizowano łącznie 5 badań o umiarkowanej lub wysokiej jakości, uwzględniające dane zgromadzone dla 14 335 chorych. Finerenon był skuteczny w zakresie działania przeciwbiałkomocznego, a także wpływał na zmniejszenie eGFR ($\geq 40\%$).</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	<p>Baza China National Knowledge Infrastructure; Baza WanFang; Baza danych Chongqing VIP Information;</p> <p>Data przeszukania baz: od momentu powstania do września 2021 r. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne wszystkich odnalezionych publikacji, w tym w metaanalizach i przeglądach systematycznych.</p>		<p>W ramach oceny bezpieczeństwa odnotowano istotnie większy wzrost stężenia potasu w surowicy krwi i częstsze występowanie hiperkaliemii w grupach chorych otrzymujących finerenon w porównaniu do grupy placebo. Jednak częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była podobna w obu grupach.</p> <p>Analiza danych wykazała, że u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, niższy stosunek albuminy w moczu do kreatyniny raportowano w grupie chorych stosujących FIN względem chorych przyjmujących PLC. Zmianę wartości eGFR o $\geq 40\%$ raportowano częściej w grupie chorych przyjmujących FIN względem chorych otrzymujących PLC.</p> <p>Dodatkowo odsetek chorych ze schyłkową chorobą nerek (ESKD, ang. <i>end-stage kidney disease</i>) i zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVs, ang. <i>cardiovascular events</i>) był znacznie niższy w przypadku finerenonu w porównaniu do grup otrzymujących placebo. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obydwu analizowanych grupach (finerenonu i placebo).</p> <p>Jako ograniczenia przeglądu wskazano możliwość wystąpienia błędu publikacji (<i>publication bias</i>), włączenie małej ilości badań, w tym także badań z małą wielkością próby oraz brak danych dotyczących porównania finerenonu względem innego leku.</p> <p>Zwrócono uwagę na potrzebę przeprowadzania dalszych badań w celu dostarczenia dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu, także w porównaniu ze spironolaktonem i eplerenonem.</p> <p>Podsumowując, wyniki metaanalizy wykazały, że obserwowane korzyści wynikające ze stosowania finerenonu były istotne klinicznie i nie powodowały niepożądanych zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność finerenonu jako nowej, obiecującej opcji leczenia dla chorych z przewlekłą chorobą nerek.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Zhao 2022	Cook: 4/5 (brak kryteriów wykluczenia) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Data przeszukania baz: wyszukiwano publikacje opublikowane do 26 marca 2021 r.	Ocena skuteczności finerenonu w porównaniu z inhibitorami SGLT2 w zakresie sercowo-nerkowych punktów końcowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2.	<p>W ramach przeglądu systematycznego analizowano łącznie 8 badań RCT wysokiej jakości.</p> <p>Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że większą zmianę redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z PChN i CT2. odnotowano w grupie chorych otrzymujących inhibitory SGLT2 w porównaniu do chorych otrzymujących finerenon. Jednocześnie, ryzyko wystąpienia DKD, udaru nieprowadzącego do zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek innej przyczyny było podobne w obydwu analizowanych grupach.</p> <p>Stwierdzono, że w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2, gliflozyna może być skuteczniejsza niż finerenon w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych, przy czym należy podkreślić, że biorąc pod uwagę ograniczenia przeglądu, konieczne jest przeprowadzenie dalszej ewaluacji badań porównujących finerenon z gliflozynami. Dodatkowo, istnieje także potrzeba przeprowadzenia dalszych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność finerenonu w skojarzeniu z gliflozyną.</p>
Zheng 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Web of Science; Data przeszukania baz: od momentu powstania do września 2021 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w leczeniu cukrzycowej choroby nerek (DKD, ang. <i>diabetic kidney disease</i>).	<p>W ramach przeglądu systematycznego analizowano łącznie 4 badania RCT. W dwóch badaniach porównano finerenon w dawce 2,5–20 mg/dobę z placebo, natomiast w dwóch pozostałych porównano finerenon w dawce 10 lub 20 mg/dobę z placebo.</p> <p>Metaanaliza wykazała istotną statystycznie redukcję wartości UACR względem wartości początkowej w grupie stosującej finerenon w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.</p> <p>Zmianę wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej raportowano częściej w grupie chorych przyjmujących FIN względem chorych otrzymujących PLC.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Wyniki metaanalizy wykazały, że finerenon zmniejsza wartość parametru UACR u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Dodatkowo, przy długotrwałym stosowaniu u chorych z umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek, może również wpływać na poprawę czynności tych narządów.</p> <p>Ryzyko hiperkaliemii było wyższe w grupie chorych stosujących finerenon w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie zaobserwowano jednak różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.</p> <p>W publikacji podkreślono jednak, że wszystkie włączone badania RCT były finansowane przez tego samego sponsora, będącego producentem badanego leku. Sytuacja ta może powodować konflikty interesów oraz ryzyko stronniczości.</p>
Fu 2021	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu</p>	<p>Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Jeżeli uznano to za konieczne, dodatkowo wyszukiwano także materiały konferencyjne i przeglądano listy referencyjne artykułów poglądowych. Data przeszukania baz: od momentu powstania do grudnia 2020 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w porównaniu z placebo u chorych z przewlekłą chorobą nerek</p>	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 4 badania RCT uwzględniające dane zgromadzone dla 7 048 chorych. Analiza danych wykazała, że finerenon znacząco zmniejszył stosunek albuminy do kreatyniny w moczu w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Wykazano także jego skuteczność w zakresie zapobiegania białkomoczowi.</p> <p>Mimo, że w przypadku stosowania finerenonu zaobserwowano wyższe ryzyko hiperkaliemii niż w przypadku placebo, to terapia finerenonem wiązała się z mniejszą częstością występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona w obu grupach.</p> <p>W ramach przeglądu podkreślono, że finerenon może stanowić nową obiecującą opcję terapeutyczną dla chorych z przewlekłą chorobą nerek.</p>
Sanchez 2021	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB</p>	<p>Baza Medline; Baza Embase;</p>	<p>Ocena metod leczenia wśród chorych z PChN na przestrzeni lat -</p>	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 100 kwalifikujących się artykułów dotyczących 89 randomizowanych badań kontrolowanych, w tym 37 badań było międzynarodowych,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość przeglądu	Baza Cochrane Library; Przeszukano również doniesienia konferencyjne kluczowych konferencji międzynarodowych oraz rejestry badań klinicznych. Data przeszukania baz: od 1990 r. do 2 listopada 2020 r.	współczesne dane w odniesieniu do ogólnego obrazu leczenia.	18 przeprowadzono w Japonii, po 7 siedem w Chinach i we Włoszech, a pozostałe badania przeprowadzono w różnych krajach na świecie. W 16 badaniach odnotowano znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonych punktów końcowych, obejmujących niewydolność nerek (w 12 badaniach) lub śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych bez niewydolności nerek (w 4 badaniach) przy ocenie inhibitorów RAAS, inhibitorów SGLT2, finerenonu lub innych klas leków. Dane z badań ujętych w przeglądzie (<i>CREDENCE</i> , <i>DAPA-CKD</i> i <i>FIDELIO-DKD</i>) sugerują, że dodanie odpowiedniej inhibitora SGLT2 lub finerenonu do standardowego postępowania w ramach inhibicji układu RAAS, może znacząco poprawić szereg wyników dotyczących nerek i układu sercowo-naczyniowego u chorych z CT2, jak i bez niej.
<i>Chung 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: wysoka jakość przeglądu	Baza Medline przez Ovid SP; Baza Embase przez Ovid SP; Baza Cochrane Central; Przeszukano rejestr badań w bazie Cochrane Kidney and Transplant do dnia 13 stycznia 2020 r. (rejestr zawiera badania zidentyfikowane w ramach wymienianych źródeł). Dodatkowo przeszukiwano materiały konferencyjne, czasopisma dotyczące nefrologii i transplantacji, aktualizacje czasopism dotyczących nefrologii i transplantologii oraz bazy Clinical Trials Register (ICTRP) i ClinicalTrials.gov.	Ocena skuteczności antagonisty receptora mineralokortykoidów - finerenonu oraz antagonistów aldosteronu (eplerenonu, spironolaktonu, kanrenonu) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem	W ramach przeglądu odnaleziono 44 badania RCT uwzględniające dane zgromadzone dla 5 745 chorych. Ryzyko błędu systematycznego w ocenianych domenach metodologicznych było w większości badań niejasne lub wysokie. Wpływ antagonistów aldosteronu stosowanych jako terapia dodatkowa do ACEi lub ARB (lub obu) na występowanie ryzyka zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek u osób z przewlekłą chorobą nerek oceniono jako niejasny. Wyniki metaanalizy wskazały, że leki z grupy antagonistów aldosteronu mogą być skuteczne w zakresie zmniejszenia poziomu białkomoczu, wartości eGFR i skurczowego ciśnienia krwi u dorosłych z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek, ale jednocześnie mogą też zwiększać ryzyko pojawienia się hiperkaliemii, ostrego

