

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-249/V1/23022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de finerenona (Kerendia®) en enfermedad renal crónica (con albuminuria) asociada a diabetes tipo 2

Fecha de publicación: 23 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Finerenona (Kerendia®) (11,21,22)	3
Farmacología (21).....	3
Eficacia (11,22)	3
FIDELIO-DKD (11).....	3
FIGARO-DKD (22).....	6
Limitaciones, validez y utilidad práctica (11,22,26-28).....	9
Evaluaciones por otros organismos.....	10
Seguridad (11,22,25).....	11
Valoración del beneficio clínico (11,22)	13
Discusión (11,22)	14
Conclusión.....	18
Grupo de expertos.....	21
Anexo.....	22
Referencias.....	33

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de anomalías en la estructura o la función renal durante un periodo superior a tres meses, con consecuencias para la salud, independientemente de la causa que las provoque. Se establece por la reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a <60 mL/min/1,73 m² y/o albuminuria persistente debida a lesión renal (1). El sistema de clasificación de la ERC más utilizado, desarrollado por la organización internacional KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), estratifica a los pacientes en función tanto de la TFGe (estadio "G") como de la excreción urinaria de albúmina, medida mediante el cociente albúmina/creatinina en orina (CACo) [con la albúmina medida en miligramos y la creatinina medida en gramos], (estadio "A"). Se establecen 6 categorías de riesgo en función de la TFGe (G1-G5), complementadas con tres categorías de riesgo en función de la albuminuria (A1-A3) (1,2). La reducción de la TFGe y el grado de albuminuria, condicionan el pronóstico de

la ERC y ejercen entre sí un efecto sinérgico. A su vez, la clasificación de los pacientes permite establecer un pronóstico de la enfermedad (referido al riesgo relativo de aparición de los siguientes eventos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal que precisa diálisis o trasplante, fracaso renal agudo o progresión de la enfermedad) (1) (ver tabla 1 en el anexo).

Por su parte, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que se asocia a largo plazo con diversas complicaciones multiorgánicas, tanto micro como macrovasculares. La enfermedad renal diabética (ERD), también llamada por algunos autores nefropatía diabética, es la ERC causada por diabetes; la DM2 es la causa más común de ERC en los países desarrollados (3). Se calcula que entre el 20 y el 40% de los pacientes con DM2 terminan desarrollando una ERC (4).

La ERC y la DM2 son dos de los mayores problemas de salud a nivel mundial. En 2016, se estimaba que la prevalencia mundial de ERC era del 13,4 %, y en estadios 3 a 5, del 10,6 % (5). En España, el estudio EPIRCE estimó una prevalencia de ERC estadios 3 a 5 en adultos mayores de 20 años del 6,8 % (6). Más recientemente, el estudio ENRICA-Renal ha estimado una prevalencia de la ERC del 15,1 %, de los cuales alrededor del 21 % presentaban alto o muy alto riesgo cardiorenal (1,7).

En España, en 2011, la prevalencia de diabetes en la población adulta se estimó en torno al 13,8 % (8). Se estimó que el 27,9 % de los pacientes con DM2 (IC 95 %: 25,2 %; 30,5 %) en España tenía algún grado de ERC. La presencia de un $\text{CACo} \geq 30 \text{ mg/g}$ fue del 15,4 % (13 % A2, y el 2,4 % A3) y de $\text{FG} < 60 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2$, del 18 % (9). En un estudio transversal a nivel mundial en pacientes con DM2, entre los más de 5000 pacientes con $\text{TFGe} < 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, el número de pacientes con albuminuria moderadamente elevada era 3,5 veces mayor que el número de pacientes con albuminuria muy elevada (10).

La fisiopatología subyacente a la ERC en la DM2 es compleja. Los modelos actuales plantean que existen factores hemodinámicos, metabólicos, inflamatorios y fibróticos interrelacionados que promueven la progresión de la ERC (11,12). La sobreactivación del receptor de mineralcorticoides (RM) contribuye al daño orgánico y la pérdida de función que se produce en la ERC (11-13).

El manejo de la ERC asociada a la DM2 se basa en el control estricto de la tensión arterial y de la hiperglucemia, y en el control de los factores de riesgo cardiovascular (CV) asociados. Los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA) son la base de la terapéutica de la ERC, utilizándose los IECA y los ARA-II como el estándar de tratamiento (1,12,14).

Algunos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), aprobados inicialmente para mejorar el control de la glucemia en la DM2, han demostrado en ensayos clínicos que aportan beneficio en los resultados cardiorenales en pacientes con DM2 y ERC, con CACo moderadamente elevado o muy elevado. Dapagliflozina y empagliflozina han sido aprobados para el tratamiento de la ERC y canagliflozina dispone de ensayos publicados cuya variable principal es de tipo renal (15-19).

No se ha publicado ningún ensayo clínico de análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) cuya variable principal investigue la progresión renal en lugar de la aparición de eventos CV, o que incluyan sólo a pacientes con enfermedades renales (2,20). A pesar del tratamiento con un IECA o un ARA-II y un iSGLT2, los pacientes con ERC y DM2 siguen teniendo un riesgo residual de aparición de eventos cardiorenales (17). El tratamiento con iSRAA puede producir la sobreactivación del receptor de mineralcorticoides (RM) que puede tratarse con un antagonista de RM no esteroideo, como finerenona, y así, podría tener un papel en el tratamiento de la ERC asociada a la DM2 (ver tabla 2 en el anexo).

Finerona (Kerendia®) (11,21,22)

Finerona (Kerendia®) está indicado en adultos para el tratamiento de la ERC (con albuminuria) asociada a DM2.

Finerona se presenta como comprimidos recubiertos de 10 y 20 mg. Se administra por vía oral una vez al día y se puede tomar con o sin alimentos.

Para determinar si se puede iniciar el tratamiento con finerona y la dosis inicial, es necesario medir el potasio sérico y la TFGe. Si el potasio sérico es $\leq 4,8$ mmol/l, se puede iniciar el tratamiento con finerona. Si está entre 4,8 y 5,0 mmol/l, se puede considerar iniciar el tratamiento, realizando una monitorización adicional. Si el potasio sérico es $>5,0$ mmol/l, no se debe iniciar el tratamiento con finerona.

La dosis inicial recomendada de finerona se basa en la TFGe, y es de 20 mg una vez al día si la TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m² y de 10 mg si la TFGe está entre 25 y 60 ml/min/1,73 m². No se recomienda el inicio del tratamiento si la TFGe <25 ml/min/1,73m². Debido a la escasez de datos clínicos, el tratamiento con finerona debe interrumpirse en los pacientes que hayan progresado a una enfermedad renal terminal (TFGe <15 ml/min/1,73 m²). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

La dosis objetivo recomendada, que coincide con la dosis máxima recomendada, es de 20 mg de finerona una vez al día.

Farmacología (21)

Finerona es un antagonista selectivo no esteroideo del receptor de mineralocorticoides (RM) activado por la aldosterona y el cortisol que regula la transcripción génica. Su unión al RM da lugar a un complejo receptor-ligando específico que bloquea el reclutamiento de coactivadores transcripcionales implicados en la expresión de mediadores proinflamatorios y profibróticos. Se diferencia de otros antagonistas de RM (ARM), como espironolactona y eplerenona, en su estructura no esteroide y en su comportamiento frente a los receptores.

Es previsible que el uso concomitante de finerona con inhibidores potentes del CYP3A4 dé lugar a un aumento superior a 5 veces de la concentración plasmática de finerona, y por tanto está contraindicado. No se recomienda el uso concomitante de inductores moderados o potentes del CYP3A4 porque las concentraciones plasmáticas de finerona pueden reducirse y dar lugar a una disminución de la eficacia. El uso concomitante de finerona con medicamentos que alteran la excreción de potasio y aumentan el potasio sérico puede aumentar el riesgo de hiperkalemia.

Eficacia (11,22)

Se dispone de un ensayo pivotal que fue evaluado para la aprobación de finerona en ERC (estadios 3 y 4 con albuminuria) asociada a DM2 [estudio 16244 (NCT02540993, FIDELIO-DKD)] (23), y de otro estudio [(NCT02545049, FIGARO-DKD)] (24), cuyos resultados se presentaron para la autorización de finerona en ERC (en cualquier estadio, con albuminuria) asociada a DM2. Asimismo, se disponen de los datos del análisis preespecificado agrupado de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, el análisis FIDELITY (25).

FIDELIO-DKD (11)

FIDELIO-DKD es un ensayo multicéntrico de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 5674 pacientes con DM2 y ERC con albuminuria, en el que se comparó finerona (n=2833) con placebo (n=2841), además del tratamiento estándar (IECA o ARA-II).

Se incluyeron pacientes adultos con DM2 y ERC, en tratamiento durante al menos 4 semanas previas a la visita de cribado con un IECA o un ARA-II a las dosis máximas indicadas en ficha técnica que no causaran efectos secundarios inaceptables. La ERC se definió de acuerdo a uno de los siguientes conjuntos de criterios:

- Persistencia de albuminuria moderadamente elevada (CACo de 30 a <300 mg/g), TFGe de 25 a <60 ml/min/1,73 m², y antecedentes de retinopatía diabética.
- Persistencia de albuminuria muy elevada (CACo de 300 a 5000 mg/g) y TFGe de 25 a <75 ml/min/1,73 m².

En el momento del cribado, los pacientes debían tener albuminuria persistente (CACo >30-5000 mg/g), TFGe 25-75 ml/min/1,73 m², y potasio sérico ≤4,8 mmol/l.

El objetivo primario del ensayo era demostrar que finerenona es superior a placebo en el retraso de la progresión de la enfermedad renal, medido por la variable principal compuesta renal de tiempo hasta la primera aparición de insuficiencia renal (IR; definida como diálisis crónica o trasplante de riñón, o una disminución sostenida de la TFGe hasta <15ml/min/1,73m² durante al menos 4 semanas), disminución sostenida de la TFGe ≥40 % con respecto al valor inicial durante al menos 4 semanas, o muerte por causa renal.

El objetivo secundario clave era demostrar que finerenona es superior al placebo en la reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular, medido por la variable compuesta de tiempo hasta la primera aparición de muerte CV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC).

Las variables se evaluaron mediante un análisis de tiempo hasta el evento. El análisis de las variables principal y secundaria clave utilizó el test de Bonferroni-Holm, y requería que se demostrara la significación estadística del objetivo primario con una $p < 0,03$, y posteriormente la significación estadística del objetivo secundario clave con una $p < 0,05$. Si ambos objetivos alcanzaban la significación estadística se procedía a analizar de forma jerárquica. Otras variables secundarias como la mortalidad por cualquier causa, la hospitalización por cualquier causa, el cambio en el CACo desde la situación basal al mes 4, y una segunda variable compuesta renal del tiempo hasta la primera aparición de IR, disminución sostenida de la TFGe ≥ 57 % respecto a la basal durante al menos 4 semanas, o muerte renal.

El diseño de FIDELIO-DKD incluyó un periodo de rodaje de 4 a 16 semanas de duración para optimizar el tratamiento estándar con iSRAA antes del cribado, un periodo de cribado, y un periodo de tratamiento doble ciego. Al final del periodo de rodaje, los pacientes fueron reevaluados para comprobar que cumplían todos los criterios de inclusión y se asignaron al azar, en una proporción de 1:1, a recibir finerenona oral o placebo una vez al día. Los pacientes con una TFGe de 25 a <60 ml/min/1,73 m² recibieron inicialmente dosis de 10 mg/24 h, y aquellos con TFGe ≥60 ml/min/1,73 m², 20 mg/24 h. Después de la aleatorización, las visitas del ensayo se realizaron en el mes 1, el mes 4, y luego cada 4 meses hasta la finalización del ensayo (ver figura 1 en el anexo).

Los principales criterios de exclusión fueron: enfermedad renal no diabética, hemoglobina glicada (HbA1c) >12 %, hipertensión arterial no controlada, IC crónica con fracción de eyección (FE) reducida y síntomas persistentes (clase II-IV de la *New York Heart Association*) en la visita de inicio (se les excluyó debido a que para estos pacientes existe recomendación de tratamiento con un ARM, actualmente de naturaleza esteroidea), tratamiento concomitante con eplerenona, espirolactona, cualquier inhibidor de la renina o diurético ahorrador de potasio que no pudiera interrumpirse ≥4 semanas antes de la visita de cribado, y tratamiento con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 (que debían suspenderse ≥7 días antes de la aleatorización).

Se realizó una estratificación por región (Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia, y otros), categoría de TFGe en el momento del cribado (25 a <45, 45 a <60, y ≥60 mL/min/1,73 m²), y categoría de albuminuria en el cribado (moderadamente elevada o muy elevada). Los análisis de subgrupos incluyeron antecedentes de enfermedad CV, sexo, raza, edad, CACo, presión arterial sistólica (PAS), índice de masa corporal (IMC), tratamiento con iSGLT2, y tratamiento con aGLP-1.

Se recomendó un aumento de la dosis de 10 a 20 mg una vez al día tras un mes, siempre que el nivel de potasio sérico fuera $\leq 4,8$ mmol/l y la TFGe se mantuviera estable; y se permitió una disminución de la dosis de 20 a 10 mg en cualquier momento en función de los niveles de potasio. Se suspendieron finerenona o placebo si las concentraciones de potasio superaban los 5,5 mmol/l y se reiniciaron cuando los niveles de potasio bajaban a $\leq 5,0$ mmol/l.

Un 70,2 % eran hombres, con una media de edad de 65,6 años, un 63,3 % de raza blanca (mientras que el 25,4 % eran de raza asiática y el 4,7 %, de raza negra) y una historia de duración media de diabetes de 16,6 años, un TFGe media de 44,3 ml/min/1,73m² (52,5 % de los pacientes tenían una TFGe de 25 a < 45 ml/min/1,73 m² y el 33,5 % de 45 a < 60 ml/min/1,73 m²), un IMC medio de 31,1 kg/m² y una HbA1c media de 7,7 %. El CACo medio fue de 852 mg/g, teniendo el 12,1 % de los pacientes albuminuria moderadamente elevada y el 87,5 % albuminuria muy elevada.

