



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 90/2022 z dnia 19 września 2022 roku
w sprawie oceny leku Kerendia (finerenonum) we wskazaniu: leczenie
chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią)
powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Kerendia (finerenonum), 10 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN: 04057598013536,*
- *Kerendia (finerenonum), 20 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN: 04057598013581,*

we wskazaniu leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zgodnie z definicją KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) przewlekła choroba nerek (PChN) jest to utrzymujące się >3. miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek, niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta w zakresie zarówno jakości życia (w tym także trwałej lub okresowej niezdolności do pracy z powodu PChN) jak i ryzyka przedwczesnego zgonu. PChN jest klasyfikowana na 5 kategorii (G1-G5), w zależności od wartości orientacyjnej filtracji kłębuszkowej (eGFR) oraz wielkości albuminurii (A1-A3). Kategoria G5 PChN jest to niewydolność nerek, leczona dializami lub przeszczepieniem nerki. Wskazanie obejmuje pacjentów z kategorią eGFR od G3 (eGFR <60 ml/min/1,73m²) do G4 (eGFR 29-15) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥ 30 mg/g). W kategorii G3 PChN dochodzi do utraty apetytu, osłabienia (u części chorych z powodu anemii), wielomoczu, nykturii, zwiększonego pragnienia i nadciśnienia tętniczego. W przypadku zaawansowania choroby w kategorii G4 (GFR 15-29 ml/min./1,73 m²) powyższe objawy, zwłaszcza objawy ze strony układu pokarmowego, ulegają nasileniu. Na tym etapie zaawansowania choroby występuje kwasica nieoddechowa i zaburzenia mineralne i kostne oraz zwapnienia tkanek miękkich. W licznej

grupie pacjentów dochodzi do powikłań sercowo-naczyniowych (przerost lewej komory, zawał, niewydolności serca lub udar).

Niezależnie od przyczyny PChN, w jej postępie dużą rolę odgrywa zastępowanie miększu nerki tkanką włóknistą, m.in. za pośrednictwem aldosteronu.

Cukrzyca typu 2 (D2T) jest to choroba metaboliczna, charakteryzująca się hiperglikemią, wynikającą z obniżenia wrażliwości tkanek na działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą przyczyną PChN. Albuminuria jest objawem uszkodzenia nerek i predysponuje do postępu PChN.

Cukrzycę typu 2 leczy się: metforminą (do G3), lekami inkretynowymi, agonistą receptora GLP-1, inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT2), a w razie braku efektu – insuliną, iACE/ARB i statyną. Do podstawowych leków można dodać finerenon (FIN).

Finerenon jest niesteroidowym, selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego, który jest aktywowany przez aldosteron i kortyzol oraz reguluje transkrypcję genów prozapalnych i wywołujących włóknienie. Finerenon ma zmniejszać stan zapalny i włóknienie nerki, przez co zapobiegać postępowi PChN. Wniosek dotyczy wskazania rejestracyjnego.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące skuteczność FIN, w porównaniu z placebo, w leczeniu PChN stadium 3. i 4., z albuminurią u pacjentów z D2T - badanie FIDELIO (publikacja Barkis 2020, Filippatos 2021i Rossing 2022). U prawie 5 000 osób randomizowanych do grupy leczonej i placebo oceniano pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, uwzględniający:

- czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek;
- utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$;
- zgon z powodu choroby nerek.

Drugorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub niewydolność serca. Ponadto wnioskodawca włączył do analizy 7 opracowań wtórnych: Abdelazeem 2022, Zhang 2022, Zhao 2022, Zheng 2022, Fu 2021, Sanchez 2021, Chung 2020.

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia:

- pierwszorzędowego złożonego PK w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,85 (95%CI: 0,73; 0,98);

- *kluczowego drugorzędowego złożonego PK w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR =0,82 (95%CI: 0,69; 0,97);*
- *drugorzędowego złożonego PK dla nerek w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,74 (95%CI: 0,59; 0,94). Wszystkie analizowane powyżej PK występowały częściej w grupie leczonej PLC+BT względem FIN+BT:*
- *pierwszorzędowy złożony PK: 9,28zdarzeń/100 pacjentolat vs. 7,85 zdarzeń/100 pacjentolat;*
- *kluczowy złożony drugorzędowy PK: 6,79 zdarzeń/100 pacjentolat vs. 5,56 zdarzeń/100 pacjentolat;*
- *drugorzędowy złożony PK –nerki: 4,48 zdarzeń/100 pacjentolat vs. 3,76 zdarzeń/100 pacjentolat. Wyniki odnalezionych badań wtórnych są zgodne z wnioskami z AKL wnioskodawcy.*

W badaniu FIDELIO nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Wystąpiły one u 1,3% chorych leczonych FIN+BT oraz 2% chorych otrzymujących PLC+BT. Nie wykazano też IS różnic dla częstości ciężkich działań niepożądanych. Wystąpiły one u 2% chorych leczonych FIN+BT oraz 1,3% chorych otrzymujących PLC+BT. Wykazano IS różnice pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości hiperkalemii i ciężkiej hiperkalemii. W grupie leczonej częściej występowały TEAE, prowadzące do przerwania leczenia: OR = 1,31 (95%CI: 1,00; 1,72), NNH = 50 (95%CI: 31; 10 000). Była to głównie hiperkalemia prowadząca do przerwania leczenia: OR = 2,34 (95%CI: 1,36; 4,02), NNH = 100 (95%CI: 50; 100). Do czynników ryzyka hiperkalemii należą: niski eGFR, zwiększenie stężenia potasu w surowicy i wcześniejsze epizody hiperkalemii. Wskazane jest monitorowanie stężenia potasu w osoczu i dostosowaniu dawki leku Kerendia. Do działań niepożądanych, które występują u więcej niż 1% pacjentów leczonych Kerendia należą wg ChPL: hiperkalemia, niedociśnienia oraz hiponatremia.

Problem ekonomiczny

Wyniki CUA wykazały, że z perspektywy NFZ stosowanie terapii skojarzonej FIN+BT w miejsce BT jest droższe i skuteczniejsze, przy niskim efekcie klinicznym, który dodatkowo jest mało wiarygodny, opartym na zastępczych punktach końcowych.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii lekowej. Odnaleziono jedynie informacje o trwających pracach nad oceną w instytucjach NICE, SMC, NCPE oraz CADTH.

Główne argumenty decyzji

1. *Badanie FIDELIO było porównaniem finerenonu z placebo, a nie wobec aktywnego komparatora.*

2. *Nie ma żadnych rekomendacji refundacyjnych (NICE miał opublikować stanowisko do 14 września 2022).*
3. *Lek nie jest finansowany w żadnym kraju UE iEFTA (na 30 wskazanych).*
4. *Oszacowanie populacji budzi wątpliwości.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.6.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kerendia (finerenon) we wskazaniu: Leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną”. Data ukończenia: 08.09.2022 r.