의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2025-03-24	접수번호	20250053521, 20250055650
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항		
신 청 인 (회사명)	바이엘코리아(주)		
제 품 명	케렌디아정10밀리그램(피네레논) 케렌디아정20밀리그램(피네레논)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	피네레논(수212-9-ND)		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	필름코팅정 1 정 (136.00 밀리그램) 중 피네레논(미분화) (별규) 10.00밀리그램 1 정 (136.00 밀리그램) 중 피네레논(미분화) (별규) 20.00밀리그램		

기 허가 사항	허가일자	2022-05-10
	효능·효과	제2형 당뇨가 있는 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소
	용법·용량	1. 투여 방법 경구 투여 이 약은 식사와 관계없이 물과 함께 복용할 수 있다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조). 이 약은 자몽 또는 자몽 주스와 함께 복용하는 것을 피한다(사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 및 '5. 상호작용' 항 참조). 정제를 삼키지 못하는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 주스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 2. 용량 이 약의 권장 용량은 1일 1회 20mg이다. 이 약의 1일 최대 권장 용량은 20mg이다. 이 약은 다른 표준요법(안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 또는 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 포함)과 병용하여 투여한다. 투여 시작 이 약은 혈청 칼륨이 ≤ 4.8 mmol/L일 때, 투여 시작이 권장된다. 혈청 칼륨의 모니터링은 아래 '투여 지속'을 참조한다. 4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L일 때, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 첫 4주 내에 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링하면서 이 약의 투여 시작을 고려할 수 있다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조). 혈청 칼륨 > 5.0 mmol/L일 때, 이 약의 투여 시작이 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

이 약의 초기 용량을 결정하기 위해 추정 사구체 여과율(eGFR)을 측정한다.
이 약의 초기 용량은 다음과 같다.
• eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m2인 경우, 1일 1회 20mg
• 25 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m2인 경우, 1일 1회 10mg
eGFR < 25 mL/min/1.73m2인 환자에서 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다.
투여 지속
이 약의 투여를 시작하거나, 재시작하거나 상향 적정(up-titration)한지 4주 후 혈청 칼륨 및 eGFR을 재측정한다. 표 1을 참조하여 이 약의 투여 지속 여부 및 용량 조절 여부를 결정한다. 이후, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 주기적 및 필요시 혈청 칼륨 여부를 재측정한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).
표 1: 이 약 투여 지속 및 용량 조절 여부의 결정

혈청 칼륨 (mmol/L)	용량(4주 후 및 그 이후)
≤ 4.8	1일 1회 20mg을 유지한다. 1일 1회 10mg을 복용하는 환자의 경우, eGFR이 이전 측정 대비 30% 이상 감소하지 않으면 1일 1회 20mg으로 증량한다.
4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.5	용량을 유지한다.
> 5.5	이 약의 복용을 중단한다. 혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L이 되면, 1일 1회 10 mg으로 재시작한다.

복용하는 것을 잊은 경우:
복용하는 것을 잊은 경우, 발견 즉시 복용하도록 해야 하지만 같은 날인 경우에만 복용한다. 그렇지 않은 경우, 해당 용량은 건너뛰어야 하고 처방된 대로 다음 용량을 복용해야 한다. 누락된 용량을 보충하기 위해서 두배의 용량을 복용해서는 안 된다.
3. 특정 집단에 대한 추가적인 정보
1) 신장애 환자
이 약 투여 시작
25 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m2인 환자에서 이 약의 초기 용량은 1일 1회 10mg이다. '투여 시작'을 참조한다.
eGFR < 25 mL/min/1.73m2인 환자에서는 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).
이 약 투여 지속
eGFR ≥ 15 mL/min/1.73m2인 환자의 경우, 이 약의 투여를 계속하며 혈청 칼륨에 따라 용량을 조절한다. 상향 적정을 결정하기 위해 복용 시작 4주 후 eGFR을 측정한다. 표 1 및 '투여 지속'을 참조한다.
말기 신장 질환(eGFR < 15 mL/min/1.73m2)으로 진행하는 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여를 중단한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)
2) 간장애 환자
중증의 간장애(Child Pugh C) 환자의 경우, 이 약의 투여를 피한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).
경증 또는 중등도 간장애가 있는 환자의 경우, 초기 용량 조절이 필요하지 않다(Child Pugh A 또는 B)(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).
중등도 간장애(Child Pugh B) 환자의 경우, 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을

		고려하고 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조) 3) 병용 약물을 복용하는 환자 이 약을 중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제, 칼륨 보충제, 트리메소프림 또는 트리메소프림-설파메톡사졸과 병용하고 있는 환자의 경우, 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고, 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절하며, 표 1에 따라 이 약의 투여를 결정한다. 트리메토프림, 또는 트리메토프림/설파메톡사졸을 복용할 시 이 약의 일시적 중단이 필요할 수 있다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).		
변경 허가 사항	변경허가 일자	2025-10-16		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		■ 미국 FDA 허가 (2021.07.09.) - KERENDIA (finerenone) tablets, for oral use ※ 신청 효능효과 반영 (2025.07.11.) ■ 유럽 EMA 허가 (2022.02.16.) - Kerendia 10, 20mg film-coated tablets ■ 영국 허가 (2022.03.07.) - Kerendia 10, 20mg film-coated tablets ■ 일본 PMDA 허가 (2022.03.26.) - Kerendia talbets 10mg/20mg		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	엄숙현 심사원, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 강선경 선임심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (RMP) 정희금 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과학기술관
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

1. 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소 2. 만성 심부전(LVEF ≥40%) 좌심실 박출률(LVEF)이 40% 이상인 만성 심부전 성인 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 긴급 병원 방문 위험성 감소

○ 용법・용량

1. 투여 방법 경구 투여 이 약은 다른 표준요법(안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 또는 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 포함)과 병용하여 투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 물과 함께 복용할 수 있다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조). 이 약은 자몽 또는 자몽 주스와 함께 복용하는 것을 피한다(사용상의 주의사항 ‘4. 일반적 주의’ 및 ‘5. 상호작용’ 항 참조). 정제를 삼키지 못하는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 주스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 2. 용량 2.1 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 투여 시작 혈청 칼륨 수치에 따른 기준

제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자에서 이 약은 혈청 칼륨이 ≤ 4.8 mmol/L일 때, 투여 시작이 권장된다.

4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L일 때, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 첫 4주 내에 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링하면서 이 약의 투여 시작을 고려할 수 있다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).
혈청 칼륨 > 5.0 mmol/L일 때, 이 약의 투여 시작이 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).
혈청 칼륨의 모니터링은 아래 '투여 지속'을 참조한다.

시작용량
이 약의 시작 용량을 결정하기 위해 추정 사구체 여과율(eGFR)을 측정한다.
이 약의 시작 용량은 다음과 같다.
- eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m^{2}인 경우, 1일 1회 20mg
- 25 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m^{2}인 경우, 1일 1회 10mg

eGFR < 25 mL/min/1.73m^{2}인 환자에서 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다.

목표 용량
제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자에서 이 약의 권장 목표 용량은 1일 1회 20mg이다.

1일 최대 복용량
제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자에서 이 약의 최대 일일 용량은 20mg이다.

투여 지속
이 약의 투여를 시작하거나, 재시작하거나 용량 조절을 한지 4주 후 혈청 칼륨 및 eGFR을 재측정한다. 표 1을 참조하여 이 약의 투여 지속 여부 및 용량 조절 여부를 결정한다.
이후, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 주기적 및 필요시 혈청 칼륨을 재측정한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).

표 1: 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자에 대한 이 약 투여 지속 및 용량 조절 여부의 결정

혈청 칼륨 (mmol/L)	용량(4주 후 및 그 이후)
≤4.8	1일 1회 20mg을 유지한다. 1일 1회 10mg을 복용하는 환자의 경우, eGFR 감소가 이전 측정값 대비 <30%이면 1일 1회 20mg으로 증량한다.
4.8<혈청칼륨≤5.5	용량을 유지한다.
>5.5	이 약의 복용을 중단한다. 혈청 칼륨≤5.0mmol/L이 되면, 1일 1회 10mg으로 재시작한다.

2.2 만성 심부전(LVEF ≥40%)
투여 시작
혈청 칼륨 수치에 따른 기준

만성 심부전(LVEF ≥40%) 환자에서 이 약은 혈청 칼륨이 ≤ 5.0 mmol/L일 때, 투여 시작이 권장된다.(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)

혈청 칼륨의 모니터링은 아래 '투여 지속'을 참조한다.

시작용량
이 약의 시작 용량을 결정하기 위해 추정 사구체 여과율(eGFR)을 측정한다.
이 약의 시작 용량은 다음과 같다.
• eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m^{2}인 경우, 1일 1회 20mg
• 25 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m^{2}인 경우, 1일 1회 10mg
eGFR < 25 mL/min/1.73m^{2}인 환자에서 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다.

목표 용량
만성 심부전(LVEF ≥40%) 환자에서 이 약의 권장 목표 용량은 치료시작 시 신장기능(eGFR)에 따른다.(표 2 참조)
·eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m^2 인 경우, 1일 1회 40mg
·25 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m^2 인 경우, 1일 1회 20mg

1일 최대 복용량
만성 심부전(LVEF ≥40%) 환자에서 이 약의 최대 일일 용량은 40mg이다.

투여 지속
이 약의 투여를 시작하거나, 재시작하거나 용량 조절을 한지 4주 후 혈청 칼륨 및 eGFR을 재측정한다. 표 2를 참조하여 이 약의 투여 지속 여부 및 용량 조절 여부를 결정한다.
이후, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 주기적 및 필요시 혈청 칼륨을 재측정한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).

표 2. 만성 심부전(LVEF ≥40%) 환자에 대한 이 약 투여 지속 및 용량 조절 여부의 결정

혈청 칼륨 (mmol/L)	용량(4주 후 및 그 이후)
< 5.0	• 1일 1회 10mg을 복용하는 환자의 경우, 1일 1회 20mg으로 증량한다. • 1일 1회 20mg을 복용하는 환자의 경우, - 치료시작 시 eGFR < 60 mL/min/1.73m^{2}일 경우: 1일 1회 20mg을 유지하고, - 치료시작 시 eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m^{2}일 경우: 1일 1회 40mg으로 증량한다.* • 1일 1회 40mg을 복용하는 환자의 경우, 용량을 유지한다.
5.0 ≤혈청칼륨< 5.5	용량을 유지한다.
5.5 ≤혈청칼륨< 6.0	• 한 단계의 낮은 용량으로 감량한다. • 1일 1회 10mg를 복용하는 환자의 경우, 복용을 중단하고, 혈청 칼륨이 ≤ 5.5 mmol/L 되면, 1일 1회 10mg으로 재시작한다.
≥ 6.0	이 약의 복용을 중단한다. 혈청 칼륨이 < 5.5 mmol/L 되면, 1일 1회 10mg으로 재시작한다.**

*eGFR 감소가 이전 측정값 대비 <30%인 경우
**반복 측정값이 ≥ 5.5 mmol/L인 경우, <5.0mmol/L일 때 1일 1회 10mg으로 재시작한다.