El 46,9 % de los pacientes tenían historia de retinopatía diabética, y el 45,9 %, de enfermedad CV (13,5 % IM). El 65,7 % estaba tratado con ARA-II y el 34,2 % de los pacientes estaba tratado con IECA. El 4,6 % de los pacientes recibía un iSGLT2 y un 6,9 %, un aGLP-1. Tanto las características basales como la medicación concomitante fueron comparables entre ambos brazos.

La duración del tratamiento fue similar entre los brazos de finerenona y placebo (mediana de 27,0 meses para finerenona y de 27,2 meses para placebo). Más de la mitad de los sujetos tomaron la medicación del estudio durante al menos 24 meses (57,6 % en finerenona y 58,5 % en placebo) y aproximadamente una cuarta parte durante al menos 36 meses (25,6 % y 25,3 %). La adherencia media al régimen del ensayo (medida como el porcentaje de dosis administradas en relación con el número de dosis planificadas) fue del 92,1 % en el grupo de finerenona y del 92,6 % en el grupo de placebo. Un 29,0 % de participantes en el grupo con placebo y un 28,2 % de participantes en el grupo con finerenona discontinuaron el tratamiento.

El tratamiento con finerenona redujo significativamente el riesgo de aparición del primer evento de la variable principal compuesta renal en comparación con el placebo, con un hazard ratio (HR) de 0,825 (IC 95 %: 0,732; 0,928, $p=0,0014$) (ver tabla 3 en el anexo). La reducción en la variable principal compuesta renal se debió principalmente a una menor incidencia de la reducción sostenida de la TFGe ≥ 40 % a favor de finerenona (HR: 0,815; IC 95 %: 0,722; 0,920), sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en el resto de componentes de la variable compuesta renal (insuficiencia renal y muerte renal), si bien el análisis de los componentes no estaba ajustado y se considera exploratorio. Las curvas de Kaplan-Meier para la variable primaria son similares para finerenona y placebo hasta el mes 12, pero divergen a partir de entonces. La reducción absoluta del riesgo respecto de placebo para la variable primaria compuesta renal, basada en la incidencia acumulada, fue del 2,9 % (IC 95 %: 1,1 %; 4,7 %) en el mes 24 y del 3,4 % (IC 95 %: 0,6 %; 6,2 %) en el mes 36. Esto corresponde con un número de pacientes necesarios a tratar (NNT) de 34 (IC 95 %: 21; 91) para prevenir la primera aparición de un evento de los que componen la variable primaria compuesta renal a los 24 meses y un NNT de 29 (IC 95 %: 16; 166) a los 36 meses (ver figura 2 en el anexo).

El tratamiento con finerenona redujo el riesgo de aparición del primer evento de la variable compuesta secundaria CV en comparación con el placebo, con un HR de 0,860 (IC 95 %: 0,747; 0,989, $p=0,0339$) (ver tabla 3 en el anexo). Las curvas de Kaplan-Meier para finerenona y placebo son divergentes a partir del mes 1 (ver figura 3 en el anexo).

De manera individual, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los componentes de la variable compuesta CV, aunque el análisis de los componentes tampoco estaba ajustado y se considera exploratorio. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa ni en la hospitalización por cualquier causa.

Se encontraron diferencias en los resultados de la variable primaria cuando se observan los datos de eficacia por niveles de IMC (HR=0,68; IC 95 %: 0,58; 0,81 para IMC<30 frente a HR=0,98; IC 95 %: 0,83; 1,17 para IMC \geq 30; p de interacción=0,03), y los antecedentes de enfermedad CV (HR=0,94; IC 95 %: 0,80; 1,09 para pacientes sin antecedentes CV frente a HR=0,70; IC 95 %: 0,58; 0,84 con antecedentes CV; p de interacción=0,06). Sin embargo, ya que tanto el

resultado del índice de homogeneidad I^2 en el caso de los niveles de IMC ($I^2=80\%$) y en el de los antecedentes de enfermedad CV ($I^2=71\%$), como que algunos de los IC 95% cruzan el uno, la diferencia hallada no puede ser confirmada ni refutada con la evidencia disponible.

El porcentaje de pacientes tratados con iSGLT2 (4,6%) y aGLP-1 (6,9%) fue muy reducido, produciéndose en consecuencia muy pocos eventos de entre los que componen la variable principal (24 eventos entre los tratados con iSGLT2 y 64 entre los tratados con aGLP-1). Los valores p de interacción fueron por tanto no significativos. El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizó un análisis en estos subgrupos en relación con los cambios en el CACo desde el inicio hasta el mes 4, en el que la respuesta fue similar entre los tratados y los no tratados con iSGLT2 (p de interacción=0,2114).

FIGARO-DKD (22)

El ensayo FIGARO-DKD es un ensayo multicéntrico de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 7352 pacientes con DM2 y ERC con albuminuria. En dicho ensayo, cuyo diseño fue similar al del ensayo FIGARO-DKD, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a finerenona (n=3686) o placebo (n=3666), y recibieron además tratamiento estándar (IECA o ARA-II a las dosis máximas toleradas) (ver figura 4 en el anexo).

Se incluyeron pacientes adultos con DM2 y ERC, en tratamiento durante al menos 4 semanas previas a la visita de cribado con un IECA o un ARA-II a las dosis máximas indicadas en ficha técnica que no causaran efectos secundarios inaceptables. La ERC se definió de acuerdo a uno de los siguientes conjuntos de criterios:

- albuminuria moderadamente elevada (≥ 30 a < 300 mg/g) y TFGe entre 25 y 90 ml/min/1,73m² (estadios 2-4 de ERC);
- albuminuria muy elevada (≥ 300 y ≤ 5000 mg/g) y TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² (estadios 1-2 de ERC).

En el momento del cribado, los pacientes debían tener un nivel de potasio sérico $\leq 4,8$ mmol/l.

El número de sujetos con albuminuria moderadamente elevada y TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² se limitó aproximadamente al 10% de la población total con albuminuria moderadamente elevada en el momento del cribado. Asimismo, el número de sujetos con albuminuria moderadamente elevada y sin antecedentes de enfermedades CV debía limitarse aproximadamente al 40% de la población total con albuminuria elevada en el momento del cribado.

Se excluyeron los pacientes con CACo 300-5000 mg/g y TFGe entre 25 y < 60 ml/min/1,73 m², y aquellos con CACo > 5000 mg/g, independientemente de la TFGe. El resto de criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del ensayo FIDELIO-DKD.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir finerenona o placebo, y se estratificó por regiones (Norteamérica, Europa, Asia, Latinoamérica y otras), tipo de albuminuria en el momento del cribado (albuminuria moderadamente elevada o muy elevada), TFGe en el momento del cribado (25 a < 45 , 45 a < 60 , ≥ 60 mL/min/1,73 m²) y antecedentes de enfermedad cardiovascular (presente o ausente; se definió enfermedad cardiovascular según los criterios de la tabla 4 del anexo).

Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos para las variables de eficacia primaria y secundarias. Estos análisis de subgrupos incluyeron los factores de estratificación de la aleatorización. Otros subgrupos analizados fueron el sexo, la raza (blanca, negra, asiática, otra), la edad en la visita inicial (< 65 , ≥ 65 años), la categoría de TFGe al inicio del estudio (< 25 , 25 a < 45 , 45 a < 60 y ≥ 60 mL/min/1,73 m²), el CACo (< 30 mg/g, 30-300 mg/g, > 300 mg/g), valor basal de potasio sérico (\leq mediana y $>$ mediana), tratamiento con iSGLT2 al inicio del ensayo (sí, no), y el tratamiento con aGLP-1 al inicio del ensayo (sí, no), entre otros.

La variable principal, que coincidía con la variable secundaria clave del ensayo FIDELIO-DKD, fue una variable compuesta CV de tiempo hasta la primera aparición de muerte CV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por IC.

La variable secundaria clave, que coincidía con la variable principal del ensayo FIDELIO-DKD, fue una variable compuesta renal de tiempo hasta la primera aparición de IR, disminución sostenida de la TFG_e $\geq 40\%$ con respecto al valor inicial durante al menos 4 semanas, o muerte por causa renal.

Las variables se evaluaron mediante un análisis de tiempo hasta el evento. Se calculó una tasa anual de eventos del 8% para la variable principal en el grupo placebo basada en datos de estudios clínicos previos. En la última enmienda del protocolo, se planificó la aleatorización de 6212 a 6286 sujetos para detectar entre 970 y 976 eventos (muerte CV o IM no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca). Sin embargo, debido a una tasa de eventos inferior a la prevista, se volvió a aumentar el tamaño de la muestra hasta unos 7400 pacientes, sin que se reflejara en el protocolo del estudio. Se estudió la significación estadística de las variables de forma jerárquica, y, en el caso de las variables secundarias distintas de la variable secundaria clave, sólo si las variables principal y secundaria clave resultaban estadísticamente significativas.

Se incluyeron 7352 pacientes en el ensayo, 3686 en el brazo de finerenona y 3666 en el brazo de placebo. Las características basales de los pacientes estaban relativamente equilibradas entre ambos brazos. El 69,4 % eran hombres, mayoritariamente de raza blanca (71,8 %) y procedentes de centros europeos (47,7 %). La edad media era de 64,1 años, y la mayoría de sujetos (44,3 %) tenía entre 45 y 64 años. El IMC medio fue de 31,43 kg/m² (desviación estándar (SD)= 5,99 kg/m²). La PAS media al inicio del estudio fue de 135,75 mmHg (SD= 14,01 mmHg).

El valor medio de la TFG_e al inicio del estudio era de 67,80 ml/min/1,73 m² (SD= 21,69 ml/min/1,73 m²) (el 61,7% de los pacientes tenían una TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m², y el 20,9 % de 45 a < 60 ml/min/1,73 m²). El valor medio del CACo al inicio del estudio fue de 308,18 mg/g (rango intercuartílico: 108,09; 739,86 mg/g). El 46,4% de los sujetos presentaba albuminuria moderadamente elevada, el 50,7% albuminuria muy elevada, y el 2,7%, normoalbuminuria (CACo < 30 mg/g).

El valor medio de potasio sérico al inicio del ensayo fue de 4,33 mmol/L (SD= 0,43 mmol/L). El 28,5 % de los sujetos tenían valores de potasio sérico de >4,5 mmol/L y el 5,8 % tenían >4,8 a 5 mmol/L. Al inicio del ensayo, aproximadamente la mitad de los sujetos (45,3 %) tenían antecedentes de enfermedad CV. La duración media de la diabetes era de 14,49 años (SD= 8,52 años). El 97,9 % de los sujetos tomaban tratamientos antidiabéticos al inicio del estudio, principalmente biguanidas (68,9 %) e insulinas y análogos (54,3 %). Los tratamientos no antidiabéticos más utilizados al inicio fueron los inhibidores del SRAA (ARAI: 57,3 %; IECA: 42,7 %) y las estatinas (70,5 %). El 8,4 % de los pacientes estaban siendo tratados con un iSGLT2 y el 7,5 % con un aGLP-1; y el 15,8 % y 11,3 % de los pacientes, respectivamente, iniciaron el tratamiento con estos grupos de fármacos durante el ensayo.

La incidencia de la variable compuesta CV fue menor en el brazo de finerenona que en el de placebo, de forma estadísticamente significativa (12,4 % vs. 14,2 % [HR= 0,87 (IC 95 %: 0,76; 0,98); p=0,03]) (ver tabla 5 en el anexo). La reducción en la variable principal compuesta CV se debió principalmente a una menor incidencia de la hospitalización por IC a favor de finerenona (HR: 0,71; IC 95 %: 0,56; 0,90), sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en el resto de componentes de la variable compuesta CV, si bien el análisis de los componentes no estaba ajustado y se considera exploratorio. Las curvas de Kaplan-Meier para la variable primaria son similares para finerenona y placebo hasta el mes 6, pero divergen a partir de entonces, y la diferencia entre ellas se estabiliza a partir del mes 42 (ver figura 5 en el anexo).

La reducción absoluta del riesgo respecto de placebo para la variable primaria compuesta CV, basada en la incidencia acumulada, fue del 2,0 % (IC 95 %: 0,4 %; 3,5 %) en el mes 36 y del 2,1 % (IC 95 %: 0,4 %; 3,8 %) en el mes 42. Esto

corresponde con un NNT de 51 (IC 95 %: 28; 237) para prevenir la primera aparición de un evento de los que componen la variable primaria compuesta CV a los 36 meses y un NNT de 47 (IC 95 %: 26; 226) a los 42 meses.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de la variable compuesta renal (9,5 % en el brazo finerenona vs. 10,8 % en el brazo placebo [HR=0,87 (IC 95 %: 0,76; 1,01)]). Las curvas de Kaplan-Meier se separaron después de 24 meses e indican un efecto sostenido después de este punto temporal (ver figura 6 en el anexo).

Debido a que la variable compuesta renal resultó no significativa, el resto de variables secundarias sólo se evaluaron de forma exploratoria (hospitalización por cualquier causa, mortalidad por cualquier causa, cambio en el CACo desde la situación basal hasta el mes 4, variable renal compuesta 57 % (variable similar a la variable secundaria compuesta renal, salvo porque se incluyó como componente la disminución sostenida de la TFG_e ≥57 % con respecto al valor inicial, en lugar de al ≥40%).

Subgrupos relevantes en el ensayo FIGARO-DKD (22)

Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos para la variable principal y secundaria, que incluyeron los factores de estratificación de la aleatorización.