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>uszkodzenia nerek i ginekomastii (w porównaniu z placebo lub leczeniem standardowym¹⁷).</p> <p>Zwrócono uwagę, że dowody wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo terapii antagonistami aldosteronu w porównaniu z innymi interwencjami (diuretykami, blokerami kanału wapniowego, azotanami lub ACEi lub ARB (lub obydwojoma)) oraz dowody na względną skuteczność między różnymi antagonistami aldosteronu są nieliczne.</p>

¹⁷ We wszystkich badaniach, w których porównywano skuteczność antagonistów aldosteronu z placebo lub standardowym leczeniem, stosowano dodatkowo ACEi lub ARB (lub oba).

7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 46.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		<i>Abdelazeem 2022</i>	<i>Zhang 2022</i>	<i>Zhao 2022</i>	<i>Zheng 2022</i>	<i>Fu 2021</i>	<i>Sanchez 2021</i>	<i>Chung 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		<i>Abdelazeem 2022</i>	<i>Zhang 2022</i>	<i>Zhao 2022</i>	<i>Zheng 2022</i>	<i>Fu 2021</i>	<i>Sanchez 2021</i>	<i>Chung 2020</i>
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		<i>Abdelazeem 2022</i>	<i>Zhang 2022</i>	<i>Zhao 2022</i>	<i>Zheng 2022</i>	<i>Fu 2021</i>	<i>Sanchez 2021</i>	<i>Chung 2020</i>
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	Nie ma zastosowania	TAK
12.	<u>Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	Nie ma zastosowania	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		Abdelazeem 2022	Zhang 2022	Zhao 2022	Zheng 2022	Fu 2021	Sanchez 2021	Chung 2020
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Umiarkowana	Wysoka

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. FIDELIO

FIDELIO [Bakris 2020, Rossing 2022, EMA EPAR 2022]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>W poniższej analizie uwzględniono dane dla grup chorych przyjmujących FIN lub PLC oraz chorych wcześniej leczonych lub nieleczonych insuliną.</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do dwóch grup (stosujących FIN lub PLC). Zastosowano schemat randomizacji ze stratyfikacją względem regionu (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne), zakresu eGFR podczas wizyty przesiewowej (25-<45, 45-<60, ≥60 mL/min/1,73 m²) oraz stopnia stwierdzonej albuminurii („umiarkowanie podwyższona” lub „znacznie podwyższona”);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: finerenon oraz placebo wyglądały identycznie (taka sama wielkość, kształt i kolor. Opakowanie i etykiety zostały zaprojektowane w taki sposób, aby zachować zaślepienie zespołu badawczego i uczestników badania. Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych i autoryzacji wydania danych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z 5734 zrandomizowanych chorych łącznie wykluczono 60 (1,0%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy FIN wykluczono 33 (1,2%) z 2866 zrandomizowanych chorych, z powodu krytycznego naruszenia GCP; • z grupy PLC wykluczono 27 (0,9%) z 2868 zrandomizowanych chorych, z powodu krytycznego naruszenia GCP. <p>Spośród 2833¹⁸ chorych z grupy FIN w chwili zakończenia badania 822 (29,0%) chorych zaprzestało stosowania schematu leczenia, w tym: 309 (37,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 157 (19,1%) z powodu wycofania zgody, 148 (18,0%) z powodu decyzji lekarza oraz 130 (15,8%) z powodu zgonu.</p> <p>Spośród 2841¹⁹ chorych z grupy PLC w chwili zakończenia badania 801 (28,2%) chorych zaprzestało stosowania schematu leczenia, w tym: 294 (36,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 169 (21,1%) z powodu wycofania zgody, 157 (19,6%) z powodu zgonu oraz 109 (13,6%) w związku z decyzją lekarza.</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Bayer;</p> <p>Liczba ośrodków: 978* ośrodków w 48 krajach (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Chiny, Kolumbia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Hongkong, Węgry, Irlandia, Izrael, Włochy, Japonia, Korea Południowa, , Litwa, Malezja, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia,</p>

¹⁸ Chorzy zostali włączeni do analizy FAS (ang. *full analysis set* – wszyscy losowo przydzieleni chorzy bez krytycznych naruszeń GCP), wśród których 2824 (99,7%) chorych ukończyło badanie (definiowane poprzez możliwy kontakt z chorym lub jego zgon), a 9 (0,3%) chorych miało nieznaną status życiowy, w tym:

- 5 (0,2%) chorych utracono z obserwacji;
- 4 (0,1%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu.