2.3 복용하는 것을 잊은 경우
복용하는 것을 잊은 경우, 발견 즉시 복용하도록 해야 하지만 같은 날인 경우에만 복용한다. 그렇지 않은 경우, 해당 용량은 건너뛰어야 하고 처방된 대로 다음 용량을 복용해야 한다. 누락된 용량을 보충하기 위해서 두배의 용량을 복용해서는 안 된다.

3. 특정 집단에 대한 추가적인 정보
1) 신장애 환자
이 약 투여 시작
25 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m^{2}인 환자에서 이 약의 시작 용량은 1일 1회 10mg이다. '투여 시작'을 참조한다.
eGFR < 25 mL/min/1.73m^{2}인 환자에서는 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

이 약 투여 지속
eGFR ≥ 15 mL/min/1.73m^{2}인 신장애 환자의 경우, 이 약의 투여를 계속하며 혈청 칼륨에 따라 용량을 조절한다. 상향 적정을 결정하기 위해 복용 시작 4주 후 eGFR을 측정한다. 표 1 또는 2 및 '투여 지속'을 참조한다.

말기 신장 질환(eGFR < 15 mL/min/1.73m^2) 으로 진행하는 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여를 중단한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)

2) 간장애 환자
중증의 간장애(Child Pugh C) 환자의 경우, 이 약의 투여를 피한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

경증 또는 중등도 간장애가 있는 환자의 경우, 시작 용량 조절이 필요하지 않다(Child Pugh A 또는 B)(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).

중등도 간장애(Child Pugh B) 환자의 경우, 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조)

3) 병용 약물을 복용하는 환자
이 약을 중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제, 칼륨 보충제, 트리메토프림 또는 트리메토프림-설파메톡사졸과 병용하고 있는 환자의 경우, 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고, 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절하며, 표 1 또는 2에 따라 이 약의 투여를 결정한다. 트리메토프림, 또는 트리메토프림/설파메톡사졸을 복용할 시 이 약의 일시적 중단이 필요할 수 있다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 상호작용' 항 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 강력한 CYP3A4 억제제(예: 이트라코나졸, 케토코나졸, 리토나비르, 넬피나비르, 코비시스타트, 클라리트로마이신, 텔리스로마이신, 네파조돈)인 병용 약물을 복용하는 환자(사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조).
3) 애디슨병이 있는 환자
4) 갈락토오스불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자 (이 약은 유당을 함유하

고 있다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고칼륨혈증 환자 또는 고칼륨혈증 발생 위험이 높은 환자

이 약을 투여받은 환자에서 고칼륨혈증이 관찰되었다.

일부 환자에서 고칼륨혈증이 발생할 위험이 더 높다. 위험인자로는 낮은 eGFR, 높은 혈청 칼륨, 고칼륨혈증 병력이 포함되며, 이러한 환자의 경우 모니터링을 더 자주할 것을 고려해야한다.

혈청 칼륨 > 5.0 mmol/L인 경우, 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다.

모든 환자에서, 이 약의 투여를 시작하거나, 재시작하거나 용량 조절한 시점으로부터 4주 후 혈청 칼륨 및 eGFR을 재 측정한다. 이후, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 주기적으로 그리고 필요에 따라 혈청 칼륨을 재측정한다('용법용량' 항 참조).

① 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병

제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자에서, 4.8 < 혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L인 경우, 환자의 특성 및 혈청 칼륨 수치에 따라 첫 4주 내에 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 하면서 이 약의 투여 시작을 고려할 수 있다('용법용량' 항 참조).

이 약을 투여중인 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자에서 혈청 칼륨 > 5.5 mmol/L인 경우 이 약의 투여를 중단한다. 고칼륨혈증 관리에 대한 관련 가이드라인을 따른다.

혈청 칼륨 ≤ 5.0 mmol/L인 경우 1일 1회 10 mg으로 재시작한다('용법용량' 항 참조).

② 만성 심부전(LVEF≥40%)

이 약을 투여 중인 만성 심부전(LVEF ≥40%) 환자에서, 혈청 칼륨 ≥ 6.0 mmol/L 인 경우 이 약의 투여를 중단하고, 고칼륨혈증 관리에 대한 관련 가이드라인을 따른다. 혈청 칼륨 < 5.5 mmol/L 인 경우, 1일 1회 10mg 으로 재시작한다. 반복적으로 혈청 칼륨 ≥ 5.5 mmol/L 인 경우, 혈청 칼륨 < 5.0 mmol/L 까지 투여를 중단한다('용법용량'항 참조).

2) 신장애 환자
신기능이 감소함에 따라 고칼륨혈증의 위험은 증가한다. 관련 진료지침에 따라 필요 시 신장 기능의 지속적 모니터링이 수행되어야 한다('용법용량' 항 참조).
eGFR < 25 mL/min/1.73 m^2인 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여 시작은 권장되지 않는다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).
말기 신장 질환(eGFR < 15 mL/min/1.73m^2)으로 진행하는 환자에서 임상 경험이 제한적이므로 이 약의 투여를 중단한다('용법용량' 항 참조).
3) 간장애 환자
중증의 간장애(Child Pugh C) 환자는 연구되지 않았다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적 정보' 항 참조). 피네레논 노출의 유의한 증가가 예상되기 때문에, 중증의 간장애가 있는 환자에서 이 약을 사용하는 것을 피한다('용법용량' 항 참조).
피네레논 노출의 증가 때문에, 중등도 간장애(Child Pugh B) 환자에서 추가적으로 혈청 칼륨 모니터링을 고려하고 환자의 특성에 따라 모니터링을 조절한다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 항 참조).
4) 임부, 수유부 및 가임기 여성
동물실험에서 생식 독성을 보였다. 사람에 대한 관련성은 알려지지 않았다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '4) 비임상시험 정보' 항 참조). 이 약은 산모에 대한 이익과 태아에 대한 위험에 대해 주의 깊게 고려하

지 않는 한, 임신 중 사용되어서는 안 된다. 이 약 복용 중 환자가 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다. 이 약 투여 기간 중 가임기 여성은 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약 투여 기간 중 수유를 중단해야 한다.

5) 만성 심부전 환자에서 신기능 악화
이 약은 만성 심부전 환자의 신기능을 악화시킬 수 있다. 입원을 필요로 하는 사건을 포함하여 신기능 악화와 관련된 중증 반응이 드물게 관찰되었다('이상반응항' 참조). 모든 환자에서 이 약 치료 시작 전 또는 용량 조절 시 eGFR을 측정하고 그에 따라 용량을 조절해야 한다('용법용량' 참조). 심부전이 있고 eGFR이 25 ml/min/1.73m2 미만인 환자에서 이 약으로 치료를 시작하는 것은 권장되지 않는다.
심부전 환자에서 이 약의 유지 치료 기간 동안 정기적으로 사구체 여과율을 측정한다(용법용량 항 참조). 임상적으로 유의한 신기능 악화가 발생한 환자에서는 용량 증량을 연기하거나 치료 중단을 고려한다.

3. 이상반응

1) 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자에서 이 약의 안전성은 2개의 제3상 핵심(pivotal) 임상시험(FIDELIO-DKD 및 FIGARO-DKD)에서 평가되었다. FIDELIO-DKD 연구에서 환자 2,818명이 이 약(1일 1회 10mg 또는 20mg)을 투여 받았으며 평균 투여 기간은 2.2년이었다. FIGARO-DKD 연구에서, 환자 3,671명이 이 약(1일 1회 10mg 또는 20mg)을 투여 받았으며, 평균 투여기간은 2.9년이었다.

만성 심부전(LVEF≥40%) 환자에서의 이 약의 안전성은 제 3상 임상시험 (FINEARTS-HF)에서 평가되었다. 이 연구에서 환자 2,993명이 이 약 (1일 1회 10mg, 20mg, 또는 40mg)를 투여 받았으며, 평균 투여 기간은 2.1년이었다.

매우 흔하게 보고된 이상반응은 고칼륨혈증이었다(12.6%). 아래 '3) 고칼륨혈증'을 참조한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

2) 이 약에 대해 보고된 이상반응은 MedDRA 기관계 분류(SOC) 및 빈도별로 아래 표 2에 요약되어 있다.

이상반응은 기관계 분류 이후 다음 원칙에 따라 빈도가 가장 높은 이상반응이 먼저 오도록 순서를 정했다.

매우 흔하게 (≥1/10)
흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)
흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100)
드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000)
매우 드물게 (<1/10,000)

표 3: 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FINEARTS-HF)에서 이 약에 대해 보고된 이상반응

MedDRA 기관계 분류(SOC)	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
대사 및 영양계	고칼륨혈증[1]	저나트륨혈증[2] 고요산혈증[3]	
혈관계		저혈압[4]	
피부 및 피하조직계		소양증	
진단검사		혈중 크레아티닌 증가 사구체 여과율 감소	헤모글로빈 감소

[1] 혈중 칼륨 증가 및 고칼륨혈증 포함
[2] 혈중 나트륨 감소 및 저나트륨혈증 포함
[3] 혈중 요산 증가 및 고요산혈증 포함
[4] 혈압 감소, 확장기 혈압 감소, 확장기 저혈압 및 저혈압 포함

3) 고칼륨혈증

위약에 비해 이 약 투여군에서 치료 첫 달에 평균 혈청 칼륨이 베이스라인보다 0.2 mmol/L 증가한 것이 관찰되었으며, 그 후에는 안정적으로 유지되었다.

① 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD 및 FIGARO-DKD) 통합 분석 결과에서 고칼륨혈증 사건은 이 약 투여군 14.0%, 위약군에서 6.9%로 보고되었다.

중대한 이상반응으로 고칼륨혈증은 이 약 투여군 1.1%, 위약군 0.2%에서 보고되었다. 혈청 칼륨 농도가 >5.5 mmol/L, >6.0 mmol/L로 보고된 환자의 비율은 이 약 투여군에서 각각 16.8%, 3.3%, 위약 투여군에서 각각 7.4%, 1.3%였다.