Otros subgrupos analizados fueron el sexo, la raza, la edad en la visita inicial, la categoría de TFG_e al inicio del estudio, el CACo, el valor basal de potasio sérico, el tratamiento con iSGLT2 al inicio del ensayo, y el tratamiento con aGLP-1 al inicio del ensayo.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los factores de estratificación de la aleatorización.

Respecto de otros subgrupos analizados, el HR para la variable CV compuesta principal fue de 0,63 (IC 95 %: 0,39; 1,02) en aquellos pacientes que recibían un iSGLT2 en el momento basal, en comparación con un HR de 0,90 (IC 95 %: 0,80; 1,01) en aquellos que no recibían un iSGLT2 (p de interacción=0,1576; I²=48 %). Por tanto, la diferencia no puede ser confirmada ni refutada con la evidencia disponible.

En cuanto al análisis de la variable principal CV según la categoría de IMC (menor o mayor a 30 kg/m²), el HR para el subgrupo con IMC<30 kg/m² fue de 1,00 (IC95 %: 0,84; 1,20), mientras que en el subgrupo de IMC≥30 kg/m² fue de 0,80 (IC95%: 0,69; 0,93) (p de interacción=0,06; I²=71%). Como además el IC 95% para el IMC <30 kg/m² incluye el valor 1, la diferencia no puede ser confirmada ni refutada con la evidencia disponible.

Respecto al análisis de subgrupos de la variable secundaria clave renal, se detectaron diferencias potenciales entre varios subgrupos de tratamiento: albuminuria (p interacción= 0,0083), TFG_e (p interacción= 0,0008), potasio sérico en el momento basal (p interacción= 0,0179), y región (p interacción= 0,0408). Sin embargo, los IC 95% cruzan el valor uno para ciertos subgrupos, por lo que las diferencias encontradas no pueden ser confirmadas ni refutadas con la evidencia disponible.

En cuanto al análisis de subgrupos *post hoc* de la variable secundaria renal al 57 %, se detectaron diferencias potenciales entre varios subgrupos de tratamiento: TFG_e (p de interacción=0,0268) y región (p de interacción=0,0068). Sin embargo, de nuevo los IC 95 % cruzan el valor uno para ciertos subgrupos.

Se realizó un modelo continuo de riesgos proporcionales de Cox ajustando según el CACo en el momento basal, según un ajuste *B-spline* cúbico. No se justificó debidamente por qué se consideró que dicho ajuste era el más adecuado. Para la variable compuesta renal clave, la curva indicaría, de forma exploratoria, un HR<1 para los valores de CACo basales >400 mg/g. Para la variable compuesta secundaria renal al 57 %, la curva indicaría, de forma exploratoria, un HR<1 para los valores de CACo basales >200 mg/g. Asimismo, los intervalos de confianza para los valores más bajos de

CACo incluirían el valor uno para ambas variables, por lo que no se podría establecer conclusiones al respecto para dichos niveles de CACo.

Se realizó asimismo un modelo continuo de riesgos proporcionales de Cox ajustando según la categoría de potasio sérico en el momento basal, según un ajuste *B-spline* cúbico. Para la variable compuesta renal clave, la curva indicaría, de forma exploratoria, un HR<1 para cualquier valor basal de potasio, excepto aquellos mayores a 4,8 mmol/L. Para la variable compuesta secundaria renal al 57 %, la curva indicaría, de forma exploratoria, un HR<1 para cualquier valor basal de potasio

Se ha de tener en cuenta que el análisis de los subgrupos considerados clave, así como los modelos ajustados que se realizaron fueron, en cualquier caso, únicamente exploratorios, y por tanto no permiten extraer conclusiones en un sentido o el contrario.

Análisis agrupado de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD (FIDELITY) (25)

Se realizó un análisis preespecificado agrupado de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, el análisis FIDELITY. El análisis estadístico fue de tipo exploratorio y, por tanto, los valores p obtenidos son exploratorios. No se realizaron ajustes por multiplicidad.

En el análisis FIDELITY, la incidencia de la variable compuesta CV fue menor en el brazo de finerenona que en el de placebo, de forma nominalmente significativa (12,7 % vs. 14,4 %; HR=0,86; IC95 %: 0,78; 0,95; p nominal =0,0018). Asimismo, la incidencia de la variable compuesta renal también fue menor en el brazo de finerenona que en el de placebo, de forma nominalmente significativa (5,5 % vs. 7,1 %; HR= 0,77; IC 95 %: 0,67; 0,88; p nominal = 0,0002) (ver tabla 6 en el anexo).

Limitaciones, validez y utilidad práctica (11,22,26-28)

En general, la variable compuesta renal utilizada en FIDELIO-DKD es adecuada para evaluar la progresión de la enfermedad renal, y la variable compuesta CV que se utilizó en FIGARO-DKD aporta datos sobre la seguridad CV. Ambas variables son consideradas aceptables por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Sin embargo, se desaconseja incluir en la variable principal compuesta CV componentes que tengan un peso marcadamente diferente en términos de beneficio clínico, p. ej., combinar resultados finales, como muertes, y resultados relacionados con decisiones clínicas, como la hospitalización por insuficiencia cardíaca. En tal caso, la significación estadística de la variable compuesta suele deberse principalmente al componente relacionado con decisiones clínicas (como de hecho ocurre en el ensayo FIGARO-DKD), planteando dificultades para la interpretación de los resultados globales de la variable compuesta (26).

El comparador utilizado en ambos ensayos es placebo, por lo que no se dispone de datos comparativos directos frente a otros fármacos en esta indicación. En el momento en el que se iniciaron ambos ensayos, la terapia con los iSGLT2 no estaba tan extendida y sólo un pequeño porcentaje de los pacientes de ambos ensayos recibieron un fármaco de este grupo durante el mismo (si bien dicho porcentaje fue mayor en el ensayo FIGARO-DKD). Por tanto, por el momento se dispone de escasa información sobre la eficacia y seguridad de la combinación de finerenona e iSGLT2.

En el ensayo FIDELIO-DKD, se observó una reducción inicial de la TFGe en comparación con el placebo en los sujetos tratados con finerenona. La reducción inicial de la TFGe es previsible, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de finerenona, y no tiene consecuencias negativas a largo plazo sobre la TFGe.

Los resultados del ensayo FIDELIO-DKD podrían estar condicionados por el hecho de que aproximadamente el 87,5 % de los pacientes tenían una albuminuria muy elevada (CACo \geq 300mg/g), mientras que el 12,1 % (685 pacientes) tenían albuminuria moderadamente elevada. Los resultados de ensayo podrían ser poco representativos para los pacientes con albuminuria moderadamente elevada, si bien es esta situación la que parece más prevalente en la práctica clínica

(10). Por su parte, en el ensayo FIGARO-DKD, el 50,7 % de los pacientes tenían albuminuria muy elevada, y el 46,4 %, moderadamente elevada (22). Por lo tanto, los resultados serían más representativos en este sentido.

El 58,8% de los pacientes reclutados en el ensayo FIDELIO-DKD no superaron la fase de optimización del tratamiento con IECA o ARA-II a la dosis máxima tolerada y mantener un potasio sérico $\leq 4,8$ mmol/l.

Ambos ensayos excluyeron a los pacientes con ciertas patologías y factores de riesgo CV (hipertensión arterial no controlada, IC crónica con FE reducida clase II-IV, HbA1c >12 %, etc.), por lo que la generalización del perfil de eficacia y seguridad de finerenona a la práctica clínica real de pacientes con ERC y DM2 que sufran o hayan sufrido alguno de ellos puede por tanto ser limitada. Se excluyeron los pacientes con IC crónica sintomática clase II-IV de la NYHA y FE reducida, pero los pacientes con FE reducida clase I y los pacientes sintomáticos con FE levemente reducida o preservada fueron incluidos. En el estudio de fase IIb ARTS-HF (29) se proporcionan datos sobre el uso de finerenona en comparación con eplerenona en sujetos con IC y FE reducida. Sin embargo, no se conoce el efecto del tratamiento en los resultados clínicos, y el esquema posológico es distinto al de los ensayos pivotaes. Por lo tanto, los datos clínicos disponibles no apoyan suficientemente el tratamiento con finerenona de pacientes con IC sintomática y FE reducida clase II-IV de la NYHA. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a ambos brazos de tratamiento. Aunque el tratamiento era ciego, la aparición de cambios en los niveles de potasio podría haberlo desenmascarado. Sin embargo, estos cambios fueron comunes en ambos brazos, teniendo en cuenta la avanzada ERC que presentaba de forma general la población, especialmente en el ensayo FIDELIO-DKD.

En el diseño de ambos ensayos se consideró, para el cálculo del tamaño de la muestra, unas tasas anuales de eventos de la variable primaria de un 12 % y del 8 %, en los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, respectivamente. No obstante, estas tasas fueron considerablemente menores, lo que conllevó un aumento en la muestra de ambos ensayos.

La proporción de pacientes de raza negra incluidos en ambos ensayos fue baja (6,7 % en el ensayo FIDELIO-DKD y 3,5 % en el ensayo FIGARO-DKD). Esto podría limitar la interpretación de los resultados en este grupo de pacientes.

Si bien los datos de FIGARO-DKD podrían complementar los obtenidos en el ensayo FIDELIO-DKD, las poblaciones incluidas son muy distintas: se excluyeron los pacientes con CACo 300-5000 mg/g y TFGe entre 25 y <60 ml/min/1,73m², que suponían un 77% de los pacientes incluidos en FIDELIO-DKD), y se incluyeron pacientes en estadios 1 y 2 de ERC. Por tanto, se refieren a un perfil más amplio de pacientes, con enfermedad renal menos evolucionada.

Evaluaciones por otros organismos

Se dispone de varias evaluaciones publicadas y realizadas por diversos organismos extranjeros. La mayoría realizan evaluaciones teniendo en cuenta, por el momento, únicamente los datos del ensayo FIDELIO-DKD para la indicación autorizada inicialmente (DM2 y ERC estadios 3 y 4 con albuminuria), y no analizan, o sólo lo hacen de forma complementaria, los resultados del ensayo FIGARO-DKD; por lo que no se posicionan respecto a la ampliación de la indicación autorizada posteriormente (DM2 y ERC en cualquier estadio con albuminuria).

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido): basándose principalmente en la evidencia derivada del ensayo FIDELIO-DKD, y utilizando la procedente de FIGARO-DKD únicamente como apoyo, recomienda finerenona para la ERC en estadios 3 y 4 (con albuminuria) asociada a DM2 como complemento del tratamiento estándar, incluidos los IECA o los ARA-II, y los iSGLT2, a menos que éstos no sean adecuados (30).
- Haute Autorité de Santé (HAS, Francia): finerenona proporciona una mejora menor del servicio médico (ASMR IV) en el tratamiento de la ERC (estadios 3 y 4 con albuminuria) asociada a DM2, utilizada junto al tratamiento estándar (con un IECA o un ARA II). No se ha establecido el beneficio clínico de finerenona + IECA o ARAII + iSGLT2, por lo que no se recomienda el uso de la triple terapia. No se analizó la evidencia

procedente del ensayo FIGARO-DKD, pues se pretendía establecer un posicionamiento sobre la indicación autorizada inicialmente (31).

- Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH, Canadá): tras analizar ambos ensayos pivotales, el CADTH recomienda que finerenona se considere un complemento al tratamiento estándar en pacientes adultos con ERC y DM2, con albuminuria ≥ 30 mg/g y TFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m² para reducir el riesgo de enfermedad renal terminal y de disminución sostenida de la TFGe y del riesgo de muerte cardiovascular, IM no mortal y hospitalización por IC, si se prescribe en consulta con un nefrólogo con experiencia en el diagnóstico y manejo de pacientes con ERC y DM2 (32).
- Scottish Medicine Consortium (Escocia): basándose en los resultados del ensayo FIDELIO-DKD, se acepta su uso en el sistema nacional de salud escocés para el tratamiento de pacientes adultos con ERC (estadios 3 y 4 con albuminuria) y DM2 (33).
- Zorginstituut Nederland (ZIN, Países Bajos): evalúa la indicación en pacientes con ERC estadios 3 y 4. Se recomienda únicamente para adultos con ERC y DM2 (34).
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Alemania) y Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA, Alemania): no hay pruebas de un beneficio adicional de finerenona en comparación con el tratamiento de comparación apropiado (la terapia estándar optimizada); por lo tanto, no se ha demostrado un beneficio adicional para los pacientes con DM2 y ERC estadios 1 y 2, ni tampoco para aquellos con DM2 y ERC estadios 3 y 4 (35-38).

Seguridad (11,22,25)

En el ensayo FIDELIO-DKD, se trataron 2827 pacientes con finerenona para una exposición total de 6346 pacientes-año, con 2446 sujetos (87 %) durante al menos 52 semanas, y 1632 sujetos (58 %) durante al menos 2 años. La duración media de la exposición fue de 26,9 y 27,6 meses en los brazos de finerenona y placebo, respectivamente.

En el ensayo FIGARO-DKD, se trataron 3683 sujetos con finerenona para una exposición total de 10 802 pacientes-año, con 3321 sujetos (90 %) durante al menos 52 semanas, 2990 sujetos (81 %) durante al menos 2 años, 1832 (50 %) durante al menos 3 años y 824 sujetos (22 %) durante al menos 4 años. La duración media de la exposición fue de 35,2 y 35,4 meses en los brazos de finerenona y placebo, respectivamente.

En este informe, se presentan los datos del análisis agrupado de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD (FIDELITY) complementados con los datos individuales del ensayo FIGARO-DKD cuando se ha considerado pertinente.

Los efectos adversos (EA) aparecieron de forma equilibrada entre finerenona (86,1 %) y placebo (86,4 %); sin embargo, la incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue mayor con finerenona (18,5 %) en comparación con placebo (13,3 %). Los EA que se notificaron con mayor frecuencia para finerenona que para placebo (diferencia ≥ 1 %) fueron hipertensión (12,0 % vs. 5,9 %) y disminución de la TFGe (5,3 % vs. 4,2 %).