¹⁹ Chorzy zostali włączeni do analizy FAS, wśród których 2832 (99,7%) chorych ukończyło badanie (definiowane poprzez możliwy kontakt z chorym lub jego zgon), 9 (0,3%) chorych miało nieznaną status życiowy, w tym:

- 6 (0,2%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu;
- 3 (0,1%) chorych utracono z obserwacji.

FIDELIO [Bakris 2020, Rossing 2022, EMA EPAR 2022]

Filipiny, Polska, Portugalia, Portoryko, Rumunia, Rosja, Singapur, Słowacja, RPA, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Wietnam);

Okres obserwacji: sierpień 2015 r. – kwiecień 2020 r.*; mediana okresu obserwacji wynosiła 2,6 lat;

Analiza statystyczna: obliczono, że 1068 zdarzeń w populacji objętej analizą pierwszorzędowego punktu końcowego (obniżenie ryzyka wystąpienia o 20% w grupie FIN, w porównaniu do PLC) będzie wymagane do osiągnięcia mocy statystycznej na poziomie 90%. Modele proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją (z tymi samymi czynnikami stratyfikacji, które zostały użyte do randomizacji) zastosowano do oszacowania HR i przedziałów ufności dla efektów leczenia. Aby uwzględnić wielokrotne testowanie²⁰, zastosowano poprawkę Bonferroniego-Holma dla pierwszorzędowego punktu końcowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, a następnie hierarchiczną procedurę testowania dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie cukrzycy typu 2. wg standardów ADA;
- rozpoznanie PChN na podstawie obecności przetrwałej albuminurii (w ≥ 2 z 3 porannych mikcji pobranych w kolejnych dniach ocenianych przez laboratorium centralne) i szacowanego współczynnika eGFR (obliczonego przez centralne laboratorium) podczas wizyt wstępnych i przesiewowych, w szczególności:
 - utrzymująca się, umiarkowanie podwyższona („wysoka”) albuminuria (zdefiniowana jako stosunek albuminy do kreatyniny w moczu ≥ 30 – <300 mg/g [$\geq 3,4$ – $<33,9$ mg/mmol]) oraz eGFR ≥ 25 – <60 ml/min /1,73 m² i obecność retinopatii cukrzycowej w wywiadzie;
 - utrzymująca się, znacznie podwyższona („bardzo wysoka”) albuminuria (zdefiniowana jako UACR ≥ 300 – ≤ 5000 mg/g [$\geq 33,9$ – ≤ 565 mg/mmol]) i eGFR ≥ 25 – <75 ml/min/1,73 m²);
- wcześniejsze stosowanie iACE lub ARB w następujący sposób:
 - stosowanie przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wprowadzającą ACEi i (lub) ARB lub obydwoma;
 - począwszy od wizyty wstępnej, stosowanie tylko ACEi lub ARB;
 - stosowanie przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą przesiewową, maksymalną tolerowaną dawką oznaczoną (ale nie mniejszą niż oznaczona minimalna dawka) tylko ACEi lub ARB, najlepiej bez jakichkolwiek modyfikacji dawki;
- stężenie potasu w surowicy $\leq 4,8$ mEq/l zarówno podczas wizyty wstępnej, jak i wizyty przesiewowej;
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym ujemny wynik testu ciążyowego podczas wizyty przesiewowej i wyrażenie zgody na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji (≥ 2 skuteczne metody antykoncepcji, z czego ≥ 1 stanowi fizyczną barierę);
- udzielenie pisemnej świadomej zgody przed spełnieniem jakichkolwiek kryteriów specyficznych dla badania;

Kryteria wykluczenia:

- znana istotna inna niż cukrzycowa choroba nerek, w tym klinicznie istotne zwężenie tętnicy nerkowej;
- hemoglobina glikowana $>12\%$ podczas wizyty wstępnej lub wizyty przesiewowej;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ze średnim skurczowym ciśnieniem krwi w pozycji siedzącej (SBP, ang. *systolic blood pressure*) ≥ 170 mmHg lub średnim rozkurczowym ciśnieniem krwi (DBP, ang. *diastolic blood pressure*) w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg podczas wizyty wstępnej lub średnim SBP w pozycji siedzącej ≥ 160 mmHg lub średnim DBP w pozycji siedzącej ≥ 100 mmHg, stwierdzonym podczas wizyty przesiewowej;
- średnie SBP <90 mmHg podczas wizyty wstępnej lub wizyty przesiewowej;
- kliniczne rozpoznanie przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i utrzymującymi się objawami (klasa II–IV wg NYHA²¹) podczas wizyty wstępnej (tj. zalecenie klasy IA dla MRA);

²⁰ podczas badania wykryto, że 31 chorych było randomizowanych jednocześnie w wielu ośrodkach w tej samej miejscowości na Florydzie w USA. Doprowadziło to do ich wykluczenia.