영구적인 약물 중단으로 이어진 고칼륨혈증은 이 약 투여군 1.7%, 위약군 0.6%였다.

고칼륨혈증으로 인한 입원은 이 약 투여군 0.9%, 위약군 0.2%였다.

② FINEARTS-HF 연구에서 고칼륨혈증은 이 약 투여군 9.7%, 위약군 4.2%에서 보고되었다. 영구적인 약물 중단으로 이어진 고칼륨혈증은 이 약 투여군 0.4%, 위약군 0.2% 였다. 고칼륨혈증으로 인한 입원은 이 약 투여군 0.5%, 위약군 0.2%였다.

모든 연구에서, 고칼륨혈증 사건의 대다수는 경증에서 중등도였고, 이 약을 투여 받은 환자에서 회복되었다.

더 자세한 권장 사항은 '용법용량' 및 '사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항을 참조한다.

4) 저혈압

이 약을 투여받은 환자에서 1개월차에 평균 수축기 혈압(SBP)이 2-4 mmHg 감소했고, 평균 확장기 혈압(DBP)이 1~2mmHg 감소하였으며 이후 안정적으로 유지되었다.

① 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD 및 FIGARO-DKD) 통합 분석 결과에서 저혈압은 이 약 투여군 4.7%, 위약군 3.0%로 보고되었다. 이 약을 투여 받은 3명의 환자(<0.1%)에서 저혈압으로 인해 약물 투여를 영구중단하였다. 저혈압으로 인한 입원은 이 약 투여군과 위약군에서 동일(0.1%)하였다.

② FINEARTS-HF 연구에서 저혈압은 이 약 투여군 7.6%, 위약군 4.7%에서 보고되었다. 3명(0.1%)의 환자에서 저혈압으로 인해 약물 투여를 영구중단 하였다. 저혈압으로 인한 입원은 이 약 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3%였다. 저혈압 관련 사건은 이 약 투여군과 위약군에서 각각 다음과 같이 보고되었다: 실신(2.6% vs 1.8%), 어지러움(6.1% vs 5.0%), 낙상(3.0% vs 2.5%).

모든 연구에서, 저혈압 사건의 대다수는 경증 또는 중등도였으며, 이 약을 투여 받은 환자에서 회복되었다.

5) 고요산혈증

① 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD 및 FIGARO DKD) 통합 분석 결과에서 고요산혈증은 이 약 투여군의 5.1%, 위약군 3.9%에서 보고되었다. 모든 사건은 중대하지 않았고 이 약 투여군에서 영구적인 복용중단으로 이어지지 않았다. 위약군에 비해 이 약 투여군에서 베이스라인 대비 16개월까지 0.3 mg/dL의 평균 혈청 요산 증가가 나타났으며, 이는 시간이 지남에 따라 완화되었다. 통풍 사건은 이 약 투여군 3.1%, 위약군 3.0%에서 보고되었다.

② FINEARTS-HF 연구에서, 고요산혈증은 이 약 투여군에서 2.7%로 보고되었고, 위약군에서 2.4%로 유사하였다. 통풍은 이 약 투여군에서 2.4%로 보고되었고, 위약군에서 2.8%로 유사하였다.

모든 연구에서, 고요산혈증 사건은 중대하지 않았고 이 약 투여군에서 영구적인 복용중단으로 이어지지 않았다.

6) 혈중 크레아티닌 증가/사구체 여과율(GFR; Glomerular filtration rate) 감소를 포함한 신장 기능 악화

이 약을 투여받은 환자는 치료 시작 후 첫 4주 이내에 혈중 크레아티닌(평균 <0.1mg/dL)의 초기 증가와 eGFR(평균 2~3

mL/min/1.73 m²)의 초기 감소를 경험했으며, 이후 변화 정도가 완화되었다. 이러한 변화는 치료 중단 후 가역적이었다.

① 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD 및 FIGARO-DKD) 통합 분석 결과에서 혈중 크레아티닌 증가는 이 약 투여군에서 2.6%, 위약군에서 2.3%에서 보고되었다. 사구체 여과율 감소는 이 약 투여군의 5.4%, 위약군 4.2%에서 보고되었다. 혈중 크레아티닌 증가 사건과 사구체 여과율 감소 사건의 대부분은 경증 또는 중등도로 보고되었으며, 이 약 투여군에서 치료받은 환자에서 해결되었다. 영구적인 복용중단으로 이어진 사건은 이 약 투여군과 위약군에서 동일(0.2%)하였다. 사구체 여과율 감소로 인한 입원은 이 약 투여군과 위약군에서 동일(<0.1%)하였다.

② FINEARTS-HF 연구에서, 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자에서 보고된 이상사례와 대체로 일관되었으나, 신기능 악화 관련 사건은 이 약 투여군(17.7%)에서 위약군(10.9%)보다 더 빈번하게 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 신기능 장애(6.6% vs. 3.9%), 사구체 여과율 감소(5.2% vs. 3.6%), 급성 신 손상(3.7% vs. 2.1%), 신부전(2.6% vs. 1.6%) 및 혈중 크레아티닌 증가(1.2% vs. 0.8%)였다. 이러한 사건의 대부분은 경증에서 중등도로 보고되었다. 영구적인 투여 중단으로 이어진 사건은 이 약 투여군과 위약군에서 동일(0.3%)하였다. 신기능 악화 관련 사건으로 인한 입원은 이 약 투여군에서 2.0%, 위약군에서 1.3%였다.

7) 헤모글로빈 감소

① 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD 및 FIGARO-DKD) 통합 분석 결과에서 이 약 투여군에서 투여 4개월 후에 위약으로 보정한 평균 헤모글로빈 0.15 g/dL, 평균 헤마토크리트 0.5% 감소를 보였다.

헤모글로빈 및 헤마토크리트 변화는 일시적이며, 투여 24개월 후 위약 투여군과 유사한 수치를 보였다. 빈혈은 이 약 투여군(6.5%)에서 위약 투여군(6.1%) 보다 약간 증가되었다. 중대한 이상반응으로 빈혈의 발현율은 낮은 편(두 군 모두 0.5%)이었다. 헤모글로빈 및 헤마토크리트의 변화는 일시적이었으며, 약 24-32개월 후에 위약군에서 관찰된 것과 유사한 수준에 도달했다.

② FINEARTS-HF 연구에서, 빈혈은 이 약 투여군에서 6.4%, 위약군에서 6.2%로 유사한 비율로 보고되었다. 중대한 이상반응으로 빈혈의 발생 빈도 역시 이 약 투여군에서 1.1%, 위약군에서 1.0%로 유사했다.

4. 일반적 주의

1) 병용 약물

혈청 칼륨을 증가시킬 수 있는 병용 약물을 복용함에 따라 고칼륨혈증의 위험은 증가할 수 있다(사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조). 또한, 아래 '2) 피네레논 노출에 영향을 미치는 약물의 병용'을 참조한다.

다음 약물과 이 약의 병용을 피한다.

- 칼륨보존 이뇨제(예: 아밀로라이드, 트라이암테렌)
- 기타 무기질 코르티코이드 수용체 길항제(MRAs)(예: 에플레레논, 에삭세레논, 스피로노락톤, 칸레논)

다음 약물과 병용할 때, 이 약을 주의하여 복용하고, 혈청 칼륨을 모니터링한다.

- 칼륨 보충제
- 트리메토프림, 또는 트리메토프림/설파메톡사졸. 일시적으로 이 약의 사용 중단이 필요할 수 있다.

2) 피네레논 노출에 영향을 미치는 약물의 병용

중등도 및 약한 CYP3A4 억제제

중등도 CYP3A4 억제제(예: 에리트로마이신 및 베라파밀) 및 약한 CYP3A4 억제제(예: 아미오다론 및 플루복사민)와 이 약을 병용하면 피네레논 노출을 높일 것으로 예상된다(사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조). 특히 이 약 또는 CYP3A4 억제제의 투여를 시작하는 동안이나 용량을 변경할 때 혈청 칼륨을 모니터링한다('용법용량' 항 참조).

강력한 및 중등도 CYP3A4 유도제

피네레논 혈장 농도를 현저히 감소시키고, 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상되는 강력한 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 페노바비탈, St. John's Wort(성요한초)) 또는 중등도 CYP3A4 유도제(예: 에파비렌즈)와 이 약을 병용하는 것을 피한다(사용상의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조). CYP3A4를 유도할 가능성이 없거나 약한 대안적 병용 의약품을 선택할 것을 고려한다.

자몽

피네레논의 혈장 농도를 높일 것으로 예상되므로 자몽 또는 자몽 주스의 병용 섭취를 피한다('용법용량' 및 사용상

의 주의사항 '5. 상호작용' 항 참조).