Los EA graves más frecuentes fueron neumonía (2,2 % para finerenona vs. 3,3 % para placebo), daño renal agudo (1,4 % vs. 1,5 %), celulitis (1,0 % vs. 0,8 %) e hipertensión (1,0 % vs. 0,2 %).

Se produjeron más casos fatales en el grupo de placebo en comparación con el grupo de finerenona (9,7 % vs. 8,6 %), y más casos de muerte relacionada con algún EA (5,4 % vs. 4,1 %).

En el ensayo FIGARO-DKD, el número de desenlaces fatales fue menor en el brazo de finerenona (338 sujetos, 9,2 %) que en el brazo de placebo (382 sujetos, 10,4 %), así como el de muertes relacionadas con algún EA (4,9 % vs. 6,0 %).

En cuanto a la mortalidad por cualquier causa, que se midió como variable secundaria en ambos ensayos, los resultados obtenidos son numéricamente favorables para finerenona (7,7 % vs. 8,6 % en el ensayo FIDELIO-DKD y

9,0 % vs. 10,1 % en el ensayo FIGARO-DKD) (sin alcanzar significación estadística por la jerarquía de análisis), lo que apoya que no hay un efecto perjudicial general de la finerenona sobre la mortalidad.

En global, un 27,9 % de participantes en el grupo de placebo y un 28,1 % de participantes en el grupo de finerenona discontinuaron el tratamiento. La tasa de interrupción debida a EA fue mayor para finerenona (9,0 %) que para placebo (8,7 %).

La incidencia de hiperpotasemia fue dos veces mayor para finerenona (14,0 %) frente a placebo (6,9 %). La incidencia de cambios en el potasio sérico a $>5,5$ mmol/L (16,8 % vs. 9,4 %) y a $>6,0$ mmol/L (3,3 % vs. 1,2 %), en cualquier momento del tratamiento, fue mayor en el caso de la finerenona que en el del placebo. Se notificó una mayor incidencia de hiperpotasemia que condujo a la hospitalización (0,9 % vs. 0,2 %) con finerenona en comparación con el placebo.

La incidencia de disminución de la TFGe aumentó con finerenona (5,3 %) en comparación con el placebo (4,2 %). La lesión renal aguda (3,4 % vs. 3,6 %) apareció de forma equilibrada. Sin embargo, la incidencia de acontecimientos clasificados como lesión renal aguda que se relacionaron con el fármaco fue mayor para finerenona (0,8 % vs. 0,4 %).

En el análisis agrupado FIDELITY la hipotensión se produjo con mayor frecuencia en los sujetos del grupo de finerenona (4,3 %) que en el grupo de placebo (2,7 %). En el ensayo FIGARO-DKD, la hipotensión se produjo con mayor frecuencia en los sujetos del grupo de finerenona (4,2 %) que en el grupo de placebo (2,5 %). Los acontecimientos asociados a la hipotensión, como síncope (1,2 % vs. 1,4 %) y caídas (0,7 % en ambos grupos), estuvieron equilibrados entre los grupos, pero los mareos (5,3 % vs. 4,6 %) fueron ligeramente más frecuentes en el grupo de finerenona. La incidencia de hipotensión grave y mareos graves fue baja y estuvo equilibrada entre ambos brazos. En el primer mes de tratamiento, la reducción media de la PAS fue aproximadamente de 2 a 3 mm Hg mayor en los sujetos tratados con finerenona en comparación con placebo, y dicha reducción se estabilizó posteriormente. La reducción media de la PAD fue aproximadamente de 1 a 2 mm Hg mayor en el grupo de finerenona en comparación con placebo en los primeros 36 meses de tratamiento.

En el análisis FIDELITY, la incidencia de anemia aumentó ligeramente con la finerenona (6,5 %) en comparación con el placebo (6,1 %). En el ensayo FIGARO-DKD, se observó una disminución de los niveles medios de hemoglobina ($<0,17$ g/dL) y hematocrito ($<0,85$ %) en los primeros 4 meses en el brazo de finerenona en comparación con placebo. La diferencia entre finerenona y placebo se redujo con el tiempo.

En el análisis conjunto FIDELITY, la tasa de notificación de EA fue, en general, similar en todos los grupos de edad. Se notificaron ligeramente más EA graves en ≥ 75 años (36,0 % en el brazo de finerenona vs. 37,8 % en el brazo de placebo) en comparación con los sujetos de 65-74 años (33,1 % vs. 34,0 %) y <65 años (29,0 % vs. 32,1 %); sin embargo, la incidencia de EA graves fue mayor para placebo que para finerenona en todos los grupos de edad. En el subgrupo ≥ 75 años, se interrumpió el tratamiento debido a un EA en el 8,0 % de los pacientes de finerenona frente al 7,5 % de los pacientes de placebo, y en el 8,1 % frente al 5,9 % en el subgrupo 65-74 años. Sin embargo, la tasa de interrupción debida a EA estuvo equilibrada (4,3 % frente a 4,2 %) en los sujetos <65 años. La incidencia de sujetos que interrumpieron definitivamente el tratamiento debido a hiperpotasemia fue mayor en el brazo de finerenona en comparación con el placebo en todos los grupos de edad, encontrándose la mayor incidencia en el subgrupo ≥ 75 años (2,8 % vs. 0,5 %).

No hubo diferencias notables en la aparición de EA entre hombres y mujeres, salvo que la incidencia de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a un EA aumentó con finerenona frente a placebo en hombres (7,0 % vs. 5,4 %) y fue más equilibrada en mujeres (5,0 % vs. 5,4 %).

La incidencia de EA fue ligeramente superior en los sujetos de raza asiática. La diferencia se debió principalmente a un mayor número de sujetos con EA leves en este grupo.

La incidencia de EA y de EA graves de finerenona frente a placebo fue similar en sujetos con TFGe 25 a <45 mL/min/1,73 m² y TFGe 45 a <60 mL/min/1,73 m². El riesgo de hiperpotasemia aumentó con la disminución de la función renal (13,9 % vs. 6,2 % para finerenona y placebo, respectivamente, en el subgrupo de pacientes con TFGe 45 a <60 mL/min/1,73 m², 21,6 % vs. 10,2 % en el subgrupo de pacientes con TFGe 25 a <45 mL/min/1,73 m², y 22,2 % vs. 13,6 % en el subgrupo de pacientes con TFGe <25 mL/min/1,73 m². Se dispone de pocos datos de sujetos con TFGe <25 mL/min/1,73 m² (el 1,2 % de los pacientes incluidos en el análisis conjunto de los ensayos pivotaes).

La incidencia de sujetos con EA y EA graves, respectivamente, fue ligeramente superior en sujetos con afectación hepática (90 % y 38 %-39 %, respectivamente) en comparación con aquellos sin afectación hepática en la historia clínica (85 %-86 % y 30 %-33 %, respectivamente), en ambos grupos de tratamiento.

En el ensayo FIGARO-DKD, los sujetos con albuminuria moderadamente elevada notificaron en general más EA y EAS en comparación con los sujetos con albuminuria muy elevada, aunque las incidencias fueron mayores con placebo: se detectaron EA en el 87,4 % frente al 88,2 % de pacientes con albuminuria moderadamente elevada tratados con finerenona y placebo, respectivamente; frente a 82,8 % y 83,2 % en pacientes con albuminuria muy elevada. Por su parte, se detectaron EA graves en el 35,2 % y el 36,6% de los pacientes con albuminuria moderadamente elevada tratados con finerenona y placebo, frente al 27,9 % y 30,4 % en aquellos con albuminuria muy elevada. Además, la incidencia de cualquier EA que condujera a la interrupción del fármaco del estudio fue mayor para finerenona que para placebo en sujetos con albuminuria moderadamente elevada (7,7 % frente a 6,2 %) en comparación con sujetos con albuminuria muy elevada (3,7 % frente a 3,8 %). Los datos fueron similares en el análisis conjunto FIDELITY. Sin embargo, debido a la distribución de pacientes según su CACo y TFGe en el ensayo FIGARO-DKD, la incidencia de EA se debe probablemente al empeoramiento de la función renal, más que al grado de albuminuria.

Se ha establecido como riesgo importante identificado la hiperkalemia, como riesgo potencial importante la toxicidad embriofetal, y no hay información disponible en embarazo y lactancia.

Valoración del beneficio clínico (11,22)

En general, los resultados del estudio FIDELIO-DKD muestran efectos positivos para finerenona en el tratamiento de la ERC (estadios 3 y 4 con albuminuria) asociada a la DM2 en adultos. El uso de finerenona redujo significativamente la aparición de eventos renales en comparación con placebo. Sería necesario tratar a 34 pacientes (IC 95 %: 21; 91) durante 24 meses, o 29 pacientes (IC 95 %: 16; 166) durante 36 meses para evitar la primera aparición de alguno de los eventos de la variable compuesta renal en uno de ellos. La magnitud de la reducción del riesgo de aparición de alguno de los eventos que componen la variable compuesta renal se puede considerar clínicamente relevante, aunque relativamente modesta, y se debe principalmente a la reducción del riesgo de disminución sostenida de la TFGe ≥ 40 %, que es numéricamente significativa, mientras que en el resto de componentes de la variable principal (insuficiencia renal y muerte renal) no se obtienen resultados numéricamente significativos respecto a placebo. El resultado de la variable secundaria compuesta CV fue asimismo estadísticamente significativo.

En cuanto al ensayo FIGARO-DKD, que incluyó pacientes con DM2 y ERC en cualquier estadio con albuminuria, los resultados de la variable principal compuesta CV indican que sería necesario tratar a 51 pacientes (IC 95 %: 28; 237) durante 36 meses, o 47 pacientes (IC 95 %: 26; 226) durante 42 meses, para evitar la primera aparición de alguno de los eventos de la variable compuesta CV en uno de ellos. La magnitud de la reducción del riesgo de aparición de alguno de los eventos que componen la variable compuesta CV se puede considerar clínicamente relevante, aunque modesta, y se debe principalmente a la reducción del riesgo de hospitalización por IC, lo que podría dificultar la interpretación de los resultados globales de la variable compuesta (26). La reducción de dicho riesgo de hospitalización por IC es numéricamente significativa, mientras que en el resto de componentes de la variable principal (muerte por causa CV, IM no mortal, ictus no mortal) no se obtienen resultados numéricamente significativos respecto a placebo. El

resultado de la variable compuesta renal secundaria, que se esperaba hubiera apoyado los resultados obtenidos en el ensayo FIDELIO-DKD, no alcanzó significación estadística.

Discusión (11,22)

Finerenona ha sido aprobado para su uso en pacientes con ERC con albuminuria asociada a DM2. Los resultados del ensayo pivotal FIDELIO-DKD, que incluyó pacientes con DM2 y ERC en estadios 3 y 4 con albuminuria, muestran una reducción significativa en la aparición de la variable compuesta renal (compuesta de tiempo hasta la primera aparición de IR, disminución sostenida de la TFGe ≥ 40 %, o muerte renal) en el brazo de finerenona respecto de placebo. En el ensayo FIGARO-DKD, que incluyó pacientes con DM2 y ERC en estadios 1-4 con albuminuria, finerenona consiguió una reducción significativa en cuanto a placebo en la aparición de la variable compuesta CV, pero, para la variable compuesta renal, la diferencia entre grupos no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, estos ensayos tienen varias limitaciones, entre las que destacan la exclusión de los pacientes con IC con FE reducida (clase II-IV NYHA), y la escasez de datos de tratamiento en combinación con un iSGLT2.

El tratamiento de la ERC en pacientes con DM2 se ha transformado en los últimos años. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con un IECA o ARA-II ha constituido la base del tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal en los pacientes con DM2, y en los últimos años se ha comenzado a recomendar los iSGLT2 basándose en gran medida en los resultados de los ensayos CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY (1,15-19).

No se pueden considerar los IECA ni los ARA-II como posibles competidores de finerenona en esta indicación, ya que en los ensayos pivotaes era obligatorio el uso de alguno de estos fármacos. Tampoco se consideran competidores los aGLP-1, por no disponer de ensayos clínicos publicados cuya variable principal investigue la aparición de eventos renales. La combinación de finerenona con un iSGLT2 podría ser especialmente interesante debido a sus mecanismos de acción complementarios y a la posible mejora en cuanto a la aparición de hiperpotasemia. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos realizados al efecto que estudien la eficacia y la seguridad de este régimen combinado (11,22). Actualmente, se encuentra en desarrollo el ensayo CONFIDENCE (NCT05254002) que pretende comparar el tratamiento con finerenona y empagliflozina respecto a finerenona y empagliflozina en monoterapia, aportando así resultados directos (39).

La evidencia de la combinación de iSGLT2 y finerenona es escasa. En el ensayo FIDELIO-DKD, sólo el 4,6 % fueron tratados con un iSGLT2, y no se obtuvieron diferencias en cuanto a la variable principal en este subgrupo de pacientes (19). Por otra parte, en el ensayo FIGARO-DKD, el 8,4 % de los pacientes estaban siendo tratados con un iSGLT2 y el 15,8 % inició el tratamiento con un iSGLT2 durante el ensayo, por lo que se dispone de cierta evidencia adicional (22). En el análisis agrupado FIDELITY (25) se establecieron subgrupos preespecificados según el uso o no de iSGLT2 y aGLP-1; en ninguno de los casos los análisis sugieren diferencias significativas entre los pacientes tratados y no tratados en cuanto a la variable CV compuesta (p de interacción = 0,41 para los subgrupos según uso concomitante de iSGLT2, y p de interacción = 0,63 para aGLP-1).