²¹ ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

FIDELIO [Bakris 2020, Rossing 2022, EMA EPAR 2022]

- udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny mózgu, ostry zespół wieńcowy lub hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca w czasie 30 dni przed wizytą przesiewową;
- otrzymanie dializy z powodu ostrej niewydolności nerek ≤12 tygodni przed wizytą wprowadzającą;
- przeszczep nerki lub zaplanowany przeszczep nerki w czasie 12 mies. od wizyty biegowej;
- choroba Addisona;
- niewydolność wątroby klasy C wg skali Child-Pugh²²;
- znana nadwrażliwość na badany lek (substancję czynną lub pomocniczą)
- stosowanie któregokolwiek z następujących leków:
 - jednoczesne stosowanie eplerenonu, spironolaktonu, dowolnego inhibitoru reniny lub leku moczopędnego oszczędzającego potas, którego nie można przerwać ≥4 tygodnie przed wizytą przesiewową;
 - jednoczesne stosowanie zarówno ACEi, jak i ARB, których nie można przerwać do celów badania;
 - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (≥7 dni przed randomizacją)
- spełnienie któregokolwiek z poniższych kryteriów:
 - jakikolwiek inny stan lub terapia, które uniemożliwią choremu udział w badaniu (np. aktywny nowotwór złośliwy lub inny stan ograniczający przewidywaną długość życia do <12 miesięcy);
 - ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w czasie trwania badania;
 - uprzednie (≤30 dni przed randomizacją) lub równoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z badanym produktem leczniczym, z wyjątkiem udziału w fazie wstępnej i przesiewowej badania FIGARO;
 - ścisłe powiązanie z ośrodkiem badawczym (np. bliskie pokrewieństwo z badaczem).

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		2 833	2 841
Mężczyźni, n (%)		1 953 (68,9)	2 030 (71,5)
Wiek, średnia ± SD [lata]		65,4 ± 8,9	65,7 ± 9,2
Wiek, n (%) [lata]	<65	1 205 (42,5)	1 174 (41,3)
	≥65	1 628 (57,3)	1 667 (56,7)
Rasa, n (%)	Biała	1 777 (62,7)	1 815 (63,9)
	Czarna/Afroamerykańska	140 (4,9)	124 (4,4)
	Azjatycka	717 (25,3)	723 (25,4)
	Inna	199 (7,0)	179 (6,3)
Region geograficzny, n (%)	Europa	1 182 (41,7)	1 176 (41,4)
	Ameryka północna	467 (16,5)	477 (16,8)
	Ameryka łacińska	295 (10,4)	298 (10,5)
	Azja	790 (27,9)	789 (27,8)
	Inny	99 (3,5)	101 (3,6)
Czas trwania cukrzycy [lata]		16,6 ± 8,8	16,6 ± 8,8
HbA _{1c} , %± SD		7,7 ± 1,3	7,7 ± 1,4

²² klasyfikacja niewydolności wątroby stosowana do określenia rokowania w schorzeniach prowadzących do niewydolności wątroby

FIDELIO [Bakris 2020, Rossing 2022, EMA EPAR 2022]				
BMI, \pm SD [kg/m ²]		31,1 \pm 6,0	31,1 \pm 6,0	
Skurczowe ciśnienie tętnicze, \pm SD [mmHg]		138,1 \pm 14,3	138,0 \pm 14,4	
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze, \pm SD [mmHg]		75,8 \pm 9,7	75,8 \pm 9,7	
Palenie papierosów, n (%)	Nigdy	1 375 (48,5)	1 371 (48,3)	
	W przeszłości	1 044 (36,9)	1 078 (37,9)	
	Obecnie	414 (14,6)	392 (13,8)	
eGFR, średnia [mL/min/1.73 m ²]		44,4 \pm 12,5	44,3 \pm 12,6	
eGFR, n (%) [mL/min/1.73 m ²]	>60	318 (11,2)	338 (11,9)	
	45 do <60	972 (34,3)	928 (32,7)	
	25 do <45	1 476 (52,1)	1 505 (53,0)	
	<25	66 (2,3)	69 (2,4)	
UACR, mediana (IQR) [mg/g]		833 (441–1628)	867 (453–1645)	
UACR, n (%) [mg/g]	<30	11 (0,4)	12 (0,4)	
	30-300	350 (12,4)	335 (11,8)	
	\geq 300	2 470 (87,2)	2 493 (87,8)	
Stężenie potasu w surowicy, \pm SD [mEq/l]		4,37 \pm 0,46	4,38 \pm 0,46	
Schorzenia w wywiadzie, n (%)	Nadciśnienie	2737 (96,6)	2 768 (97,4)	
	Retinopatia cukrzycowa	1 312 (46,3)	1 351 (47,6)	
	Neuropatia cukrzycowa	738 (26,1)	716 (25,2)	
	Choroby sercowo-naczyniowe	1 303 (46,0)	1 302 (45,8)	
	Choroba wieńcowa	842 (29,7)	860 (30,3)	
	Zawał mięśnia sercowego	378 (13,3)	388 (13,7)	
	PAOD ²³	470 (16,6)	453 (15,9)	
	Udar niedokrwieny	329 (11,6)	360 (12,7)	
	Niewydolność serca	195 (6,9)	241 (8,5)	
Leki podstawowe w wywiadzie, n (%)	Inhibitory konwertazy angiotensyny [^]	950 (33,5)	992 (34,9)	
	Blokery receptora angiotensyny [^]	1 879 (66,3)	1 846 (65,0)	
	β -blokery	1 462 (51,6)	1 506 (53,0)	
	α -blokery	693 (24,5)	715 (25,2)	
	Antagoniści wapnia	1 773 (62,6)	1 812 (63,8)	
	Diuretyki	ogółem	1 577 (55,7)	1 637 (57,6)
		pęłkowe	786 (27,7)	833 (29,3)
		tiazydowe	700 (24,7)	655 (23,1)
	Statyny	2 105 (74,3)	2 110 (74,3)	
	Inhibitory agregacji płytek krwi [†]	1 633 (57,6)	1 595 (56,1)	
Środki obniżające potas [‡]	70 (2,5)	66 (2,3)		

²³ ang. *peripheral arterial occlusion disease* – choroba zarostowa tętnic obwodowych