5. 상호작용

1) 피네레논에 영향을 미치는 약물

피네레논은 거의 시토크롬 P450(CYP) 매개 산화 대사(주로 CYP3A4 [90%], CYP2C8 [10%] 일부 기여)에 의해서만 제거된다.
① CYP3A4 억제제
강력한 CYP3A4 억제제
시뮬레이션에 따르면 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸(1일 2회 200mg)과 이 약을 병용할 시 피네레논 AUC (+531%) 및 C_{max} (+137%)가 증가시킨다는 것이 시사된다. 또 다른 강력한 억제제인 클라리트로마이신(1일 2회 500mg)도 피네레논 AUC (+428%) 및 C_{max} (+125%)를 증가시키는 것으로 예측된다. 피네레논 노출의 현저한 증가가 예상되기 때문에, 이트라코나졸, 클라리트로마이신 및 기타 강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸, 리토나비르, 넬피나비르, 코비시스타트, 텔리스로마이신 또는 네파조돈)와 이 약을 병용하는 것은 금기된다(사용상의 주의사항 '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조).
중등도 CYP3A4 억제제
중등도 CYP3A4 억제제인 에리트로마이신(1일 3회 500mg)을 병용하는 것은 피네레논 평균 AUC 및 C_{max}를 각각 248% 및 88% 증가시켰다. 또 다른 중등도 CYP3A4 억제제인 베라파밀(1일 1회 240mg 서방성 정제)은 피네레논 평균 AUC 및 C_{max}를 각각 170% 및 120% 증가시켰다. 혈청 칼륨이 증가할 수 있어 혈청 칼륨 모니터링이 권장된다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).
약한 CYP3A4 억제제
환자에서 이 약을 분석하였을 때, 약한 CYP3A4 억제제인 아미오다론을 사용하면 피네레논 AUC를 21% 증가시키는 것으로 예상되었다. 시뮬레이션에 따르면 또 다른 약한 억제제인 플루복사민(1일 2회 100mg)은 피네레논 AUC (+57%) 및 C_{max} (+38%)를 증가시킨다는 것이 시사된다. 혈청 칼륨이 증가할 수 있어 혈청 칼륨 모니터링이 권장된다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).
자몽
피네레논의 혈장 농도를 높일 수 있기 때문에 자몽 또는 자몽 주스의 병용 섭취는 피해야한다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).
② 강력한 및 중등도 CYP3A4 유도제
시뮬레이션에서는 강력한 CYP3A4유도제인 리팜피신(1일 1회 600mg)이 피네레논의 AUC (-93%) 및 C_{max} (-86%)를 감소시키는 것으로 나타났다. 중등도 CYP3A4유도제인 에파비렌즈(1일 1회 600mg)는 피네레논의 AUC (-81%) 및 C_{max} (-68%)를 감소시킬 것으로 예상된다.
이 약과 리팜피신 및 그 외 강력한 CYP3A4 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 페노바비탈, St. John's Wort(성요한초)) 또는 에파비렌즈 그리고 다른 중등도 CYP3A4과의 병용 사용이 피네레논 혈장 농도를 현저하게 감소시키고 치료적인 효과도 감소하는 결과가 나타날 수 있으므로 피해야 한다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).
③ 임상적으로 관련된 약물간 상호작용의 부족
CYP2C8의 강력한 억제제인 겜피브로질(1일 2회 600mg)을 병용사용이 피네레논 평균 AUC 및 C_{max}를 각 10%, 16%씩 증가시켰다. 이는 임상적으로 관련이 없다.
프로톤 펌프 억제제인 오메프라졸(1일 1회 40mg)의 사전 및 병용 치료는 피네레논의 평균 AUC 및 평균 C_{max}에 영향을 미치지 않았다.
수산화알루미늄과 수산화마그네슘의 제산제(70mVal)의 병용 사용은 피네레논의 평균 AUC에 영향을 미치지 않았으며 평균 C_{max}를 19 %까지 감소시켰다. 이것은 임상적으로 관련이 없다.

2) 피네레논이 다른 약물에 미치는 영향
피네레논은 1일 1회 40mg을 1일 1회 투여 시, 체내에서 CYP3A4 효소의 약한 억제제이다. 피네레논 40 mg을 CYP3A4 프로브 기질 미다졸람 1mg과 반복 병용 투여 시, 미다졸람의 평균 AUC가 31% 증가하였으며, Cmax에는 영향을 미치지 않았다. 피네레논을 1일 1회 40mg 병용할 경우, 치료 범위가 좁은 민감한 CYP3A4 기질의 노출 증가 가능성을 고려해야 한다.

피네레논 1일 1회 20mg 반복투여는 CYP3A4 프로브 기질 미다졸람의 AUC에 영향을 미치지 않았다. 피네레논은 이 용량 수준에서 CYP3A4를 억제하거나 유도하지 않는다.

피네레논은 1일 1회 40mg 투여 시 체내에서 CYP2C8 효소의 약한 억제제이다. 피네레논 40 mg을 CYP2C8 프로브 기질 레파글리니드0.5mg과 반복 병용 투여 시, 레파글리니드의 평균 AUC와 Cmax가 각각 59% 및 30% 증가했다. 피네레논을 1일 1회 40mg 병용할 경우, 치료 범위가 좁은 민감한 CYP2C8 기질의 노출 증가 가능성을 고려해야 한다.

피네레논 20mg의 단일 용량은 CYP2C8 프로브 기질 레파글리니드의 AUC 및 Cmax에도 영향을 미치지 않았다. 이 용량 수준에서 피네레논은 CYP2C8을 억제하지 않는다. 피네레논과 CYP2C9 기질 와파린 사이, 그리고 피네레논과 P-gp 기질 디곡신 사이에 서로 약동학적 상호작용이 없음이 입증되었다.

피네레논을 1일 1회 40mg 반복투여 시, 유방암저항단백질(BCRP) 및 유기음이온 수송 폴리펩타이드(OATP) 기질인 로수바스타틴의 AUC 또는 Cmax에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다.

3) 약동학적 상호작용

① 혈청 칼륨을 증가시키는 약물

혈청 칼륨을 증가시키는 약물을 이 약과 병용할 경우, 고칼륨혈증의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다.

다음 약물과 이 약의 병용을 피한다.
- 칼륨보존 이뇨제 (예: 아밀로라이드, 트라이암테렌)
- 기타 무기질 코르티코이드 수용체 길항제(MRAs)(예: 에플레레논, 에삭세레논, 스피로노락톤, 칸레논)

다음 약물과 병용할 때, 이 약을 주의하여 복용하고, 혈청 칼륨을 모니터링한다.
- 칼륨 보충제
- 트리메토프림, 또는 트리메토프림/설파메톡사졸. 일시적으로 이 약의 사용 중단이 필요할 수 있다.

(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)

② 항고혈압 제제
이 약과 여러 다른 항고혈압제를 병용시 저혈압 위험이 증가한다. 이러한 환자의 경우 혈압을 모니터링 해야한다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여
1) 임부
임부에서 이 약을 투여한 자료는 없다. 동물 시험은 사람에서의 최대 노출을 초과하는 노출 수준에서 배태자발생 독성을 보였다. 출생 전후 발생 독성 시험에서 새끼의 운동 활동이 약간 증가하는 것이 관찰되었는데, 이는 임신 중 노출에 의한 것일 수 있다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '4) 비임상시험 정보' 항 참조).
이 약은 산모에 대한 이익과 태아에 대한 위험에 대해 주의 깊게 고려하지 않는 한, 임신 중 사용되어서는 안 된다.
2) 수유부
피네레논 또는 그 대사체들이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 동물 실험에서 피네레논 및 그 대사체들의 모유를 통한 분비가 확인되었다. 이러한 경로로 노출된 랫드 새끼에서 이상반응을 보였다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '4) 비임상시험 정보' 항 참조). 수유 중인 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 모유 수유 영아에게 이 약의 노출로 인한 잠재적 위험성을 고려하여 치료 중 및 치료 후 1일 간은 수유를 피해야 한다.
3) 생식력
피네레논이 사람의 생식능에 미치는 영향을 평가한 자료는 없다.
피네레논의 동물 실험에서 사람에서의 최대 노출을 초과하는 임상적으로 관련성이 낮은 노출 수준에서 암컷 생식력 손상이 나타났다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 중 '4) 비임상시험 정보' 항 참조).
4) 가임 여성

이 약은 임신 중 투여할 경우 배태자에게 손상이 나타날 수 있다. 이 약 투여 기간 중 가임 여성은 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
8. 고령자에 대한 투여
고령자에서 용량 조절이 필요하지 않다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적 정보'항 참조).
9. 과량투여시의 처치
과량투여가 의심되는 경우 이 약 투여를 즉시 중단한다. 과량투여시 가장 나타날 가능성이 높은 증상은 고칼륨혈증이다. 고칼륨혈증이 발생하는 경우, 표준 치료가 시작되어야 한다. 피네레논은 약 90%가 혈장 단백질에 결합되므로 혈액투석을 통해 효율적으로 제거될 가능성이 낮다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
피네레논은 무기질 코르티코이드 수용체(MR; Mineralocorticoid receptor)의 비스테로이드성 선택적 길항제이며, MR 과잉활성화로 인해 매개되는 염증과 섬유화를 약화시킨다. MR은 신장, 심장 및 혈관에서 발현되며, 여기서 피네레논은 나트륨 저류 및 비대 과정을 방해한다. 피네레논은 MR에 대해 높은 효력과 선택성을 가지고 있으며, 안드로겐, 프로게스테론, 에스트로겐 및 글루코코르티코이드 수용체 관련된 친화력이 없다. 피네레논과 MR의 결합은 특정 수용체-리간드 복합체를 유도하여 전 염증성 및 전 섬유화 매개체의 발현과 관련된 전사 보조활성인자 동원을 차단한다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

피네레논은 경구 투여 후 거의 완전히 흡수된다. 공복 상태에서 이 약 복용 후 0.5~1.25 시간 사이에 최대 혈장 농도(Cmax)가 나타나 흡수가 빠르다. 피네레논의 절대적 생체이용률은 위장관 벽과 간에서 초회 통과 대사로 인해 43.5%이다. 피네레논은 생체외시험(in vitro)에서 유출 수송체 P-gp의 기질이 아니다.

고지방, 고칼로리 음식 섭취는 피네레논 생체이용률(AUC)을 21%까지 증가시키고 Cmax를 19%~23% 감소시켰으며, Cmax에 도달하는 시간을 3.00 시간까지로 연장시키지만, 이것은 임상적으로 관련이 없다 ('용법용량' 항 참조). 따라서, 피네레논은 음식과 함께 또는 음식없이 복용할 수 있다.

② 분포
피네레논의 정상 상태 분포 용적(Vss; Volume of distribution at steady state)는 52.6 L이다. 생체외시험(in vitro)에서 피네레논의 사람 혈장 단백질 결합은 91.7%이며, 혈청 알부민이 주요 결합 단백질이다.
③ 대사 / 생체 내 변화
피네레논 대사의 약 90%는 CYP3A4에 의해 매개되고 10%는 CYP2C8에 의해 매개된다. 디하이드로피리딘 부분이 피리딘(M1a, M1b)으로 산화된 후 메틸기(M2a)가 하이드록시화되고 카르복실기(M3a)가 형성되어 혈장에서 4개의 주요 대사체가 확인되었다. 모든 대사체는 약리학적으로 비활성 상태다.
④ 제거 / 배설
피네레논의 소실 반감기(t1/2)는 약 2~3시간으로 혈장에서 신속하게 제거된다. 투여된 용량의 약 80%는 소변을 통해 배설되었으며, 약 20%는 대변을 통해 배설되었다. 거의 대부분 대사 산물 형태로 배설되었으며, 피네레논 미변화체로 미미하게 배설되었다(사구체 여과로 인해 소변에서 1% 미만, 대변에서 0.2% 미만). 전신 혈액 청소율(systemic blood clearance)이 약 25L/h이다.
⑤ 선형성
피네레논은 시험된 용량범위인 1.25~80mg 단회 투여시 선형 약동학을 나타낸다.