En el ensayo FIGARO-DKD, en un análisis de subgrupos exploratorio, el HR para la variable CV compuesta principal fue de 0,63 (IC 95 %: 0,39; 1,02) en aquellos pacientes que recibían un iSGLT2 en el momento basal, en comparación con un HR de 0,90 (IC 95 %: 0,80; 1,01) en aquellos que no recibían un iSGLT2 (p de interacción=0,1576; $I^2=48$ %) (22). Por tanto, la diferencia no puede ser confirmada ni refutada con la evidencia disponible.

En la práctica clínica, existen pacientes cuyo riesgo residual de aparición de eventos cardiorrenales sigue siendo elevado o muy elevado a pesar del uso de un IECA o ARA-II junto con un iSGLT2. Debido a la falta de alternativas eficaces y el mal pronóstico que presentan a largo plazo si no reciben tratamiento, a fecha de redacción de este informe, podría valorarse añadir finerenona al tratamiento en dichos pacientes.

La guía clínica KDIGO 2022 recomienda el uso de un iSGLT2 en pacientes con ERC y DM2 y TFG_e ≥ 20 ml/min/1,73 m², para el manejo de la glucemia y la protección renal y CV, priorizando el uso de aquellos iSGLT2 que hayan demostrado beneficio a nivel CV o renal, y sugiere el uso de un ARM no esteroideo que haya demostrado beneficio renal y cardiovascular en pacientes con DM2 y alto riesgo de progresión de la ERC, con TFG_e ≥ 25 ml/min/1,73 m², potasio sérico normal y albuminuria (1). En general, los iSGLT2 deberían iniciarse antes de añadir un ARM no esteroideo. Además, sugiere agregar un ARM no esteroideo a un iSRAA y un iSGLT2 para el tratamiento de la ERC asociada a DM2 y destaca los mecanismos de acción complementarios de iSGLT2 y finerenona (1).

En un documento de práctica clínica elaborado por el Comité de Buenas Prácticas Renales (ERBP) de la Asociación Renal Europea (ERA) y publicado en 2023, se concluye que, hasta que se disponga de más evidencia, finerenona debería utilizarse, junto con un IECA o un ARA-II a las dosis máximas toleradas, e independientemente del uso de un iSGLT2, en pacientes con ERC y DM2 con TFG_e > 25 mL/min/1,73 m², albuminuria moderadamente elevada o muy elevada y potasio sérico ≤ 4,8 mmol/L. Según esta guía clínica, la evidencia disponible por el momento no permite concluir si un iSGLT2i y finerenona deberían iniciarse simultáneamente o no, o cuál debe usarse primero, pero inciden en que un enfoque personalizado y un juicio clínico regular permitirían utilizar ambos fármacos en la mayoría de los pacientes, probablemente con un intervalo de unas 4-6 semanas entre el inicio de cada uno de ellos (40).

Por su parte, la guía ADA 2023 recomienda el uso de un iSGLT2 en pacientes con DM2 y ERC con TFG_e ≥ 20 mL/min/1,73 m² y CACo ≥ 200 mg/g (grado de recomendación A) (o CACo < 200 mg/g (grado de recomendación B)) para reducir la progresión de la enfermedad renal y la aparición de eventos CV, mientras que recomienda finerenona en los pacientes con ERC y albuminuria que presenten un mayor riesgo de progresión de la ERC o de aparición de eventos CV (grado de recomendación A) (14,41).

La Sociedad Americana de Endocrinología Clínica (AACE, por sus siglas en inglés) (42) recomienda el uso de un iSGLT2 con beneficio demostrado como tratamiento de base en pacientes con DM2 y ERC con TFG_e ≥ 20 ml/min/1,73 m² para reducir la progresión de la ERC y el riesgo de enfermedad CV. Asimismo, recomienda el uso de un ARM no esteroideo (finerenona) con beneficio renal y CV demostrado en pacientes con DM2, TFG_e ≥ 25 ml/min/1,73 m², potasio sérico normal y albuminuria (CACo ≥ 30 mg/g) a pesar del uso de dosis máximas toleradas de un iSRAA.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) recomienda finerenona en pacientes con DM2 y ERC, junto con un IECA o un ARA-II, si la TFG_e > 60 ml/min/1,73 m² y el CACo es ≥ 300 mg/g, o si la TFG_e están entre 25 y 60 ml/min/1,73 m² y el CACo ≥ 30 mg/g, para reducir los eventos CV y el fallo renal, y constata que se deben investigar los efectos a nivel renal y CV de la combinación IECA/ARA-II + iSGLT2 + finerenona (43).

En España, la Fundación RedGDPS recomienda el uso de ARM no esteroideos (preferiblemente finerenona) en pacientes con ERC y DM2 en riesgo de eventos CV, progresión de la ERC o en los que no se pueda utilizar iSGLT2 (44).

En cualquier caso, a la hora de posicionar estos fármacos, hay que tener en cuenta que estos pacientes requieren de un estricto control de la glucemia para evitar otras complicaciones micro y macrovasculares de la DM2. Los iSGLT2 han demostrado beneficio en cuanto a control glucémico, y algunos de ellos frente a la aparición de eventos CV y renales (15-17). Por tanto, en pacientes con TFG_e > 45 mL/min/1,73 m², con tan sólo un fármaco (es decir, un iSGLT2) se podría contribuir al control adecuado de la glucemia (si bien la eficacia hipoglucemiante de los iSGLT2 disminuye a la vez que lo hace la TFG_e, especialmente por debajo de 45 mL/min/1,73 m²), y la aparición de eventos CV y renales, mientras que finerenona, por su propio mecanismo de acción, no ejerce ningún efecto destacable sobre la glucemia.

Es necesario considerar que, en los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD, los IECA y los ARA-II se administraron a las dosis máximas toleradas. En cambio, en los ensayos pivotaes de dapagliflozina y empagliflozina (18,19) este criterio fue distinto (los pacientes que recibían IECA o ARA-II los debían recibir a dosis estables, pero no necesariamente dosis máximas toleradas; y se permitió la inclusión de pacientes que no pudieran recibir IECA o ARA-II, si bien la proporción de dichos pacientes en los ensayos DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY fue de aproximadamente el 3% y el 15%,

respectivamente. En consecuencia, las diferencias en el bloqueo concomitante del SRAA constituyen una variable adicional en cuanto a la aparición de hiperpotasemia que podría dificultar la comparación entre fármacos.

Debido a las diferencias entre los ensayos de finerenona y sus competidores, Agarwal *et al.* seleccionaron *a posteriori* diferencias en criterios de inclusión y la definición de la variable primaria, para modelar una cohorte similar a la de CREDENCE dentro de FIDELIO-DKD (45). El 81,4 % de los 5674 participantes del ensayo FIDELIO-DKD cumplían los criterios de inclusión de CREDENCE y, por tanto, se incluyeron en el análisis. Los autores concluyeron que las tasas de eventos en los brazos activo y placebo de ambos ensayos eran comparables, y que finerenona redujo el riesgo de aparición de evento cardiorrenal en un 26 % (HR 0,74; IC 95 %: 0,63; 0,87), en comparación con la reducción del riesgo relativo del 30 % observada en CREDENCE (HR 0,70; IC 95 %: 0,59; 0,82). El efecto de finerenona sobre la variable compuesta específica renal (es decir, la variable primaria excluyendo la muerte cardiovascular) fue también similar al de canagliflozina en CREDENCE (HR 0,69 [IC 95 %: 0,57; 0,84] vs. HR 0,66 [IC 95 %: 0,53; 0,81], respectivamente). FIDELIO-DKD y CREDENCE se llevaron a cabo prácticamente en paralelo, por lo que los autores sostienen que el uso concomitante de otros medicamentos fue, en general, similar. Este estudio presenta, además de las limitaciones habituales de las comparaciones indirectas (entre otras, las posibles diferencias en el diseño de los ensayos, duración del tratamiento y adherencia al mismo), las derivadas de la selección *a posteriori* de pacientes y la falta de datos individuales de los pacientes incluidos en el ensayo CREDENCE.

Los pacientes con IC sintomática y FE reducida clase II-IV fueron excluidos de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. Sin embargo, para canagliflozina y dapagliflozina sólo se excluyeron los pacientes con IC clase IV (17,18), mientras que en el ensayo de empagliflozina no se excluyeron los pacientes con IC (19), por lo que se dispone de información sobre el tratamiento con iSGLT2 y la aparición de eventos renales en pacientes con IC moderadamente avanzada. Además, dapagliflozina y empagliflozina tienen indicación en insuficiencia cardíaca crónica sintomática (46-48). Por tanto, en los pacientes con ERC y DM2 que además padezcan IC sintomática de clase II-IV NHYA, en general existe más evidencia disponible con los iSGLT2 que con finerenona. Sin embargo, se ha de considerar que el motivo por el que fueron excluidos estos pacientes de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD es porque tenían indicación de tratamiento con un ARM esteroideo, que a su vez era motivo de exclusión del ensayo por riesgo a aumentar la aparición de EA, especialmente hiperpotasemia (11,22). Actualmente, no se dispone de evidencia sobre la sustitución de un ARM esteroideo por un ARM no esteroideo.

El perfil de seguridad de finerenona es muy diferente del de los iSGLT2. Mientras que, para finerenona, el EA más frecuente es la hiperpotasemia (11,22,25) (EA asociado, según diversos estudios, a un aumento en la mortalidad por cualquier causa, especialmente en pacientes con patologías como ERC y/o DM2 (49), si bien durante los ensayos pivotaes no se atribuyeron muertes a hiperpotasemia), para los iSGLT2 son, en general, la hipoglucemia y las infecciones vulvovaginales y del tracto urinario (17-19). En 2017, la EMA concluyó que canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Se desconoce si dicho efecto constituye un efecto de clase del resto de iSGLT2 (50).

Se dispone de tres metanálisis en red (51-53) que comparan entre sí distintas opciones de tratamiento en pacientes con ERC y DM2. Asimismo, se dispone de otro metanálisis (54) que compara el uso de iSGLT2, ARM no esteroideos, y la combinación de ambos grupos terapéuticos.

En el metanálisis en red de Zhao *et al.* (51), en el que se compara finerenona con los iSGLT2 en cuanto a resultados cardiorrenales en pacientes con DM2 y ERC. Los iSGLT2 redujeron significativamente los riesgos de progresión renal y de hospitalización por IC frente a finerenona, mientras que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para MACE, IM no mortal, ictus no mortal, muerte por causa CV, y muerte por cualquier causa. Los autores sugieren que, en los pacientes con ERC y DM2, los iSGLT2 serían más eficaces que la finerenona en las variables renales y CV, especialmente en cuanto a prevención de progresión renal y de aparición de eventos relacionados con la IC. Sin embargo, la interpretación de estos resultados indirectos se ve dificultada por ciertas

limitaciones (principalmente por falta de homogeneidad en el número y perfil de pacientes incluidos y en la definición de las variables).

En el metanálisis en red de Zhang *et al.* (52), finerenona no mostró diferencias significativas en la reducción del riesgo de MACE en comparación con los iSGLT2 y los aGLP-1, y los iSGLT2 se asociaron a una menor morbilidad renal. Las diferencias encontradas entre finerenona y los aGLP-1 no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, presenta limitaciones similares a las del metanálisis de Zhao *et al.*

En el metanálisis de Nguyen *et al.* (53), se comparó la eficacia relativa de los ARM no esteroideos, los iSGLT2 y los aGLP-1. Los iSGLT2 no redujeron de forma estadísticamente significativa los MACE, pero se asociaron de forma estadísticamente significativa a una menor aparición de eventos asociados a la variable renal compuesta en comparación con los aGLP-1 y los ARM no esteroideos. En comparación con los aGLP-1 y los ARM no esteroideos, los iSGLT2 redujeron significativamente el riesgo de hospitalización por IC, pero no redujeron significativamente otros resultados secundarios (p.ej. muerte por causa CV, ictus, o IM). Este metanálisis presenta limitaciones similares a los ya mencionados.

En el metanálisis de Tsukamoto *et al.* (54), se comparó el tratamiento combinado con un iSGLT2 y un ARM no esteroideo con el tratamiento con cada uno de ellos por separado. De los 36 186 pacientes incluidos en el metanálisis, 841 (el 2,3 %) recibieron tratamiento con dicha combinación. La variable principal fue una variable CV compuesta, y la variable secundaria fue una variable compuesta renal. El resultado de la variable principal CV fue significativamente mejor en el grupo de terapia combinada en comparación con el tratamiento con cada uno de ellos por separado; asimismo, el tratamiento combinado se asoció a una reducción del riesgo de hiperpotasemia respecto al uso de un ARM no esteroideo en solitario. En cuanto a la variable secundaria compuesta renal, el tratamiento combinado no obtuvo resultados significativamente mejores a los de los ARM por separado. Por el contrario, los iSGLT2 redujeron significativamente el riesgo de aparición de eventos renales en comparación con los ARM no esteroideos.

Este metanálisis tiene varias limitaciones importantes, destacando la baja proporción de pacientes incluidos que recibieron terapia combinada, y la utilización de datos procedentes de análisis de subgrupos. Asimismo, se realizó con financiación por parte de un programa de colaboración del TAC de empagliflozina, entre otros organismos.

Inicialmente, en la solicitud de autorización inicial, el TAC propuso añadir una segunda parte a la indicación: "reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular". El CHMP consideró que los resultados del ensayo FIDELIO-DKD no demuestran de forma suficientemente convincente un beneficio en términos de protección CV y no se consideraron lo suficientemente robustos para apoyar esta otra indicación (11,55). En la solicitud de extensión de la indicación, en la que el TAC presentó los datos del ensayo FIGARO-DKD (22), se propuso la siguiente indicación: "tratamiento de la ERC y para la prevención de acontecimientos CV en adultos con ERC (con albuminuria) asociada a DM2 en adultos. Para los resultados del estudio con respecto a los acontecimientos renales y CV en la población estudiada, ver sección 5.1.". Sin embargo, posteriormente aceptó modificar la referencia a la sección 5.1 y sustituir "protección cardiovascular" por "eventos renales y cardiovasculares": "Kerendia está indicado para el tratamiento de la ERC (estadios 3 y 4 con albuminuria) asociada a DM2 en adultos. Para los resultados del estudio con respecto a acontecimientos renales y CV, ver sección 5.1."