FIDELIO [Bakris 2020, Rossing 2022, EMA EPAR 2022]				
	Terapie hipoglikemizujące		2 747 (97,0)	2 777 (97,7)
	Insulina	ogółem	1 843 (65,1)	1 794 (63,1)
		Metformina	1 251 (44,2)	1 239 (43,6)
		Sulfonilomocznik	654 (23,1)	673 (23,7)
		Inhibitor α-glukozydazy	163 (5,8)	161 (5,7)
		Inhibitory DPP-4 ^{^^}	764 (27,0)	758 (26,7)
		Agoniści receptora GLP-1 ^{^^^}	189 (6,7)	205 (7,2)
		Inhibitory SGLT-2 ^{**}	124 (4,4)	135 (4,8)
	Parametr		Wcześniej nieleczeni insuliną	Wcześniej leczeni insuliną
Liczba chorych			2 037	3 637
Mężczyźni, n (%)			1 469 (72,1)	2 514 (69,1)
Wiek, średnia ± SD [lata]			66,4 ± 9,4	65,1 ± 8,9
Rasa, n (%)	Biała		1 244 (61,1)	2 348 (64,6)
	Czarna/Afroamerykańska		79 (3,9)	185 (5,1)
	Azjatycka		613 (30,1)	827 (22,7)
	Inna ²⁴		101 (5,0)	277 (7,6)
Skurczowe ciśnienie tętnicze, średnia ± SD [mmHg]			137,2 ± 14,4	138,5 ± 14,3 ^{***}
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze, średnia ± SD [mmHg]			76,4 ± 9,7	75,5 ± 9,6 ^{***}
Czas trwania cukrzycy, średnia ± SD [lata]			13,0 ± 8,0	18,6 ± 8,6
HbA _{1c} , średnia ± SD [mmol/mol]			7,0 ± 1,1 ^{&}	8,0 ± 1,3 ^{***}
eGFR, średnia ± SD [mL/min/1.73 m ²]			45,1 ± 12,5	43,9 ± 12,6
eGFR, n (%) [mL/min/1.73 m ²]	<25		41 (2,0)	94 (2,6)
	25 do <45		1 035 (50,8)	1 946 (53,5)
	45 do <60		716 (35,1)	1 184 (32,6)
	≥60		245 (12,0)	411 (11,3)
UACR, średnia (IQR) [mg/g]			784 (443-1 482) [#]	884 (448-1 715)
UACR, n (%) [mg/g]	<30		4 (0,2)	19 (0,5)
	30 do <300		233 (11,4)	452 (12,4)
	≥300		1 799 (88,3)	3 164 (87,0)
Stężenie potasu w surowicy, średnia ± SD [mmol/L]			4,35 ± 0,45	4,38 ± 0,46
BMI ²⁵ , średnia ± SD [mg/m ²]			30,1 ± 5,7 ^{&}	31,7 ± 6,1
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, n (%)			836 (41,0)	1 769 (48,6)
Retinopatia cukrzycowa w wywiadzie, n (%)			697 (34,2)	1 966 (54,1)
Neuropatia cukrzycowa w wywiadzie, n (%)			349 (17,1)	1 105 (30,4)

²⁴ obejmuje chorych przydzielonych do kilku ras

²⁵ wskaźnik masy ciała

FIDELIO [Bakris 2020, Rossing 2022, EMA EPAR 2022]		
Obecne palenie papierosów, n (%)		324 (15,9) 482 (13,3)
Leki podstawowe w wywiadzie, n (%)	Inhibitory konwertazy angiotensyny	664 (32,6) 1 278 (35,1)
	Blokery receptora angiotensyny	1 367 (67,1) 2 358 (64,8)
	β-blokery	989 (48,6) 1 979 (54,4)
	Diuretyki	1 055 (51,8) 2 159 (59,4)
	Statyny	1 458 (71,6) 2 757 (75,8)
	Terapie hipoglikemizujące	1 887 (92,6) 3 637 (100,0)
	Insulina	0 (0,0) 3 637 (100,0)
	Metformina	1 146 (56,3) 1 344 (37,0)
	Sulfonilomocznik	909 (44,6) 418 (11,5)
	Inhibitory DPP-4[^]	782 (38,4) 740 (20,3)
	Agoniści receptora GLP-1^{^^^}	11 (0,5) 283 (7,8)
	Inhibitory SGLT-2^{**}	86 (4,2) 173 (4,8)
	Inhibitor α-glukozydazy	137 (6,7) 187 (5,1)
	Meglitynidy	167 (8,2) 156 (4,3)
Pochodne tiazolidynedionu	135 (6,6) 94 (2,6)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: finerenon</p> <p>Chorzy z eGFR wynoszącym od 25 do mniej niż 60 ml/min/1,73 m² podczas wizyty przesiewowej otrzymywali początkową dawkę wynoszącą 10 mg raz na dobę, natomiast chorzy z eGFR wynoszącym 60 ml/min/1,73 m² lub więcej 20 mg raz na dobę. Po randomizacji wizyty próbne odbywały się w miesiącach 1. i 4., a następnie co 4 miesiące aż do zakończenia badania. Finerenon wstrzymywano, jeśli stężenie potasu przekraczało 5,5 mmol/l i wznawiano, gdy poziom potasu spadł co najmniej do 5,0 mmol/l.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo</p> <p>W grupie PLC zastosowano pozorowaną modyfikację dawki. Po randomizacji wizyty próbne odbywały się w miesiącach 1. i 4., a następnie co 4 miesiące aż do zakończenia badania. Placebo wstrzymywano, jeśli stężenie potasu przekraczało 5,5 mmol/l i wznawiano, gdy poziom potasu spadł co najmniej do 5,0 mmol/l.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Chorzy stosowali w trakcie badania następujące leki/grupy leków: iACE, ARB, beta-blokery, alfa-blokery, blokery kanału wapniowego, diuretyki, statyny, leki obniżające poziom potasu, inhibitory agregacji płytek krwi, insulinę, metforminę, sulfonilomocznik, inhibitory alfa-glukozydazy, inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> → czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek; → utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$; → zgon z powodu choroby nerek • kluczowy drugorzędowy złożony punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> → zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; → zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; → udar mózgu niezakończony zgonem; → hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • zgon z dowolnej przyczyny; • hospitalizacja z dowolnej przyczyny; • drugorzędowy złożony punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> → utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$; • stosunek albuminy w moczu do kreatyniny; 		

FIDELIO [Bakris 2020, Rossing 2022, EMA EPAR 2022]

- zmiana wartości eGFR;
- zdarzenia związane z AFF (w tym nowo rozpoznane AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie oraz stężenie potasu u chorych z nowo rozpoznanym AFF).
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- metoda podstawienia zakresu wartości w miejsce brakujących danych w celu ustalenia punktu krytycznego badania (ang. *tipping point analysis*) dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

*z powodu braku niektórych danych w publikacjach wykorzystano informacje przedstawione w bazie clinicaltrials.gov;

^14 chorych nie było leczonych ani inhibitorem konwertazy angiotensyny ani blokerem konwertazy angiotensyny, 7 chorych otrzymywało leczenie zarówno inhibitorem konwertazy angiotensyny, jak i blokerem konwertazy angiotensyny;

^^peptydaza dipeptydylowa-4;

^^glukagonopodobny peptyd-1;

**inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego-2;

†z wyłączeniem heparyn;

‡z uwzględnieniem polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia i środków wiążących potas;

***brak danych dla 5 chorych;

&brak danych dla 6 chorych;

#brak danych dla 1 chorego.