⑥ 특수 환자 집단에 대한 추가정보

신장애 환자

경증 신장애 (60 ≤ CL_{CR} < 90 mL/min)는 피네레논 AUC 및 C_{max}에 영향을 미치지 않았다. 중등도 신장애(30 ≤ CL_{CR} < 60 mL/min) 또는 중증 신장애(CL_{CR} < 30 mL/min) 환자에서 피네레논의 AUC는 정상 신기능(CL_{CR} ≥ 90 mL/min)을 가진 시험대상자와 비교했을 때, 34-36% 증가를 보였다. 중등도 또는 중증의 신장애는 피네레논 C_{max}에 영향을 미치지 않았다('용법용량' 항 참조).
높은 혈장 단백질 결합으로 인해 피네레논은 투석으로 제거되지 않을 것으로 예상된다.

간장애 환자
경증 간장애(Child Pugh A)가 있는 간경변 환자에서 피네레논 노출에 변화가 없었다('용법용량' 항 참조).
건강한 대조군에 비해 중등도 간장애(Child Pugh B)가 있는 간경변 환자에서 피네레논의 평균 AUC는 38% 증가했고, C_{max}는 변화가 없었다('용법용량' 항 참조).
중증의 간장애(Child Pugh C)가 있는 환자에서 자료는 없다('용법용량' 및 사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

고령자
제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 이 약을 투여받은 2,818 명의 환자 중 58%가 65세 이상이고 15%가 75세 이상이었다. 이 환자들과 젊은 환자들 사이에 안전성이나 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

제 3상 임상시험(FIGARO-DKD)에서 이 약을 투여받은 3,671 명의 환자 중 53%가 65세 이상이고 14%가 75세 이상이었다. 이 환자들과 젊은 환자들 사이에 안전성이나 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

FINEARTS-HF 연구에서 이 약을 투여받은 3003명의 환자 중 79%는 65세 이상이었고, 43%는 75세 이상이었다. 이 환자들과 젊은 환자들 간에는 안전성이나 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

제1상 임상시험(N=48)에서 고령자(65세 이상)의 평균 AUC 및 Cmax는 젊은 환자(45세 이하)들보다 각각 34% 및 51% 증가되어 더 높은 피네레논 혈장 농도를 보였다. 집단 약동학 분석에서 연령은 피네레논 AUC 또는 Cmax의 공변량으로 확인되지 않았다.

성별
성별은 피네레논의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
체중
집단 약동학 분석에서 체중이 피네레논 Cmax와 AUC에 대한 공변량으로 확인되었다. 57kg에서 122kg 사이의 시험대상자에 비해, 체중이 57kg 미만인 시험대상자의 Cmax와 AUC는 평균적으로 각각 52%와 30% 더 높은 것으로, 체중이 122kg 초과인 시험대상자는 각각 32%와 20% 더 낮은 것으로 추정되었다.
체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

인종적 차이
환자를 대상으로 한 집단 약동학 분석에서 아시아인과 백인 환자 간의 피네레논 노출에 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

⑦ 약동학/약력학 상관성
소변 알부민-크레아티닌 비율(UACR; urine albumin to creatinine ratio)에 대한 시간 경과에 따른 농도-효과 관계는 높은 노출에서 포화를 나타내는 최대 효과 모델로 특정지어졌다. 모델에서 정상 상태에서 UACR에 대한 최대 약물 효과에 도달하는 예측 시간은 138일이었다. 약동학 반감기는 2-3 시간이었고 약동학 정상 상태는 2일 후에 달성되었으며, 이는 약력학적 반응에 대해 직접적이지 않으며, 지연된 효과를 나타낸다.
⑧ 심장 전기생리학
57명의 건강한 자원자를 대상으로 한 QT 정밀 평가 시험에서, 20mg(치료용량) 또는 80mg(치료용량 보다 높은 용량) 단회 투여 후 피네레논의 QT/QTc 연장 효과가 나타나지 않았으며, 이는 피네레논이 심장 재분극에 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

3) 임상시험 정보

(1) 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병
이 약은 두 개의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험인 FIDELIO-DKD 및 FIGARO-DKD에서 연구되었다. 이러한 연구에서 이 약이 신장 및 심혈관계 결과에 미치는 영향을 이 약 1일 1회 10 mg 또는 20 mg 또는 위약을 투여받은 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 성인 환자를 대상으로 평가했다.

FIDELIO-DKD 연구에서 시험대상자는 스크리닝 시 지속적인 알부민뇨증(>30 mg/g~5,000 mg/g), eGFR이 25~75 ml/min/1.73m^2 및 혈청 칼륨 ≤ 4.8 mmol/L으로 확인된 경우 선정되었으며, 최대 내약 용량의 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEi) 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)를 포함한 표준 치료를 받고 있어야 했다. 좌심실 수축기능이 저하된 증상성 만성 심부전(NYHA[New York Heart Association] class II-IV)으로 진단 받은 환자는 임상시험에서 제외되었다.

임상시험(FIDELIO-DKD) 연구의 1차 평가 변수는 신부전(만성 투석 신장 이식 또는 추정 사구체여과율(eGFR)이 최소 4주 동안 <15 ml/min/1.73m2로 지속적 감소로 정의됨), eGFR의 베이스라인 대비 40% 이상 최소 4주동안 지속적으로 감소, 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수가 최초로 발생하기 까지 걸린 시간이다. 주요 2차 평가 변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색(MI), 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원의 복합 평가변수가 최초로 발생하기까지 걸린 시간이다.

이 연구는 이 약 (N=2,824) 또는 위약(N=2,838)으로 무작위배정 된 5,662명의 환자를 분석했으며, 추적관찰 기간 중간값은 2.6년이었다.

시험 종료 후 환자의 99.7%에 대해 활력 징후(vital status)가 확인되었다. 대상 집단은 백인 63%, 아시아인 25% 및 흑인 5%였다. 등록 당시 평균 연령은 66세였고 환자의 70%가 남성이었다. 베이스라인에서 평균 eGFR은 44.4ml/min/1.73m^{2}였으며, 환자의 55%에서 eGFR < 45 ml/min/1.73m^2, UACR의 중앙값은 853mg/g, 평균 당화혈색소 A1c(HbA1c)는 7.7%였고, 46%는 죽상 동맥 경화성 심혈관 질환 병력이 있고, 30%는 관상 동맥 질환 병력, 8%는 심부전 병력이 있었고, 평균 혈압은 138/76 mmHg였다. 제 2형 당뇨병의 평균 유병 기간은 16.6년이었고, 당뇨병성 망막병증과 당뇨병성 신경병증의 병력은 베이스라인에서 각각 환자의 47%와 26%에서 보고되었다. 베이스라인에서 거의 모든 환자가 ACEi(34%) 또는 ARB(66%)를 사용했으며, 환자의 97%는 한 가지 이상의 당뇨병 약제(인슐린 [64%], 비구아나이드[44%], 글루카곤-유사펩타이드-1[GLP-1] 수용체 작용제[7%], 나트륨-포도당 공동수송체 2[SGLT2] 억제제 [5 %])을 사용했다. 베이스라인에서 가장 많이 복용한 다른 약물은 스타틴(74%)과 칼슘 통로 차단제(63%)였다.

이 약은 Cox 비례 위험 모델 및 로그 순위 검정을 사용한 사건 발생까지의 시간 분석결과 위약에 비해 1차 복합 평가 변수에 대하여 통계적으로 유의하게 위험성을 감소시켰다(HR 0.82, 95% CI 0.73-0.92, p=0.009)(그림1/표4 참조). 치료효과는 신부전으로 진행 및 eGFR의 베이스라인 대비 40% 이상 지속적 감소에 대한 위험성 감소에 주로 기인하였으며, 임상시험 기간 동안 신장 관련 사망은 거의 보고되지 않았다.

또한 이 약은 위약에 비해 주요 2차 복합 평가변수인 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심부전으로 인한 입원의 최초 발생 위험성을 유의하게 감소시켰다(HR 0.86, 95% CI 0.75-0.99, p=0.0344) (그림2 참조). 치료효과는 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적인 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험성 감소에 주로 기인하였다. 사전에 정의된 다른 2차 평가변수는 표 4에 포함되어 있다. 1차 및 주요 2차 평가 변수에 대한 치료 효과는 베이스라인에서의 지역, eGFR, UACR, 수축기 혈압(SBP) 및 HbA1c를 포함한 하위 그룹 전체에서 전반적으로 일관되었다.

FIGARO-DKD 연구는 스크리닝 시 UACR이 ≥30 ㎎/g~<300㎎/g이고 eGFR이 25~90 mL/min/1.73m^{2}이거나 UACR이 ≥300 ㎎/g이고 eGFR이 ≥60mL/min/1.73m^{2}인 제 2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 성인 환자가 포함되었다. 시험대상자는 스크리닝 시점의 혈청 칼륨이 ≤4.8 mmol/L으로 확인된 경우 선정되었으며, 최대 내약 용량의 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEi) 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)를 포함한 표준 치료를 받고 있어야 했다.

FIGARO-DKD 연구의 1차 복합 평가변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색(MI), 비치명적 뇌졸중 또는 심부전으로 인한 입원이 최초 발생할 때까지의 시간이었다. 주요 2차 복합 평가변수에는 신부전, eGFR의 베이스라인 대비 40% 이상 최소 4주동안 지속적으로 감소 또는 신장 관련 사망이 발생할 때까지의 시간이었다.

이 연구에서는 이 약(N=3674) 또는 위약(N=3654)을 투여받도록 무작위로 배정된 7,328명의 시험대상자를 분석했으며, 추적관찰 기간 중앙값은 3.4년이었다. 시험 종료 후 환자의 99.8%에 대해 활력 징후(vital status)을 확인하였다. 대상집단은 백인 72%, 아시아인 20%, 흑인 4%였다. 등록 당시 평균 연령은 64세였고 시험대상자의 69%는 남성이었다. 베이스라인에서 평균 eGFR은 67.8

mL/min/1.73 m^2였으며, 환자의 62%는 eGFR이 ≥ 60 mL/min/1.73 m^2였고, UACR 중앙값은 309 mg/g였으며, 평균 당화혈색소 HbA1c는 7.7%였고, 45%는 죽상 동맥 경화성 심혈관 질환 병력이 있었으며, 8%는 심부전 병력이 있었으며, 평균 혈압은 136/77 mmHg이었다. 베이스라인에서 제2형 당뇨병의 평균 유병기간은 14.5년이었으며, 시험대상자의 31%와 28%에서 각각 당뇨병성 망막병증과 당뇨병성 신경병증의 병력이 보고되었다. 베이스라인에서 거의 모든 시험대상자가 RAS 억제제를 투여받고 있고, 시험대상자의 98%가 한가지 이상의 당뇨병 약제(인슐린[54%], 비구아니드[69%], 글루카곤-유사펩타이드-1[GLP-1] 수용체 작용제[8%], 나트륨-포도당 공동수송체 2[SGLT2] 억제제[8%])을 사용하였다. 베이스라인에서 가장 빈번하게 복용한 다른 약물은 스타틴(71%)이었다.