No se puede considerar a los ARM esteroideos como una alternativa a finerenona en esta indicación, ya que la evidencia al respecto es escasa y la calidad de la misma no es óptima (56-59). Ningún ARM esteroideo dispone, en el momento de redacción de este informe, de indicación en la UE para el tratamiento de la ERC. El riesgo de desarrollar hiperpotasemia y disfunción renal (que se producen especialmente cuando se administran junto con IECA o ARA-II), ha limitado el uso de los ARM esteroideos en pacientes con disfunción renal preexistente. Los datos que sugieren un mejor perfil de finerenona en comparación con los ARM esteroideos provienen de estudios preclínicos (59,60).

En el ensayo FIGARO-DKD, el tratamiento con finerenona dio lugar a un HR=0,87 (IC95 %: 0,76; 0,98) en comparación con placebo para la variable compuesta principal de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal u hospitalización por IC. El efecto se debió principalmente a las hospitalizaciones por IC, pero se detectó en una población sin IC sintomática previa (ya que se excluyeron los pacientes con IC clases II-IV). El análisis de subgrupos no mostró diferencias en los resultados de la variable CV en función de la presencia de albuminuria muy elevada o moderadamente elevada al inicio del ensayo.

La variable compuesta renal utilizada en el ensayo FIGARO-DKD pretendía respaldar una ampliación de la indicación para abarcar todos los estadios de ERC (con albuminuria) asociados a la DM2 (es decir, la supresión de la mención que se hacía a los estadios 3 y 4 en la indicación inicialmente aprobada). El tratamiento con finerenona dio lugar a un HR=0,87 (IC 95 %: 0,76; 1,01) en comparación con placebo en la variable compuesta renal. Los resultados no alcanzaron significación estadística, por lo que, en principio, no serían coherentes con los obtenidos en el ensayo FIDELIO-DKD; sin embargo, según el CHMP, esto no se considera un factor limitante principal para la ampliación de la indicación, ya que se ha demostrado una tendencia positiva a favor de finerenona frente a placebo, incluidos los estadios 1 y 2 de ERC, y que los resultados de ambos ensayos pivotaes se pueden considerar complementarios.

El HR para la variable compuesta renal clave fue de 1,16 [IC 95 %: 0,91; 1,47]) en el subgrupo de albuminuria moderadamente elevada, mientras que en aquellos con albuminuria muy elevada fue de 0,74 [IC95 %: 0,62; 0,90]). Sin embargo, no es posible confirmar ni refutar las diferencias halladas en los resultados del análisis de subgrupos de las variables compuestas renales (variable compuesta renal clave y variable compuesta renal al 57 %) según los niveles basales de CACo.

En comparación con el ensayo FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD incluyó a pacientes con una ERC en general menos avanzada, con el fin de aumentar la incidencia de eventos CV en lugar de renales. Los pacientes del ensayo FIDELIO-DKD con albuminuria moderadamente elevada (pero no aquellos con albuminuria muy elevada) debían padecer además retinopatía diabética, lo que no se exigió en el ensayo FIGARO-DKD. En FIDELIO-DKD, el número de sujetos con albuminuria moderadamente elevada e historia de retinopatía diabética se limitó aproximadamente al 10 % de la población total, por lo que el estudio incluyó principalmente a pacientes con albuminuria muy elevada (87,5 % vs. 12,1 %), mientras que las proporciones de pacientes con albuminuria muy elevada y moderadamente elevada fueron más equilibradas en el ensayo FIGARO-DKD (50,7 % vs. 46,4 %).

Los datos de seguridad procedentes del ensayo FIGARO-DKD no establecen nuevos riesgos a añadir al perfil de seguridad de finerenona. El principal problema de seguridad es la hiperpotasemia, que aumenta con la disminución de la función renal. La incidencia de hiperpotasemia fue aproximadamente del doble en los pacientes tratados con finerenona en comparación con aquellos tratados con placebo en el análisis agrupado FIDELITY. Los EA graves de hiperpotasemia, así como la hiperpotasemia que provocó la interrupción del tratamiento y la hospitalización se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con finerenona que con placebo.

Conclusión

Finerenona es el primer ARM no esteroideo autorizado en Europa para el tratamiento de la ERC con albuminuria asociada a DM2 en adultos.

En general, los resultados de finerenona en el estudio FIDELIO-DKD son positivos, si bien relativamente modestos desde el punto de vista del beneficio clínico: es necesario tratar entre 21 y 91 pacientes durante 24 meses, o entre 16 y 166 pacientes durante 36 meses, para evitar la primera aparición de alguno de los eventos de la variable compuesta renal en un paciente. La reducción del riesgo de aparición de evento renal se debe principalmente a la reducción del riesgo de disminución sostenida de la TFGe ≥ 40 %, que es numéricamente significativa en el ensayo. No se

identificaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de eventos CV, hospitalización, mortalidad ni mortalidad CV al analizarse de manera individual.

El tratamiento con finerenona redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de aparición del primer evento de la variable compuesta secundaria CV en comparación con el placebo, si bien el límite superior del IC 95% está cerca de la unidad y el valor p está relativamente cerca del nivel α preespecificado.

En el ensayo FIGARO-DKD, los resultados de la variable principal CV son favorables a finerenona, pero modestos: es necesario tratar a 51 pacientes (IC 95 %: 28; 237) durante 36 meses, o 47 pacientes (IC 95 %: 26; 226) durante 42 meses, para evitar la primera aparición de alguno de los eventos de la variable compuesta CV en uno de ellos. La reducción del riesgo se debe principalmente a la reducción del riesgo de hospitalización por IC, que es numéricamente significativa, mientras que en el resto de componentes de la variable principal (muerte por causa CV, IM no mortal, ictus no mortal) no se obtienen resultados numéricamente significativos respecto a placebo. En el ensayo FIGARO-DKD, el resultado de la variable compuesta renal secundaria no alcanzó significación estadística, mostrando una posible inconsistencia con el resultado del ensayo FIDELIO-DKD.

Respecto a la seguridad de finerenona, su EA más importante es la hiperpotasemia, siendo necesario un control periódico de los niveles de potasio. No se debe administrar de forma concomitante con diuréticos ahorradores de potasio u otros ARM, y se debe utilizar con precaución y monitorizar el potasio sérico cuando se tome de forma concomitante con suplementos de potasio, trimetoprim o trimetoprim/sulfametoxazol. Si el potasio sérico es $>5,0$ mmol/l, no se debe iniciar el tratamiento con finerenona, mientras que si es $>5,5$ mmol/l, el tratamiento con finerenona debe interrumpirse, tratar la hiperpotasemia, y una vez que el potasio sérico es $\leq 5,0$ mmol/l, el tratamiento con finerenona se puede reiniciar con 10 mg al día.

El potasio sérico y la TFGe se deben medir 4 semanas después de iniciar, reiniciar o aumentar la dosis de finerenona. A partir de entonces, es preciso volver a evaluar el potasio sérico periódicamente (al menos cada 3-4 meses) y según sea necesario en función de las características del paciente y de sus niveles de potasio sérico. Debido a la escasez de datos clínicos, el tratamiento con finerenona debe interrumpirse en los pacientes que hayan progresado a una enfermedad renal terminal (TFGe <15 ml/min/1,73 m²).

El desarrollo clínico de finerenona tiene diversas limitaciones, entre las que destaca que hay relativamente pocos datos disponibles sobre el tratamiento de finerenona en combinación con iSGLT2. En el momento actual, se considera que existe una mayor evidencia y experiencia de uso con los iSGLT2 que con los ARM en esta indicación. Actualmente, no se dispone de comparaciones directas frente a los iSGLT2. Los resultados de las comparaciones indirectas disponibles no permiten establecer su superioridad, inferioridad o equivalencia en la indicación estudiada. Por otra parte, en pacientes con TFGe >45 ml/min/1,73 m², los iSGLT2 pueden conseguir controlar adecuadamente la glucemia (si bien su eficacia hipoglucemiante disminuye a la vez que lo hace la TFGe, especialmente por debajo de 45 mL/min/1,73 m²), y la aparición de eventos CV y renales, mientras que finerenona, por su propio mecanismo de acción, no ejerce ningún efecto destacable sobre la glucemia.

Respecto a otras posibles opciones terapéuticas similares a finerenona, otros ARM no se consideran alternativas en esta indicación en el momento de redacción de este informe, dado que el balance beneficio/riesgo del tratamiento con estos fármacos es desfavorable (61).

El ensayo FIDELIO-DKD incluyó pacientes con albuminuria (CACo entre 30 y 5000 mg/g). Sin embargo, la mayoría de la población incluida en el ensayo (87,5 %: 4963 pacientes) presentaba valores de CACo ≥ 300 mg/g, existiendo cierta incertidumbre en pacientes con CACo entre 30 y 300 mg/g por la menor representación en el ensayo de este subgrupo (12,1 %: 685 pacientes). En el ensayo FIGARO-DKD, la proporción de pacientes incluidos está más equilibrada entre pacientes con albuminuria moderadamente elevada (46,4 %), y muy elevada (50,7 %). Sin embargo, el análisis de subgrupos de la variable compuesta CV y la variable compuesta renal clave no permite confirmar ni refutar que exista

una diferencia en la eficacia de finerenona entre los pacientes con albuminuria muy elevada y moderadamente elevada.

Con la evidencia actual, finerenona podría añadirse al tratamiento con dosis máximas de un IECA o un ARA-II en pacientes con ERC asociada a DM2 y potasio sérico $\leq 4,8$ mmol/l, que se encuentren en riesgo alto o muy alto de progresión renal y/o aparición de eventos cardiovasculares (en concreto, aquellos con albuminuria entre 30 y 300 mg/g y TFGe entre 25-59 ml/min/1,73 m²; o aquellos con albuminuria > 300 mg/g y TFGe > 25 ml/min/1,73m²) a pesar del tratamiento de base anteriormente indicado. No se dispone de datos en pacientes con IC con FE reducida (clase II-IV de la NYHA).

Por el momento, hay relativamente poca evidencia disponible sobre la utilización de finerenona dentro de un esquema de triple terapia (IECA o ARA-II + iSGLT2 + finerenona) por el propio diseño de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. Al inicio del ensayo FIGARO-DKD, el 8,4 % de los pacientes estaban siendo tratados con un iSGLT2 y el 15,8 % inició el tratamiento con un iSGLT2 durante el ensayo, por lo que este ensayo aporta cierta evidencia adicional. Sin embargo, se valorará su uso en pacientes con ERC asociada a DM2 que se encuentren en riesgo alto o muy alto riesgo de progresión renal y/o aparición de eventos cardiovasculares (en concreto, en aquellos con albuminuria entre 30 y 300 mg/g y TFGe entre 25-59 ml/min/1,73 m²; o aquellos con albuminuria > 300 mg/g y TFGe > 25 ml/min/1,73 m²), debido a la falta de alternativas eficaces y el mal pronóstico que presentan a largo plazo si no reciben tratamiento.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), la Federación Española de Diabetes (FEDE), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Clasificación y pronóstico de la ERC (1).

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria				Categorías por albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal Aument leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g
Categorías por eFG ml/min/1,73m ²	G1	Normal o alto	≥ 90	No ERC o R. bajo	Moderado	Alto
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59	Moderado	Alto	Muy Alto
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44	Alto		
	G4	Descenso grave	< 15 ó 29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Estimacion del riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal).

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Finerenona (Kerendia®) (21)	Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) (46,47)	Canagliflozina (Invokana®) (62)	Empagliflozina (Jardiance®) (48)
Presentación	Comprimidos recubiertos 10 y 20 mg	Comprimidos recubiertos 5 y 10 mg*	Comprimidos recubiertos 100 y 300 mg	Comprimidos recubiertos 10 y 25 mg
Posología	10-20 mg/24h (en función del potasio sérico y la TFGe) No iniciar si TFGe <25 ml/min/1,73 m ² Suspender si TFGe <15 ml/min/1,73 m ²	10 mg/24h No iniciar si TFGe <25ml/min/1,73 m ²	100 mg/24h (algunos pacientes 300mg/24h) No iniciar si TFGe <30 ml/min/1,73 m ²	10 mg/24h No se recomienda iniciar si TFGe < 20 ml/min/1,73 m ²
Indicación aprobada en FT o no	ERC (con albuminuria) asociada a DM2 en adultos	ERC en adultos. DM2 en adultos y niños ≥10, en monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia, o en adición a otros medicamentos. Se indica que dispone de resultados de los ensayos sobre acontecimientos renales y cardiovasculares. ICC sintomática	DM2 no suficientemente controlada en adultos, en monoterapia cuando metformina no es adecuada, o asociada a otros medicamentos. Se indica que dispone de resultados de los ensayos sobre acontecimientos renales y cardiovasculares.	ERC en adultos. DM2 no suficientemente controlada en adultos, en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia, o asociada a otros medicamentos. Se indica que dispone de resultados de los ensayos sobre acontecimientos cardiovasculares. ICC sintomática.
Efectos adversos**	Muy frecuentes: hiperpotasemia. Frecuentes: hiponatremia, hipotensión, prurito, TFGe disminuida.	Muy frecuentes: hipoglucemia. Frecuentes: vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas, Infección del tracto urinario, mareo, erupción, dolor de espalda, disuria, poliuria, aumento del hematocrito, disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial, dislipidemia.	Muy frecuentes: candidiasis vulvovaginal, hipoglucemia. Frecuentes: balanitis, infección del tracto urinario (pielonefritis y urosepsis), estreñimiento, sed, náuseas, poliuria, poliaquiuria, dislipemia, aumento de hematocrito.	Muy frecuentes: hipoglucemia, hipovolemia. Frecuentes: moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales, infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis), sed, estreñimiento, prurito generalizado, exantema, aumento de la micción, aumento de lípidos en suero.