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 47.
Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Agarwal 2020	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawiera jedynie metodykę badania, brak wyników.	Agarwal R., Anker SD., Bakris G. i in. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2022;37(6):1014–23
Agarwal 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Agarwal R., Kolkhof P., Bakris G. i in. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. <i>Eur Heart J.</i> 2021;42(2):152–61.
Agarwal 2022	Niewłaściwa populacja	Wyniki badania <i>FIDELIO</i> i <i>FIGARO</i> dla populacji nieobjętej wskazaniami ChPL. U 62% chorych z badania <i>FIGARO</i> eGFR wynosiło >60%, czyli stadium 2 PchN niezgodne z ChPL. Wyniki badania <i>FIDELIO</i> zostały przedstawione w raporcie.	Agarwal R., Filippatos G., Pitt B. i in. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. <i>European Heart Journal.</i> 2022;43(6):474–84.
Agarwal 2022a	Niewłaściwa metodyka	Wyniki badania <i>FIDELIO</i> , które zostały już uwzględnione. W publikacji oceniano czynniki ryzyka wystąpienia hiperkalemii.	Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossing P, Ruilope LM, i in. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. <i>JASN.</i> 2022;33(1):225–37.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Bakris 2015	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy nieobjętej wskazaniem ChPL (ok. 60% z badania eGFR >60% czyli stadium 2 niezgodne z ChPL).	Bakris GL., Agarwal R., Chan JC. i in. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314(9):884–94.
Bakris 2019	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawiera jedynie metodykę badania, brak wyników.	Bakris GL., Agarwal R., Anker SD. i in. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. Am J Nephrol. 2019;50(5):333–44.
Capelli 2020	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Capelli I., Gasperoni L., Ruggeri M. i in. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. J Nephrol. 2020;33(1):37–48.
DeFronzo 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	DeFronzo RA, Bakris GL. Modifying chronic kidney disease progression with the mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.14696 (data dostępu: 1.06.2022 r.)
Dekkers 2018	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Dekkers CCJ., Gansevoort RT., Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. Curr Diab Rep. 2018;18(5):27.
Demir 2016	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Demir D., Cooper ME. New strategies to tackle diabetic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(4):348–54.
Filippatos 2016	Niewłaściwa populacja	Wyniki przedstawione łącznie dla chorych z cukrzycą i PchN oraz chorych z innymi schorzeniami.	Filippatos G., Anker SD., Böhm M. i in. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. Eur Heart J. 2016;37(27):2105–14.
Filippatos 2021a	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy badania FIDELIO chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, które są spójne z wynikami dla populacji ogółem. W raporcie przedstawiono wyniki pierwszorzędownego punktu końcowego dla tej podgrupy chorych (z publikacji Bakris 2020).	Filippatos G., Anker SD., Agarwal R. i in. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Circulation. 2021;143(6):540–52.
Filippatos 2022	Niewłaściwa metodyka	Wyniki analizy <i>post hoc</i> dla podgrupy badania FIDELIO chorych z niewydolnością serca w wywiadzie, które są spójne z wynikami dla populacji ogółem.	Filippatos G., Pitt B., Agarwal R. i in. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. European Journal of Heart Failure https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.2469 ; (data dostępu: 1.06.2022 r.)
Filippatos 2022a	Niewłaściwa populacja	Wyniki badania FIGARO dla populacji nieobjętej wskazaniem ChPL	Filippatos G., Anker SD., Agarwal R. i in. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		(62% chorych z badania FIGARO eGFR >60%, czyli stadium 2 PchN).	Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. <i>Circulation</i> . 2022;145(6):437–47.
Ortiz 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ortiz A., Ferro C.J., Balafa O. i in. Mineralocorticoid receptor antagonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2021;gfab167.
Pei 2018	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla podgrupy nieobjętej wskazaniami ChPL.	Pei H., Wang W., Zhao D. i in. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> . 2018;97(16):e0254.
Pitt 2013	Niewłaściwa populacja	Wyniki przedstawione łącznie dla chorych z różnymi schorzeniami.	Pitt B., Kober L., Ponikowski P. i in. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. <i>Eur Heart J</i> . 2013;34(31):2453–63.
Pitt 2021	Niewłaściwa populacja	Wyniki badania FIGARO dla populacji nieobjętej wskazaniami ChPL (62% z badania FIGARO eGFR >60%, czyli stadium 2 PchN).	Pitt B., Filippatos G., Agarwal R. i in. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2021;385(24):2252–63.
Rossing 2021	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla podgrupy badania FIDELIO chorych stosujących SGLT-2, które są spójne z wynikami dla populacji ogółem. W raporcie przedstawiono wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego dla tej podgrupy chorych (z publikacji <i>Bakris 2020</i>).	Rossing P., Filippatos G., Agarwal R. i in. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. <i>Kidney International Reports</i> . 2022;7(1):36–45.
Rossing 2022a	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla podgrupy badania FIDELIO chorych stosujących GLP-1RA, które są spójne z wynikami dla populacji ogółem. W raporcie przedstawiono wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego dla tej podgrupy chorych (z publikacji <i>Bakris 2020</i>).	Rossing P., Agarwal R., Anker SD. i in. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2022;24(1):125–34.
Ruilope 2019	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawiera jedynie metodykę badania, brak wyników.	Ruilope LM., Agarwal R., Anker SD. i in. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. <i>Am J Nephrol</i> . 2019;50(5):345–56.
Sato 2016	Niewłaściwa populacja	Wyniki przedstawione łącznie dla chorych z cukrzycą i PchN oraz chorych z innymi schorzeniami.	Sato N., Ajioka M., Yamada T. i in. A Randomized Controlled Study of Finerenone vs. Eplerenone in Japanese Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Diabetes and/or Chronic

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Kidney Disease. Circ J. 2016;80(5):1113–22.
van den Berg 2022	Niewłaściwa metodyka	W ramach publikacji opisano farmakokinetykę finerenonu.	van den Berg P., Ruppert M., Mesic E. Finerenone Dose-Exposure-Response for the Primary Kidney Outcome in FIDELIO-DKD Phase III: Population Pharmacokinetic and Time-to-Event Analysis. Clin Pharmacokinet. 2022;61(3):439–50.