이 약은 Cox 비례 위험 모델 및 로그 순위 검정을 사용한 사건 발생까지의 시간 분석결과 위약에 비해 1차 복합 평가 변수에 대하여 통계적으로 유의하게 위험성을 감소시켰다(HR 0.87, 95% CI 0.76-0.98, p=0.0254). 아래 그림 3/표 5를 참조한다. 1차 복합 평가변수에 대한 투여 효과는 베이스라인에서 지역, eGFR, UACR, SBP, HbA1c를 포함한 하위군 전체에서 일관되었다. 위약과 비교해 이 약 투여군에서 2차 복합 평가변수인 신부전, eGFR의 40% 이상 지속적 감소 또는 신장 관련 사망의 발생률이 더 낮게 관찰되었으나, 통계적으로 유의하지 않았다(HR 0.87, 95% CI 0.75-1.01, p=0.0635). 아래 그림 4/표 5를 참조한다. 위약과 비교해 이 약 투여군에서 신부전, eGFR의 57% 이상 지속적 감소 또는 신장 관련 사망의 2차 결과의 위험이 더 낮게 관찰되었다(HR 0.77, 95% CI 0.60-0.99).
신장 2차 복합 평가변수에 대한 치료 효과는 베이스라인에서의 eGFR 하위 그룹에서 일관되었지만, UACR < 300 mg/g인 환자의 하위 그룹의 경우 위험비(HR)는 1.16 (95% CI 0.91-1.47)이었고, UACR ≥ 300 mg/g인 환자의 하위 그룹의 경우 위험비(HR)는 0.74 (95% CI 0.61-0.89)였다.
사전 지정된 2차 평가변수인 사건 발생까지의 시간은 표 4에 포함되어 있다.

표 4: 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 1차 및 2차 복합 사건(및 개별 구성요소) 발생까지의 시간 분석

	제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자					
	이 약* 1일 1회 10 또는 20 mg N=2824		위약* N= 2838		치료 효과 이 약 / 위약	
1차 및 2차 사건까지의 시간 평가변수:	n (%)	사건 발생률 (100 pt-yr)	n (%)	사건 발생률 (100 pt-yr)	위험비 (95% CI)	p-값
신부전, eGFR의 40% 이상 지속적인 감소 또는 신장 관련 사망의 1차 복합 평가 변수	498 (17.6%)	7.53	600 (21.1%)	9.09	0.82 [0.73; 0.92]	0.0009
신부전	205 (7.3%)	2.96	235 (8.3%)	3.39	0.86 [0.71; 1.04]	-
eGFR의 40% 이상 지속적인 감소	473 (16.7%)	7.15	577 (20.3%)	8.74	0.81 [0.71; 0.91]	-
신장 관련 사망	2 (<0.1%)	-	2 (<0.1%)	-	-	-
심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원의 2차 복합 평가 변수	366 (13.0%)	5.11	420 (14.8%)	5.93	0.86 [0.75; 0.99]	0.0344
심혈관계 질환으로 인한 사망	128 (4.5%)	1.70	150 (5.3%)	1.99	0.86 [0.68; 1.09]	-
비치명적 심근경색	70 (2.5%)	0.94	87 (3.1%)	1.18	0.80 [0.58; 1.09]	-
비치명적 뇌졸중	90 (3.2%)	1.22	87 (3.1%)	1.18	1.03 [0.77; 1.38]	-
심부전으로 인한 입원	138 (4.9%)	1.88	162 (5.7%)	2.22	0.85 [0.68; 1.07]	-
모든 원인에 의한 사망	219 (7.8%)	2.91	244 (8.6%)	3.24	0.90 [0.75; 1.08]	0.2348**
모든 원인에 의한 입원	1259 (44.6%)	22.59	1321 (46.5%)	23.91	0.95 [0.88; 1.02]	-
신부전, eGFR의 57% 이상 지속적인 감소 또는 신장관련 사망	248 (8.8%)	3.60	326 (11.5%)	4.74	0.75 [0.64; 0.89]	-

* 최대 내약용량의 ACEi 또는 ARB에 추가하여 투여
** 유의하지 않음

그림 1: 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 신부전, 베이스라인 대비 eGFR의 40% 이상 지속적인 감소 또는 신장 관련 사망이 최초 발생할 때까지의 시간

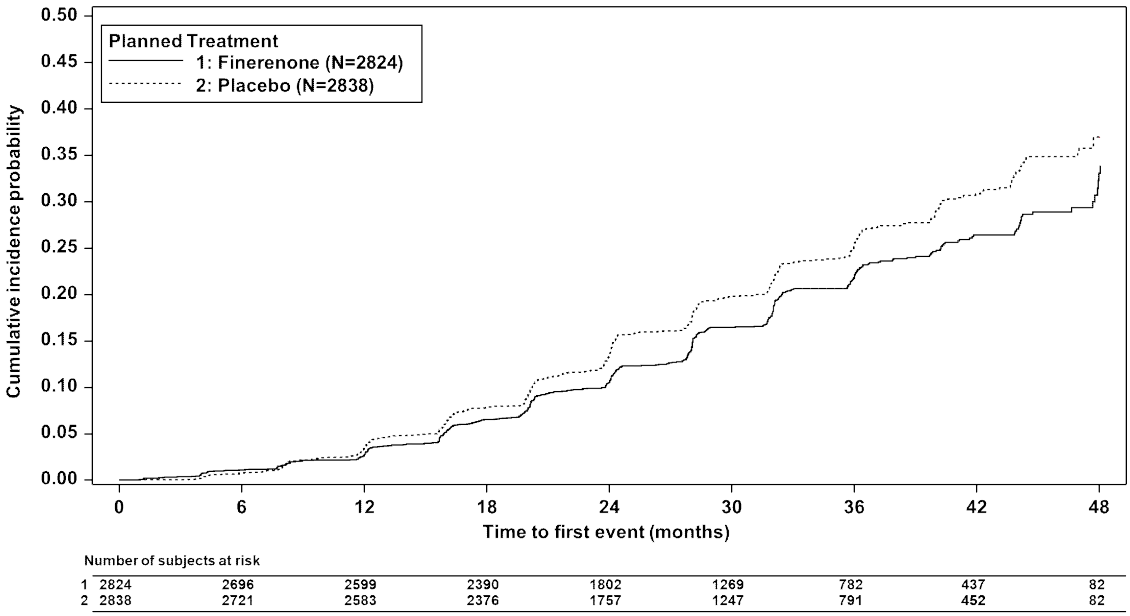


그림 2: 제3상 임상시험(FIDELIO-DKD)에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원이 최초 발생할 때까지의 시간

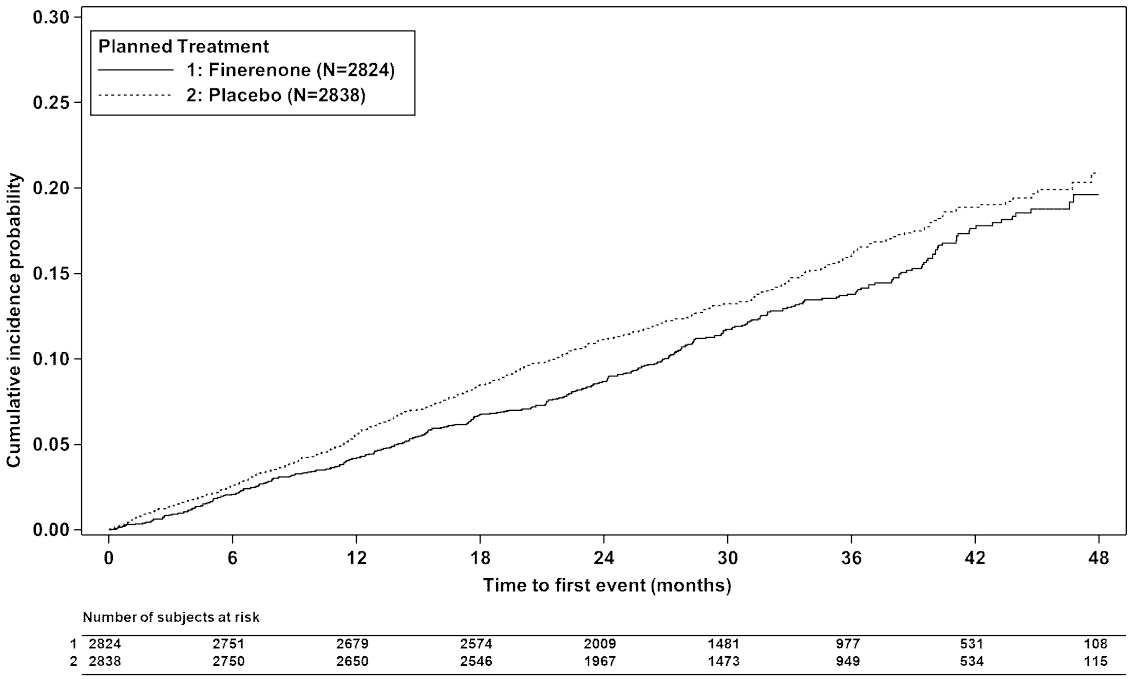


표 5. 제 3상 임상시험(FIGARO-DKD)에서 1차 및 2차 복합사건(및 개별 구성요소) 발생까지의 시간 분석

	제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 환자					
	이 약* 1일 1회 10 또는 20 mg N=3674		위약* N=3654		치료 효과 이 약 / 위약	
1차 및 2차 사건까지의 시간 평가변수:	n (%)	사건 발생률 (100 pt-yr)	n (%)	사건 발생률 (100 pt-yr)	위험비 (95% CI)	p-값
심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸	457 (12.4%)	3.88	518 (14.2%)	4.46	0.87 [0.76; 0.98]	0.0254