Utilización de recursos	Tratamiento oral			
Conveniencia	Se puede tomar con o sin alimentos.	Puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos	Se puede tomar con o sin alimentos, preferiblemente antes de la primera comida del día	Puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos
Otras características diferenciales	<p>Contraindicado con inhibidores fuertes y moderados CYP3A4, y enfermedad de Addison.</p> <p>No se recomienda con inductores fuertes y moderados CYP3A4, diuréticos ahorradores de potasio u otros ARM.</p>	<p>PRAC: el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (se desconoce si dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo.). Necesaria monitorización de pacientes con factores de riesgo de amputación (50).</p>		

*La presentación de dapagliflozina 5 mg comprimidos recubiertos no está disponible en España a fecha de redacción de este informe.

** Para una descripción completa del perfil de EA cada fármaco, acudir a FT.

Tabla 3. Extracción y expresión de resultados análisis de supervivencia (estudio FIDELIO-DKD) (11).

Extracción y expresión de resultados análisis de supervivencia (estudio FIDELIO-DKD) (11) (mediana de seguimiento de 27 meses)							
	Finerenona (n=2833)		Placebo (n=2841)		HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
	N (%)	Acontec/ 100 p-a* (IC 95%)	N (%)	Acontec/ 100 p-a* (IC 95%)			
Criterio principal de valoración compuesta renal: Variable compuesta de insuficiencia renal, disminución sostenida de la TFGe \geq40% o muerte renal	504 (17,8%)	7,59 (6,94; 8,27)	600 (21,1%)	9,08 (8,37; 9,82)	0,825 (0,732; 0,928)	0,0014	NNT (24 meses): 34 (21;91) NNT (36 meses): 29 (16; 166)
Insuficiencia renal	208 (7,3%)	2,99 (2,60; 3,41)	235 (8,3%)	3,39 (2,97;3,83)	0,869 (0,721; 1,048)	NS	No procede
Enfermedad renal terminal	119 (4,2%)	1,60 (1,33; 1,90)	139 (4,9%)	1,87 (1,57; 2,20)	0,858 (0,672; 1,096)	NS	No procede
Disminución sostenida de la TFGe $<$15 mL/min	167 (5,9%)	2,40 (2,05; 2,78)	199 (7,0%)	2,87 (2,48; 3,28)	0,824 (0,671; 1,013)	NS	No procede
Disminución sostenida de la TFGe \geq 40%	479 (16,9%)	7,21 (6,58; 7,87)	577 (20,3%)	8,73 (8,03; 9,46)	0,815 (0,722; 0,920)	0,0009 **	No procede
Muerte renal	2 (<0,1%)	---	2 (<0,1%)	---	---	---	---

Criterio secundario de valoración compuesta CV:							
Variable compuesta de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal u hospitalización por IC	367 (13,0%)	5,11 (4,60; 5,64)	420 (14,8%)	5,92 (5,37; 6,50)	0,860 (0,747; 0,989)	0,0339 ***	No procede ***
Muerte CV	128 (4,5%)	1,69 (1,41; 2,00)	150 (5,3%)	1,99 (1,68; 2,32)	0,855 (0,675; 1,083)	NS	No procede
Infarto de miocardio no mortal	70 (2,5%)	0,94 (0,73; 1,17)	87 (3,1%)	1,17 (0,94; 1,43)	0,796 (0,581; 1,090)	NS	No procede
Ictus no mortal	90 (3,2%)	1,21 (0,97; 1,47)	87 (3,1%)	1,18 (0,94; 1,44)	1,027 (0,765; 1,380)	NS	No procede
Hospitalización por IC	139 (4,9%)	1,89 (1,59; 2,21)	162 (5,7%)	2,21 (1,89; 2,57)	0,857 (0,683; 1,076)	NS	No procede

* Acontec/100 p-a: número de acontecimientos ocurridos por cada 100 pacientes-año.

** Valor p nominalmente significativo, pero no estadísticamente significativo por tratarse los resultados individuales de parte de un análisis exploratorio.

*** p cercana a valor α .

Tabla 4. Definición de ciertas enfermedades CV en el ensayo FIGARO-DKD (II).

Coronary Artery Disease:

- Previous Myocardial Infarction (MI)
- History of coronary revascularization (percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft)
- Angiographically proven stenosis $\geq 50\%$ in at least one major epicardial coronary artery

Cerebrovascular Disease:

- Previous ischemic stroke [transient ischemic attack (TIA) alone not sufficient to fulfill this criterion]

Peripheral Arterial Disease:

- Previous non-traumatic leg amputation
 - History of lower-limb revascularization (either surgical or percutaneous)
 - History of intermittent claudication with ankle brachial pressure index (ABPI) of ≤ 0.80 in at least one side
 - Previous carotid endarterectomy or carotid stenting
-

Tabla 5. Extracción y expresión de resultados análisis de supervivencia (ensayo FIGARO-DKD) (22).

Extracción y expresión de resultados análisis de supervivencia (ensayo FIGARO-DKD) (22) (mediana de seguimiento de 36 meses)							
	Finerenona (n=3686)		Placebo (n=3666)		HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
	N (%)	Acontec/ 100 p-a* (IC 95%)	N (%)	Acontec/ 100 p-a* (IC 95%)			
Criterio principal de valoración compuesta CV: Variable compuesta de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal u hospitalización por IC	458 (12,4%)	3,87 (3,52; 4,23)	519 (14,2%)	4,45 (4,08; 4,84)	0,87 (0,76; 0,98)	0,0264	NNT (24 meses): NP †† NNT (36 meses): 51 (28;237)
Muerte CV	194 (5,3%)	1,56 (1,35; 1,79)	214 (5,8%)	1,74 (1,52; 1,98)	0,90 (0,74; 1,09)	NS	No procede
Infarto de miocardio no mortal	103 (2,8%)	0,85 (0,69; 1,02)	102 (2,8%)	0,85 (0,69; 1,02)	0,99 (0,76; 1,31)	NS	No procede
Ictus no mortal	108 (2,9%)	0,89 (0,73; 1,06)	11 (3,0%)	0,92 (0,76; 1,10)	0,97 (0,74; 1,26)	NS	No procede
Hospitalización por IC	117 (3,2%)	0,96 (0,80; 1,14)	163 (4,4%)	1,36 (1,16; 1,57)	0,71 (0,56; 0,90)	0,0043**	No procede
Criterio secundario de valoración compuesta renal: Variable compuesta de insuficiencia renal, disminución sostenida de la TFGe ≥ 40% o muerte renal	350 (9,5%)	3,15 (2,83; 3,49)	395 (10,8%)	3,58 (3,23; 3,94)	0,87 (0,76;1,01)	0,0689 (NS)	No procede
Insuficiencia renal	46 (1,2%)	0,40 (0,29; 0,52)	62 (1,7%)	0,54 (0,42; 0,69)	0,72 (0,49; 1,05)	NS	No procede
Enfermedad renal terminal	32 (0,9%)	0,26 (0,18; 0,36)	49 (1,3%)	0,40 (0,30; 0,52)	0,64 (0,41;1,00)	0,0458 **	No procede
Disminución sostenida de la TFGe < 15 mL/min	28 (0,8%)	0,24 (0,16; 0,34)	38 (1,0%)	0,33 (0,24; 0,45)	0,71 (0,43;1,16)	NS	No procede

Disminución sostenida de la TFGe \geq 40%	338 (9,2%)	3,04 (2,73; 3,38)	385 (10,5%)	3,49 (3,15;3,84)	0,87 (0,75;1,00)	NS	No procede
Muerte renal	0	-	2 (<0,1%)	-	-	-	No procede

¶ No procede su cálculo ya que la diferencia de riesgo entre placebo y finerenona incluye el cero.

** Valor p nominalmente significativo, pero no estadísticamente significativo por tratarse los resultados individuales de parte de un análisis exploratorio

Tabla 6. Resultado de la variable CV compuesta en el análisis FIDELITY (“FIGARO-DKD&FIDELIO-DKD”), y en los ensayos FIGARO-DKD y FIDELIO-DKD (22).

	FIGARO-DKD		FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD & FIDELIO-DKD		Interaction p-value
	Finerenone vs. Placebo	Finerenone vs. Placebo	Finerenone vs. Placebo	Finerenone vs. Placebo	Finerenone vs. Placebo	Finerenone vs. Placebo	
Time to first occurrence of CV composite endpoint	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	
Time to first occurrence of CV composite endpoint	0.87 (0.76,0.98)	0.0264	0.86 (0.75,0.99)	0.0339	0.86 (0.78,0.95)	0.0018	0.8653
Components:							
CV death	0.90 (0.74,1.09)	0.2742	0.86 (0.68,1.08)	0.1927	0.88 (0.76,1.02)	0.0922	0.7190
Acute MI	1.48 (0.67,3.30)		1.00 (0.43,2.31)		1.20 (0.68,2.14)		0.4691
Death due to CV procedures	1.52 (0.43,5.38)		0.98 (0.06,15.71)		1.41 (0.45,4.44)		0.7738
Death due to heart failure	0.64 (0.27,1.47)		0.48 (0.18,1.25)		0.58 (0.31,1.08)		0.7071
Death due to other CV causes	1.18 (0.49,2.84)		7.02 (0.86,57.10)		1.78 (0.82,3.86)		0.1227
Fatal stroke	0.62 (0.30,1.27)		0.94 (0.44,2.00)		0.75 (0.44,1.26)		0.4402
Sudden cardiac death	0.71 (0.50,1.01)		0.83 (0.53,1.30)		0.75 (0.57,<1.00)		0.6182
Undetermined cause of death	1.04 (0.77,1.40)		0.81 (0.57,1.15)		0.93 (0.74,1.17)		0.2743
Non-fatal MI	0.99 (0.76,1.31)	0.9628	0.80 (0.58,1.09)	0.1540	0.91 (0.74,1.12)	0.3601	0.2975
Non-fatal stroke	0.97 (0.74,1.26)	0.7932	1.03 (0.76,1.38)	0.8579	0.99 (0.82,1.21)	0.9460	0.7765
Hospitalization due to heart failure	0.71 (0.56,0.90)	0.0043	0.86 (0.68,1.08)	0.1821	0.78 (0.66,0.92)	0.0030	0.2629

Stratified cox models with the stratification factors study (only pooled model), history of CV disease (pooled and FIGARO model), region, eGFR category at screening and type of albuminuria at screening were fitted. The p-value is based on a two-sided stratified log-rank test. The interaction p-value displays the study* treatment interaction based on a stratified model including study, treatment and study*treatment as covariates and removing study as stratification factor.
 CI = confidence interval, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, MI = myocardial infarction

(Se realizó un análisis exploratorio y por tanto las p sólo se pueden considerar numéricamente significativas).

Figura 1. Esquema del ensayo FIDELIO-DKD (11).

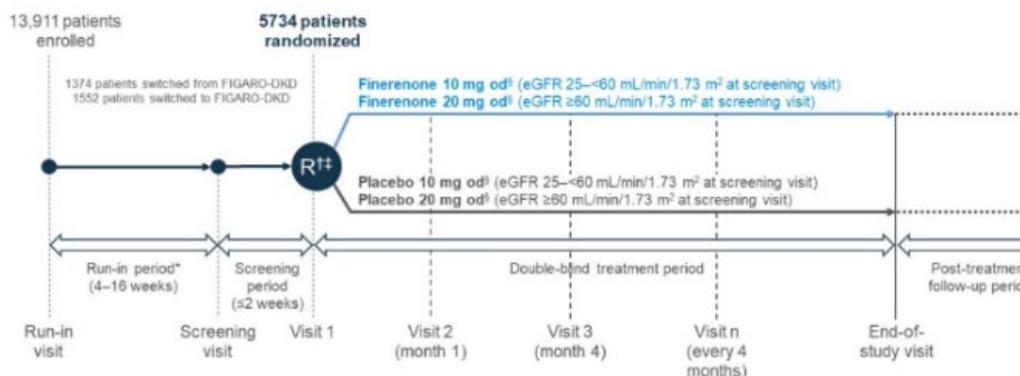


Figura 2. Tiempo hasta la primera aparición de IR, disminución de TFGe ≥ 40 % o muerte renal en FIDELIO-DKD (11).

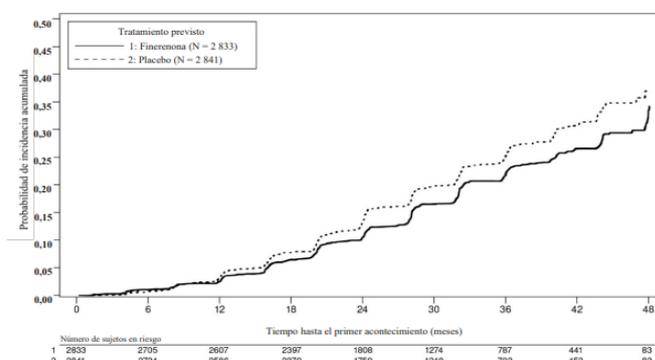


Figura 3. Tiempo hasta la primera aparición de muerte CV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por IC en FIDELIO-DKD (11).

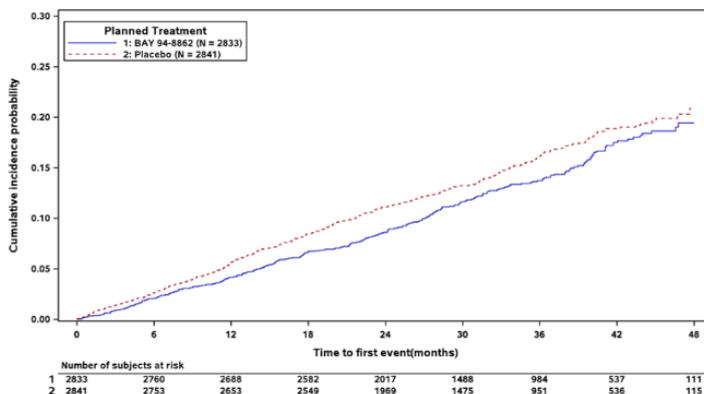


Figura 4. Esquema del ensayo FIGARO-DKD (22).