7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 48.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 49.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

Tabela 50.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 51.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 52.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	 (max. ****)

3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 53.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	* (max. ***)
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 54.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 55.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 58.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3 (3.6.2)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 3.10-3.12
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3 (3.6.2)
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4, 7.3, 7.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6 i 7.8
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.7
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 3.10-3.12
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.15

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	19
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	26
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	28
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>FIDELIO</i> wg zaleceń Cochrane ..	37
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	40
Tabela 6. Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ i zgonu z powodu choroby nerek	48
Tabela 7. Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ i zgonu z powodu choroby nerek w przeliczeniu na pacjentolata.....	49
Tabela 8. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca .	52
Tabela 9. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w przeliczeniu na pacjentolata	53
Tabela 10. Częstość występowania zgonu z dowolnej przyczyny	54
Tabela 11. Częstość występowania zgonu z dowolnej przyczyny w przeliczeniu na pacjentolata.....	55
Tabela 12. Częstość występowania hospitalizacji z dowolnej przyczyny	56
Tabela 13. Częstość występowania hospitalizacji z dowolnej przyczyny w przeliczeniu na pacjentolata.....	56

Tabela 14. Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ lub zgonu z powodu choroby nerek	58
Tabela 15. Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ lub zgonu z powodu choroby nerek w przeliczeniu na pacjentolata.....	58
Tabela 16. Częstość występowania AFF.....	60
Tabela 17. Częstość występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie.....	62
Tabela 18. Częstość występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych z AFF w wywiadzie w przeliczeniu na pacjentolata.....	62
Tabela 19. Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 40\%$ i zgonu z powodu choroby nerek w podgrupie chorych stosujących insulinę.....	65
Tabela 20. Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 40\%$ i zgonu z powodu choroby nerek w przeliczeniu na pacjentolata w podgrupie chorych stosujących insulinę	65
Tabela 21. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w podgrupie chorych stosujących insulinę.....	66
Tabela 22. Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w przeliczeniu na pacjentolata w podgrupie chorych stosujących insulinę	67
Tabela 23. Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ lub zgonu z powodu choroby nerek w podgrupie chorych stosujących insulinę.....	68
Tabela 24. Częstość występowania niewydolności nerek, utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ lub zgonu z powodu choroby nerek w przeliczeniu na pacjentolata w podgrupie chorych stosujących insulinę	68

Tabela 25. Częstość występowania zgonu	70
Tabela 26. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	71
Tabela 27, Częstość występowania działań niepożądanych	72
Tabela 28, Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	74
Tabela 29, Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	76
Tabela 30, Częstość występowania hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych	82
Tabela 31. Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	84
Tabela 32. Częstość występowania zgonu	88
Tabela 33. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych	88
Tabela 34, Częstość występowania działań niepożądanych	90
Tabela 35, Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	92
Tabela 36, Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	95
Tabela 37, Częstość występowania hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych	98
Tabela 38, Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia	100
Tabela 39. Częstość występowania stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l i ponad 6,0 mmol/l	101
Tabela 40. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kerendia®	112
Tabela 41. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych finerenonem.	114

Tabela 42 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla finerenonu w populacji docelowej	128
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	131
Tabela 44. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	132
Tabela 45. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	133
Tabela 46. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	139
Tabela 47. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	150
Tabela 48. Kryteria Cook	154
Tabela 49. Skala AMSTAR 2	154
Tabela 50. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	156
Tabela 51. Ocena jakości danych wg skali NICE	156
Tabela 52. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	156
Tabela 53. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	157
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane.....	159
Tabela 55. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	160
Tabela 56. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	161
Tabela 57. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	161
Tabela 58. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	162

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	23
Rysunek 2. Częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	45
Rysunek 3. Częstość występowania utrzymującego się zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ w porównaniu z wartością początkową w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	46
Rysunek 4. Częstość występowania niewydolności nerek w porównaniu z wartością początkową w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	46
Rysunek 5. Częstość występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	50
Rysunek 6. Częstość występowania zgonu z dowolnej przyczyny w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	54
Rysunek 7. Częstość występowania hospitalizacji z dowolnej przyczyny w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	55
Rysunek 8. Częstość występowania drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	57
Rysunek 9. Częstość występowania utrzymującego się zmniejszenia eGFR $\geq 57\%$ względem wartości początkowych w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	57
Rysunek 10. Średnia zmiana stosunku albuminy w moczu do kreatyniny względem wartości początkowych w czasie do 36. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	59
Rysunek 11. Średnia zmiana wartości eGFR względem wartości początkowych w czasie do 44. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	60
Rysunek 12. Czas do wystąpienia nowo rozpoznanego AFF wśród chorych bez AFF w wywiadzie w czasie do 48. miesiąca badania <i>FIDELIO</i>	61

Rysunek 13. Zmiana stężenia potasu do 4. mies. obserwacji względem wartości początkowej wśród chorych bez AFF w wywiadzie	63
Rysunek 14. Częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w czasie do 42. miesiąca badania <i>FIDELIO</i> w podgrupie chorych stosujących insulinę.....	64
Rysunek 15. Częstość występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w czasie do 42. miesiąca badania <i>FIDELIO</i> w podgrupie chorych stosujących insulinę.....	66
Rysunek 16. Średnia zmiana albuminy w moczu do kreatyniny względem wartości początkowych do 36. miesiąca badania <i>FIDELIO</i> w podgrupie chorych stosujących insulinę.....	69
Rysunek 17. Średnia zmiana w stężeniu potasu we krwi względem wartości początkowych w populacji analizy bezpieczeństwa.....	85
Rysunek 18. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego względem wartości początkowych w populacji analizy bezpieczeństwa	86
Rysunek 19. Średnia procentowa zmiana HbA1c względem wartości początkowych w populacji analizy bezpieczeństwa	86
Rysunek 20. Średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowych w populacji analizy bezpieczeństwa.....	87
Rysunek 21. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego względem wartości początkowych w populacji stosującej insulinę w momencie rozpoczęcia badania.....	102
Rysunek 22. Średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowych w populacji stosującej insulinę w momencie rozpoczęcia badania	102
Rysunek 23. Częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w podgrupach na podstawie badania <i>FIDELIO</i>	125
Rysunek 24. Analiza wrażliwości dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego oraz kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego w badaniu <i>FIDELIO</i>	126