중 또는 심부전으로 인한 입원의 1차 복합 평가변수						
심혈관계 질환으로 인한 사망	193 (5.3%)	1.56	214 (5.9%)	1.75	0.89 [0.73; 1.08]	-
비치명적 심근경색	103 (2.8%)	0.85	101 (2.8%)	0.84	1.00 [0.76; 1.32]	-
비치명적 뇌졸중	108 (2.9%)	0.89	111 (3.0%)	0.93	0.97 [0.74; 1.26]	-
심부전으로 인한 입원	117 (3.2%)	0.97	163 (4.5%)	1.36	0.71 [0.56; 0.90]	-
신부전, eGFR의 40% 이상 지속적인 감소 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수	350 (9.5%)	3.17	395 (10.8%)	3.59	0.87 [0.75; 1.01]	0.0635**
신부전	46 (1.3%)	0.40	62 (1.7%)	0.55	0.72 [0.49; 1.05]	
eGFR의 40% 이상 지속적인 감소	338 (9.2%)	3.06	385 (10.5%)	3.50	0.86 [0.74; < 1.00]	
신장 관련 사망	0	-	2 (<0.1%	-	-	
모든 원인에 의한 입원	1569 (42.7%)	16.94	1599 (43.8%)	17.54	0.97 [0.90; 1.04]	
모든 원인에 의한 사망	332 (9.0%)	2.69	370 (10.1%)	3.03	0.89 [0.77; 1.03]	
신부전, eGFR의 57% 이상 지속적인 감소 또는 신장 관련 사망의 복합 평가변수	108 (2.9%)	0.95	139 (3.8%)	1.23	0.77 [0.60; 0.99]	

* 최대 내약용량의 ACEi 또는 ARB에 추가하여 투여
** 유의하지 않음

그림 3: 제3상 임상시험(FIGARO-DKD)에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 또는 심부전으로 인한 입원이 최초 발생할 때까지의 시간

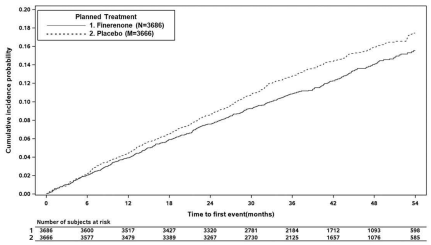
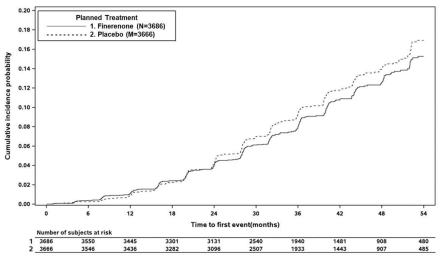


그림 4: 제3상 임상시험(FIGARO-DKD)에서 신부전, 베이스라인으로부터 eGFR의 40% 이상 지속적인 감소 또는 신장 관련 사망이 최초 발생할 때까지의 시간



(2) 만성 심부전 (LVEF ≥ 40%)

이 약은 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 제3상 임상시험인 FINEARTS-HF에서 연구되었다. 이 약이 심혈관계 결과에 미치는 영향을 이 약 1일 1회 10mg, 20mg 또는 40mg 또는 위약을 투여받은 성인 만성 심부전 환자를 대상으로 평가했다.

FINEARTS-HF에서는 뉴욕심장협회(New York Heart Association, NYHA) II-IV등급으로 심부전을 진단받고, 주로 심부전으로 내원 또는 입원했으며, 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF) ≥40%으로 문서화된 시험대상자가 시험 참여에 적합했다. 또한, 시험대상자들은 스크리닝 및 무작위배정 시점에 eGFR ≥ 25mL/min/1.73m^2 및 혈청 칼륨 ≤5.0mmol/L이었으며, 이뇨제를 포함한 배경 요법(background therapy)을 받고 있어야 했다.

1차 평가변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원 및 심부전 관련 긴급 병원 방문을 포함한 전체 심부전 사건(최초 및 재발)의 복합 평가변수였다. 주요 2차 평가변수는 전체 심부전 사건(최초 및 재발), 심부전 증상, 빈도 및 중증도를 정량화한 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) 설문지의 총 증상 점수(Total Symptom Score, TSS)의 베이스라인 대비 6개월, 9개월, 12개월 시점의 변화, NYHA 등급의 베이스라인 대비 12개월 시점에서 개선, 복합 신장 평가변수(최소 4주 이상 베이스라인 대비 eGFR의 50% 이상 지속적 감소 또는 eGFR <15ml/min/1.73m2로 지속적 감소 또는 투석 시작 또는 신장 이식)의 최초 발생, 모든 원인으로 인한 사망까지의 시간이었다.

이 임상시험에서는 이 약(N=3003) 또는 위약(N=2998)을 투여받도록 무작위로 배정된 6001명의 시험대상자를 분석했으며, 추적관찰 기간 중앙값은 2.7년이었다. 임상시험에는 지난 3개월 동안 심부전 사건을 겪은 시험대상자 3247명(54%)이 포함되었으며, 이 중 1219명(20%)은 입원 중 또는 퇴원 후 7일 이내에 무작위로 배정되었다. 24개월 시점에 이 약으로 치료받은 시험대상자의 35%가 1일 1회 40mg, 32%가 1일 1회 20mg, 12%가 1일 1회 10mg로 치료받았고, 1%는 일시적 치료 중단 상태였다. 치료 중 어느 시점에라도 시험대상자의 약 80%가 목표 용량에 도달했다. 임상시험 종료 통지 후, 99.7%의 시험대상자에 대해 활력 징후가 확인되었다. 임상시험 모집단은 백인 79%, 아시아인 17%, 흑인 1.5%였다. 등록 시점 평균 연령은 72세였고 시험대상자의 46%는 여성이었다. 베이스라인에서 평균 LVEF는 53%(시험대상자 64%의 LVEF가 ≥50%)였고, 시험대상자 69% 및 30%가 각각 NYHA II 및 III등급이었다. 평균 혈압은 129/75mmHg, 평균 체질량 지수(BMI)는 30 kg/m2였다. NT-proBNP 중앙값은 1041pg/mL, 평균 eGFR은 62mL/min/1.73m^2(시험대상자 48%의 eGFR이 <60mL/min/1.73m^2), 소변 알부민-크레아티닌 비율(UACR; urinary albumin-to-creatinine ratio) 중앙값은 18mg/g이었다. 시험대상자의 38%에서 심방세동이 있었고, 41%에서는 당뇨병이 있었다. 대부분의 시험대상자가 루프 이뇨제(87%), 안지오텐신 전환 효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi) 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)(79%), 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제(ARNI)(9%)를 복용하고 있었고, 14%는 나트륨-포도당 동시수송체 2(SGLT2) 억제제를 복용하고 있었다.

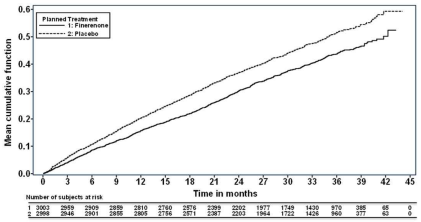
이 약은 위약과 비교해 1차 복합 평가변수의 위험을 유의하게 감소시켜 위약 대비 우월성을 보였다(RR 0.84, 95% CI 0.74-0.95, p=0.0072). 아래 표 6 및 그림5을 참조한다. 사례 곡선이 첫 번째 달부터 분리되어 시험 기간 전체에 걸쳐 계속해서 분기되는 것으로 초기에 효과가 관찰되었다. 아래 그림 6을 참조한다. 이 약은 전체 심부전 사건(RR 0.82, 95% CI 0.71-0.94, p=0.0062) 및6개월, 9개월, 12개월 시점의 KCCQ-TSS(증상 빈도와 증상 부담의 개선 지표)의 베이스라인 대비 변화(조정된 평균 1.56, 95% CI 0.79-2.34, p<0.0001)의 2차 평가변수에서도 위약 대비 우월성을 보였다. 위약 대비 이 약의 수치적 유익성은 모든 원인으로 인한 사망까지의 시간으로도 입증되었지만, 이 평가변수는 통계적 유의성에 도달하지 못했다(HR 0.93, 95% CI 0.83-1.06). 사전 지정된 2차 유효성 평가변수는 표 6에 포함되어 있다. 1차 및 주요 2차 평가변수에 대한 치료 효과는 성별, LVEF, NYHA 등급, eGFR, 최근 심부전 사건 이후 경과 시간, SGLT2 억제제 요법, 당뇨병 상태를 포함한 모든 사전 지정된 하위군 전체에 걸쳐 일관되었다.

표 6. 제 3상 임상시험(FINEARTS-HF)에서 1차 및 2차 복합 사건(및 개별 구성요소) 발생까지의 시간 분석

	LVEF ≥40% 심부전 환자					
	이 약 1일 1회 10, 20 또는 40 mg N=3003		위약 N=2998		치료 효과 이 약 / 위약	
1차 및 2차 사건까지의 시간 평가변수:	[총 사건] n (%) {최소제곱법}	사건 발생률 (100 pt-yr)	[총 사건] n (%) {최소제곱법}	사건 발생률 (100 pt-yr)	비율 또는 차이 [95% CI]	p-값
1차 복합 평가 변수: 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총 심부전 사건	[1083] 624 (20.8%)	14.88	[1283] 719 (24.0%)	17.70	RR 0.84 [0.74; 0.95]	0.0072
총 심부전 사건*	[842] 479 (16.0%)	11.57	[1024] 573 (19.1%)	14.12	RR 0.82 [0.71; 0.94]	0.0062
심혈관계 질환으로 인한 사망	242 (8.1%)	3.33	260 (8.7%)	3.59	HR 0.93 [0.78; 1.11]	-

*총 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 또는 심부전으로 인한 긴급 병원 방문)은 사전 지정된 2차 평가변수였음

그림 5. 제 3상 임상시험(FINEARTS-HF)에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 총 심부전 사건의 1차 복합 평가변수



4) 비임상시험 정보

① 반복투여 독성시험

독성시험에서 피네레논은 약리작용에 따른 이차 반응으로 부신에서 수분-전해질 균형 손상이 나타났다.

26주 랫드 실험에서 피네레논은 전해질에 약간의 변화와 부신에 경미하거나 중등도의 변화를 일으켰다. 이러한 결과는 약리기전과 관련이 있다. 40mg 용량에 대해 사람에서의 $AUC_{unbound}$의 약 7배에 해당하는 노출과 20mg 용량에 대해 사람에서의 $AUC_{unbound}$의 약 17배에 해당하는 노출에서 이상반응(체중 감소)이 나타났다. 무독성용량을 기준으로 사람에서의 안전역은 최소 2배이다.

4주간 및 13주간 실험에서 랫드는 신장에서 경미한 퇴행성 변화와 방광의 경미한 변화를 보였으며, 만성연구에서는 이러한 변화가 재현되지 않았다. 일반적인 독성 징후가 있는 고용량에서 암컷 생식기의 위축성 변화를 일으켰으며, 40mg 용량에 대해서 사람에서의 $AUC_{unbound}$의 약 9배에 해당하는 노출과 20mg 용량에 사람에서의 $AUC_{unbound}$의 약 21배에 해당하는 노출에서 나타나 이러한 영향은 임상적 관련성이 거의 없다.