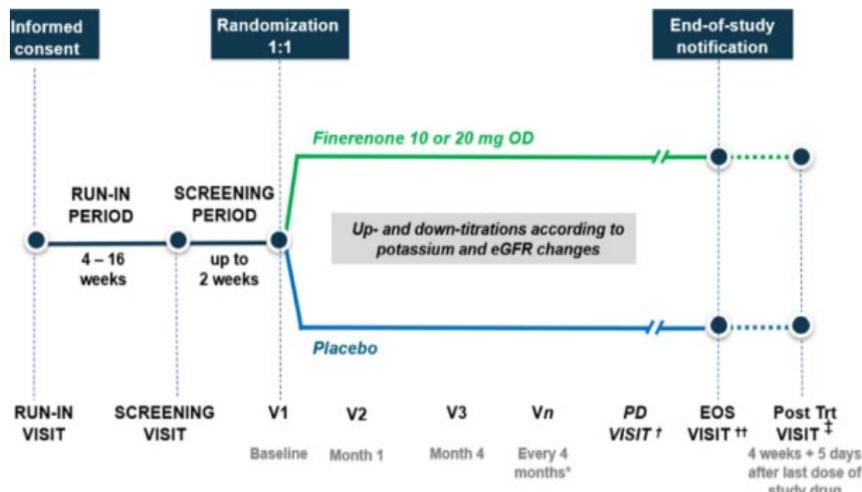


Figura 5. Tiempo hasta la primera aparición de muerte CV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por IC en FIGARO-DKD (22).

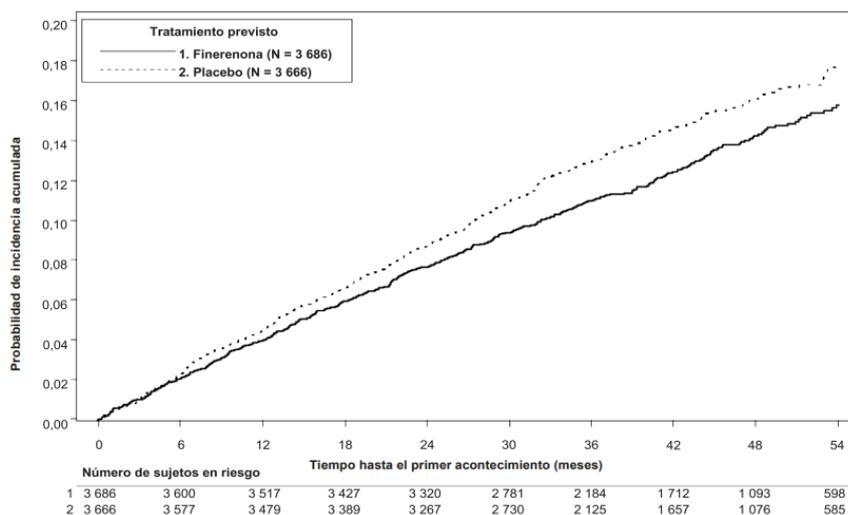
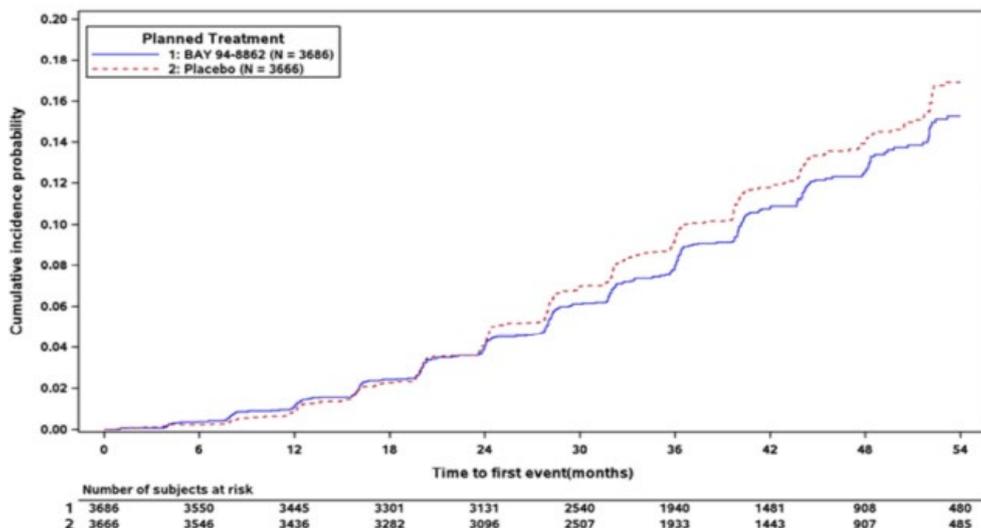


Figura 6. Tiempo hasta la primera aparición de IR, disminución de TFGe $\geq 40\%$ o muerte renal en FIGARO-DKD (22).



Referencias

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5); S1-S127.
2. García-Maset, R., Bovera, J., Segura de la Morena, J., Goicoechea, M., Cebollada del Hoyo, J., Escalada San Martín, J., et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2022; 42(3); 233-264.
3. Tuttle, K.R., Alicic, R.Z., Duru, O.K., Jones, C.R., Daratha, K.B., Nicholas, S.B., et al. Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children: An Analysis of the CURE-CKD Registry. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2; 2(12):e1918169.
4. Persson, F., Rossing, P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018 Jan;8(1):2-7.
5. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S. et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2016; 11(7); e0158765.
6. Otero, A., de Francisco, A., Gayoso, P., García, F., EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
7. Gorostidi, M., Sánchez-Martínez, M., Ruilope, L. M., Graciani, A., de la Cruz J. J., Santamaría, R., et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología* 2018; 38(6); 606-615.
8. Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas, A., Bordiú, E., Calle-Pascual, A., Carmena, R., et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; Jan 55(1):88-93.
9. Rodríguez-Poncelas, A., Garre-Olmo, J., Franch-Nadal, J., Díez-Espino, J., Mundet-Tuduri, X., Barrot-De la Puente, J., et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013; 14(1); 1-8.
10. Parving, H.H., Lewis, J.B., Ravid, M., Remuzzi, G., Hunsicker, L.G., DEMAND Investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69:2057-63.
11. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report Kerendia (finerenone) (EMA/78746/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. Barrera-Chimal, J., Jaisser, F. Anders, H.J. The mineralocorticoid receptor in chronic kidney disease. *Br J Pharmacol* 2021; 178; 1-13.
13. Wang, J., Xiang, H., Lu, Y., Wu, T., Ji, G. New progress in drugs treatment of diabetic kidney disease. *Biomed Pharmacother* 2021; 141; 111918.
14. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Suppl. 1): S191-S202.
15. Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication. Variation assessment report (Procedure No. EMEA/H/C/WS1941) Edistride/Forxiga (dapagliflozin). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf
16. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Jardiance. CHMP extension of indication variation assessment report (EMA/304328/2023) (Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0074). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019 380 (24), 2295-2306
18. Heerspink, H. J., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020, 383 (15), 1436-1446.
19. Herrington, W.G., Staplin, N., Wanner C., Green, J.B., Hauske, S.J., Emberson, J.R., et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388:117-127.
20. Górriz, J. L., Soler, M. J., Navarro-González, J. F., García-Carro, C., Puchades, M. J., D'Marco, L. et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: a call of attention to nephrologists. *J Clin Med* 2020; 9(4), 947.
21. Ficha Técnica de Kerendia (finerenona). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_es.pdf

22. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Kerendia (finerenone) (EMA/CHMP/904659/2022).
23. Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020, 383(23), 2219-2229.
24. Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S. D., Bakris, G. L., Rossing, P., et al Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(24), 2252-2263.
25. Agarwal, R., Filippatos, G., Pitt, B., Anker, S. D., Rossing, P., Joseph, A., FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43(6); 474-484.
26. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/500825/2016. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency.
27. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products (EMA/CHMP/50549/2015). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-assessment-cardiovascular-safety-profile-medicinal-products_en.pdf
28. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention (EMA/CHMP/EWP/311890/2007). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-cardiovascular-disease-prevention_en.pdf
29. Filippatos, G., Anker, S. D., Böhm, M., Gheorghide, M., Køber, L., Krum, H., et al. 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); 2105-2114.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes (TA877). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta877/resources/finerenone-for-treating-chronic-kidney-disease-in-type-2-diabetes-pdf-82613678191045>
31. Haute Autorité de Santé. Avis sur les médicaments. Kerendia (finerenone) première évaluation. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19845_KERENDIA_PIC_INS_AvisDef_CT19845.pdf
32. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation Finerenone (Kerendia). Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0737REC-Kerendia.pdf>
33. Scottish Medicines Consortium. Advice on new medicines. Kerendia (SMC2486). Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7206/finerenone-kerendia-final-oct-2022docxfor-website.pdf>
34. Zorginstituut Nederland. GVS advice on finerenon (Kerendia). Disponible en: <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2022/04/04/gvs-advice-on-finerenon-kerendia>
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A23-14] Finerenon (CKD 1 und 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Disponible en: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-14.html>
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A23-15] Finerenon (CKD Stadium 3 und 4) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Disponible en: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-15.html>
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) and Annex XIIa – Combinations of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Finerenone (new therapeutic indication: chronic kidney disease in type 2 diabetes, stages 1 and 2 with albuminuria). Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6130/2023_08_17_AM-RL-XII_Finerenon_D-909_EN.pdf
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) and Annex XIIa – Combinations of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Finerenone (chronic kidney disease in type 2 diabetes, stages 3 and 4 with albuminuria). Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6129/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-908_EN.pdf
39. ClinicalTrials.gov., National Library of Medicine (U.S.). A study to learn how well the treatment combination of finerenone and empagliflozin works and how safe it is compared to each treatment alone in adult participants with long-term kidney disease

(Chronic Kidney Disease) and type 2 diabetes (CONFIDENCE). (NCT05254002). Disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05254002?term=NCT05254002&draw=2&rank=1>

40. Sarafidis, P., Iatridi, F., Ferro, C., Alexandrou, M. E., Fernandez-Fernandez, B., Kanbay, M., et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). *Clin Kidney J* 2023; 16(11), 1885-1907.
41. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Suppl. 1):S158-S190.
42. Blonde, L., Umpierrez, G. E., McGill, J. B., Reddy, S. S., Berga, S. L., Bush, M., et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: Developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2022 update. *Endocr Pract* 2022; 28(10), 923-1049.
43. Marx, N., Federici, M., Schütt, K., Müller-Wieland, D., Ajjan, R. A., Antunes, M. J., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023; Oct 14; 44(39):4043-4140.
44. Fundación RedGDPS. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con DM2. 2022. Disponible en:
https://www.redgdps.org/gestor/upload/2022/Algoritmo_Nefropatia-DM_ESP_sin%20DOI.pdf
45. Agarwal, R., Anker, S. D., Filippatos, G., Pitt, B., Rossing, P., Ruilope, L. M., et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post-hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CRENDENCE results. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 0: 1-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfab336/6440169>
46. Ficha técnica de Forxiga (dapagliflozina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html
47. Ficha técnica de Edistride (dapagliflozina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151052007/FT_1151052007.html
48. Ficha técnica de Jardiance (empagliflozina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114930014/FT_114930014.html.pdf
49. Collins, A. J., Pitt, B., Reaven, N., Funk, S., McGaughey, K., Wilson, D., et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017; 46:213-221.
50. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. EMA/76661/2017.PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-prac-concludes-diabetes-medicine_en.pdf
51. Zhao, L. M., Zhan, Z. L., Ning, J., Qiu, M. Network meta-analysis on the effects of iSGLT-2 inhibitors versus finerenone on cardiorenal outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Front Pharmacol* 2022 Jan 24; 12:751496.
52. Zhang, Y., Jiang, L., Wang, J., Wang, T., Chien, C., Huang, W., et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1), 1-23.
53. Nguyen, B. N., Nguyen, L., Mital, S., Bugden, S., Nguyen, H. V. Comparative efficacy of sodium - glucose co - transporter - 2 inhibitors, glucagon - like peptide - 1 receptor agonists and non - steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: A systematic review and network meta - analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(6), 1614-1623.
54. Tsukamoto, S., Morita, R., Yamada, T., Urate, S., Azushima, K., Uneda, K., et al. Cardiovascular and kidney outcomes of combination therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 194,110161.
55. European Medicines Agency. Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP) 2001. Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study (CPMP/EWP/2330/99). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf
56. Rossing, K., Schjoedt, K. J., Smidt, U. M., Boomsma, F., Parving, H. H. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28(9), 2106-2112.
57. Schjoedt, K. J., Rossing, K., Juhl, T. R., Boomsma, F., Tarnow, L., Rossing, P., et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006 70(3), 536-542.

58. Saklayen, M. G., Gyebi, L. K., Tasosa, J., Yap, J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med* 2008; 56(4), 714-719.
59. Kato, S., Maruyama, S., Makino, H., Wada, J., Ogawa, D., Uzu, T., et al. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19, 1098-1106.
60. Kolkhof, P., Hartmann, E., Freyberger, A., Pavkovic, M., Mathar, I., Sandner, P., et al. Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Am J Nephrol* 2021;52(8):642-652.
61. Chung, E.Y.M, Ruospo, M., Natale, P., Bolignano, D, Navaneethan, S.D., Palmer, S.C., et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10: CD007004.
62. Ficha técnica de Invokana (canagliflozina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/FT_113884006.html