Rysunek 25. Częstość występowania nowo rozpoznanego AFF wśród chorych z AFF w
wywiadzie w podgrupach na podstawie badania *FIDELIO*..... 127

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytoczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego Kerendia® (finerenon) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Anders 2018	Anders HJ., Huber T.B., Isermann B. i in. <i>CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease</i> . <i>Nat Rev Nephrol</i> 2018; 14:361–377
Bramlage 2020	Bramlage P., Lanzinger S., Hess E. i in., <i>Renal function deterioration in adultpatients with type-2 diabetes</i> , Bramlageet al. <i>BMC Nephrology</i> 2020, 21:312
ChPL Kerendia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kerendia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 20.05.2022 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997; 126(5): 376-380
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 20.05.2022 r.)
Hong 2021	Hong Y.S., Kim H., Zhao D., Cho A., <i>Chronic Kidney Disease on Health-Related Quality of Life in Patients with Diabetes Mellitus: A National Representative Study</i> , <i>J. Clin. Med.</i> 2021,10, 463
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani AB., Sokoloff M., Shalhav A I in. <i>Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis</i> . <i>Urology</i> . 2004;64(5):976–81.
Jani 2005	Jani AB., Kao J., Heimann R. i in. <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> . <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2005;61(3):687–94.
Kovesdy 2014	Kovesdy CP. <i>Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease</i> . <i>Nat Rev Nephrol</i> ;2014;10(11):653–62.
Kurnatowska 2014	Kurnatowska I., <i>Przewlekła choroba nerek</i> , Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek 2014
Levey 2019	Levey A.S., Gansevoort R.T., Coresh J. i in., <i>Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency</i> , <i>Am J Kidney Dis</i> . 2019, 75(1): 84-104
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 20.05.2022 r.)
PTD 2020	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, <i>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020</i> , <i>Diabetologia praktyczna</i> 2020, 6(1)
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 20.05.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Renke 2018	Renke M., Parszuto J., Rybacki M. i in., <i>PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK – ISTOTNE INFORMACJE DLA LEKARZA MEDYCZYNY PRACY</i> , Medycyna Pracy 2018, 69(1): 67–75
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sanchez 2022	Sanchez G.J.J., Thompson J., Scott D.A. i in., <i>Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials</i> , Adv Ther. 2022 Jan; 39(1): 193-220. doi: 10.1007/s12325-021-02006-z.
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
Shubrook 2021	Shubrook J., Neumiller J., Wright E. i in. <i>Management of chronic kidney disease in type 2 diabetes: screening, diagnosis and treatment goals, and recommendations</i> , Postgraduate Medicine, 2021
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 20.05.2022 r.)
Wen 2017	Wen CP., Chang CH., Tsai MK. i in. <i>Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years</i> . Kidney International. 2017;92(2): 388–96
Vijay 2021	Vijaya K., Neuenb B.L., Lerma E.V., <i>Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities</i> , Cardiorenal Med 2022;12: 1–10
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 20.05.2022 r.)
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in., <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> , Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269
Żelek 2015	Żelek T., Daniewska D., Gellert R. <i>Haemodialysis therapy in patients with low serum creatinine concentrations – case series</i> . Postępy Nauk Medycznych; 2015; http://www.czytelniamedyczna.pl/5318,hemodializoterapia-u-pacjentow-z-niskim-stezeniem-kreatyniny-opis-serii-przypad.html (data dostępu 6.06.2022 r.)
Zimbudzi 2016	Zimbudzi E., Lo C., Ranasinha S. i in., <i>Predictors of Health-Related Quality of Life in Patients with Co-Morbid Diabetes and Chronic Kidney Disease</i> , PLoSONE 11(12): e0168491
Badania włączone do analizy	
Abdelazeem 2022	Abdelazeem B., Elbadawy M.A., Awad A.K. i in., <i>The cardiovascular outcomes of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials</i> , Intractable Rare Dis Res. 2022;11(1): 31–33
Bakris 2020	Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D. i in., <i>Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes</i> , New England Journal of Medicine. 2020; 383(23): 2219–2229

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Chung 2020	Chung E.Y., Ruospo M., Natale P. i in., <i>Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2020 https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007004.pub4/full , (data dostępu: 1.06.2022 r.)
Filippatos 2021	Filippatos G., Bakris G.L., Pitt B. i in., <i>Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes</i> , Journal of the American College of Cardiology. 2021;78(2):142–152
Fu 2021	Fu Z., Geng X., Chi K. i in., <i>Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis</i> , Annals of Palliative Medicine. 2021;10(7):7428439–7427439
Rossing 2022	Rossing P., Burgess E., Agarwal R. i in., <i>Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD Study</i> , Diabetes Care. 2022;45(4):888–897
Zhang 2022	Zhang M.Z., Bao W., Zheng QY. i in., <i>Efficacy and Safety of Finerenone in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials</i> , Frontiers in Pharmacology 2022; https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2022.819327 , (data dostępu: 1.06.2022 r.)
Zhao 2022	Zhao L/M., Zhan Z/L., Ning J. i in., <i>Network Meta-Analysis on the Effects of SGLT2 Inhibitors Versus Finerenone on Cardiorenal Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease</i> , Frontiers in Pharmacology 2022 https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.751496 ; (data dostępu: 1.06.2022 r.)
Zheng 2022	Zheng Y., Ma S., Huang Q. i in., <i>Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Finerenone in Diabetic Kidney Disease</i> , Kidney Blood Press Res. 2022;47(4):219–228
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2022	https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 28.05.2022 r.)
ChPL Kerendia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kerendia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.05.2022 r.)
EMA EPAR 2022	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 28.05.2022 r.)
FDA 2021	Highlights of prescribing information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf (data dostępu 28.05.2022 r.)
WHO UMC 2022	Dane dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa FIN pochodzące ze strony WHO http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu:28.05.2022 r.)