개를 대상으로 한 만성 연구에서, 피네레논은 부신에 경미한 변화를 유발하였으며, 이는 작용 기전과 관련된 것으로 간주된다. 또한, 전립선의 무게와 크기 감소는 40mg 용량의 경우 최대 인체 치료 노출의 4배 및 20mg 용량의 경우 최대 인체 치료 노출의 10배의 AUCunbound에서 시작하는 것으로 나타났다. 해당 소견이 관찰되지 않은 용량(0.5 mg/kg)에서의 안전역은 40mg에서 약 0.8배, 20mg에서 2배였다. 최대 인체 노출의 24배 또는 60배에 해당하는 고용량에서 수컷 생식관에 추가적인 발견이 없었다.

② 배아독성 / 최기형성

랫드를 대상으로 한 배아-태아 독성 실험에서 피네레논은 사람에서의 $AUC_{unbound}$의 최소 7배에 해당하는 10 mg/kg/day의 모체 독성 용량에서 태아 체중 감소 및 골화 지연을 포함한 태반 무게 감소 및 태아 독성 징후를 초래했다. 30 mg/kg/day에서 내장 및 골격 변이(경미한 부종, 짧은 탯줄, 경미한 천문 비대)의 발생률이 증가하였으며, 한 태아는 희귀 기형(중복 대동맥활)을 포함한 복잡한 기형을 보였으며, 이는 40 mg 용량의 경우 사람에서의 $AUC_{unbound}$의 약 10배, 20mg 용량의 경우 사람에서의 $AUC_{unbound}$의 약 25배였다. 어떠한 결과도 나타나지 않은 용량(랫드의 경우 3mg/kg, 토끼의 경우 2.5mg/kg)은 40mg 용량에 대해 랫드에서 4배, 토끼에서 5배의 안전역을 제공하고, 20mg 용량에 대해서는 랫드에서 10배, 토끼에서 13배의 안전역을 제공한다. 따라서 랫드에서 발견된 결과는 태아 유해성에 대한 우려를 증가시키지 않는다(사용상의 주의사항 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

출생 전후 발달 독성 시험에서 임신과 수유 중인 랫드를 노출시켰을 때, 40mg 또는 20mg 용량은 사람에서 예상되는 $AUC_{unbound}$의 각각 약 2 또는 4배에서 새끼 사망률 증가 및 다른 바람직하지 않은 영향(새끼 체중 감소, 귓바퀴 풀림 지연)이 관찰되었다. 또한, 새끼에서 약간 증가된 운동 활동을 보였지만, 다른 신경행동 변화는 없었다. 소견이 관찰되지 않는 용량은 20mg 용량의 $AUC_{unbound}$에 대해 약 2배의 안전역을 제공했으며, 40mg에 대해서는 약 0.7배의 안전역을 제공한다.

새끼의 운동 활동 증가는 태아에 대한 잠재적인 위험을 나타낼 수 있다. 또한 새끼에서의 소견으로 인해 수유중인 유아의 위험을 배제할 수 없다(사용상의 주의사항 '2. 다음환자에는 신중히 투여할 것' 및 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

③ 생식독성

수컷의 생식력은 이 약의 영향을 받지 않았다(사용상 주의사항 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

피네레논은 40mg 용량의 경우 사람에서의 $AUC_{unbound}$의 약 9배에서 그리고 20mg 용량에 대해 사람의 $AUC_{unbound}$의 약 21배에서 암컷 생식력 감소(황체(corpora lutea) 및 착상 부위 수 감소) 뿐만 아니라 초기 배아 독성 징후(착상 후 손실 증가 및 생존 가능한 태아 수 감소)를 유발했다. 또한, 40mg 용량의 경우 사람에서의 AUCunbound의 약 7배에서 그리고 20mg 용량의 경우 사람에서의 AUCunbound의 약 17배에서 난소의 중량이 감소된 것이 발견되었다. 40mg 용량에 대해 사람에서의 AUCunbound의 약 4배에서 그리고 20mg 용량에 대해 사람에서의 AUCunbound의 10배에서 암컷 생식력과 초기 배아 발달에 미치는 영향은 발견되지 않았다. (사용상의 주의사항 '6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

④ 유전독성 및 발암성

피네레논은 생체외시험(in vitro) 복귀 돌연변이 시험(Ames), 염색체 이상시험 또는 체내 소핵시험결과 유전독성이 없었다.

2년 발암성 시험에서 피네레논은 암컷 마우스 뿐만 아니라 수컷 및 암컷 랫드에서 발암 가능성을 나타내지 않았다. 수컷 마우스에서 피네레논은 사람에서의 AUCunbound의 10배에서 26배에 해당하는 노출에서 라이디히세포(Leydig cell) 선종이 증가되었다. 40mg 용량의 경우 사람에서의 AUCunbound의 7배에 해당하는 노출과 20mg 용량의 경우 대해 사람에서의 AUCunbound의 17배에 해당하는 노출에서 종양을 유발하지 않았다. 이러한 종양 발생에 대한 설치류의 알려진 민감도와 치료 용량 보다 높은 용량에서 약리학적 기전 및 안전역을 고려할 때, 수컷 마우스에서 라이디히세포 종양의 증가는 임상적으로 관련이 없다.

⑤ 안전성 약리

신경, 호흡 및 심혈관 기능을 평가한 안전성 약리 시험을 통한 유일한 발견은 사람 치료 농도의 약 3-6배의 유리 혈장 농도에서 개의 PQ 간격이 약간 단축된 것이다.

1.3 허가조건

○ **(재심사)**

1.「약사법」 제32조 및「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상 의약품임
- 재심사기간 : 2022.05.10. ~ 2028.05.09.(6년)
- 재심사신청기간: 2028.05.10. ~ 2028.08.09.(3개월 이내)

2.「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.

4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

○ **(시판 후 임상시험)** 관련 조항 및 해당 사유

* '의약품의 품목허가·신고·심사·규정' 제7조(심사자료의 요건) 제6호, 제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등) 제1항, 제58조(신속심사 등) 제1항

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 <붙임 2 참조>

* ‘의약품의 품목허가·신고·심사·규정’ 제7조의2, [별표6의2]

○ **(기타)** 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목 변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.3.24.	2025.3.24.	2025.3.24.
보완요청일자	2025.6.13.(1차) 2025.8.26.(2차)	2025.6.10.(1차) 2025.8.26.(2차)	2025.6.12.(1차) 2025.8.26.(2차)
보완접수일자	2025.8.12.(1차) 2025.9.5.(2차)	2025.8.12.(1차) 2025.9.5.(2차)	2025.8.12.(1차) 2025.9.5.(2차)
최종처리일자	2025.10.16.	2025.10.16.	2025.10.16.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 제2형 당뇨가 있는 만성 신장병 치료제로 허가된 의약품 '케렌디아정 10mg, 20mg(피네레논)'의 새로운 효능효과(LVEF ≥40%인 심부전 환자에서의 심혈관계 질환 위험성 감소) 추가를 위한 허가 변경건임
- 변경 신청을 위해 임상시험성적에 관한 자료로 4건[식이영향, BE, DDI, 치료적확증임상시험 각 1편)를 제출하였고, 신청 적응증에 대한 피네레논의 효과를 뒷받침하기 위한 제3상 임상시험은 FINEARTS-HF(시험번호 20103)임
  - 약리작용에 관한 자료와 관련하여, 최초 허가시 제출된 약리작용 자료 및 심부전 환자에서의 2상 임상시험자료를 근거로 추가 자료 제출은 불필요하다고 사료됨
  - 피네레논 40mg의 식이영향 및 공복에서 피네레논 20mg과 40mg의 용량 비례성을 평가하기 위한 임상시험(시험번호 21081)에서, 건강한 대상자에서 피네레논 40mg은 공복 대비 식후 AUC는 동등성 범위내였으나, Cmax는 77.18%였고, Tmax가 0.75시간에서 3시간으로 연장되었음. 공복에서 피네레논 20mg과 40mg 사이에서의 노출은 용량 비례성이 있었음
  - 피네레논 20mg 2정과 40mg 1정의 생물학적동등성을 평가한 임상시험(시험번호 22292)에서, 건강한 대상자에서 공복 시 피네레논 40mg 1정은 20mg 2정과 AUC 및 Cmax가 동등성 범위 내였음
  - 피네레논 40mg 반복 투여 시, 레파글리니딘(0.5mg, 단회투여) 또는 미다졸람(1mg, 단회투여)과 병용 투여 시 약물상호작용을 평가한 임상시험(시험번호 22285)에서, 건강한 대상자에서 피네레논은 레파글리니딘(CYP2C8 기질)의 AUC0-t 및 Cmax를 각각 1.61배, 1.30배 증가시키고, 미다졸람(CYP3A4 기질)의 AUC0-t 및 Cmax를 각각 1.31배, 1.15배 증가시켰음
  - 핵심 임상시험인 FINEARTS-HF(시험번호 20103)은 NYHA class II~IV이고 LVEF ≥ 40%인 심부전 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 위험성 감소에 대한 피네레논의 효과를 위약과 비교한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험임

    1) 유효성

    · 1차 유효성 평가변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 복합 평가변수가 발생한 비율이었음. 피네레논은 위약과 비교하여 RR 0.84 [(95% CI 0.74; 0.95), p=0.0072]을 보였고 통계적으로 유의하였음. 이는 구성요소 중, 심부전 사건으로 인한 총 입원 사건(심부전에 의한 입원 또는 심부전에 의한 긴급 병원 방문) 감소에 의해 기여됨

    · 순차적 검정을 통해 이차 유효성 평가변수는 총 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문의 최초 및 재발 사건)이 위약 대비 피네레논에서 유의하게 감소[RR 0.82, 95C CI (0.71; 0.94), p=0.0062]하였음

    2) 안전성

    · NYHA class II~IV이고, LVEF ≥40%인 심부전 환자에서 피네레논의 안전성은 제2형 당뇨가 있는 만성 신장병 환자를 대상으로 한 2건의 제3상 핵심임상시험(FIGARO-DKD 및 FIDELIO-DKD; FIDELITY(두 핵심임상시험의 통합 분석 결과))과 통합분석함

    · 심부전 환자에서의 TEAE 발생률은 치료군간 비슷했고(피네레논 84.0%, 위약 82.3%), FIDELITY 시험과 발생률이 유사했음. 시험약 치료의 영구 중단으로 이어진 TEAE는 위약 대비 피네레논에서 높았지만(3.2% 대 2.8%), 치료 중단으로 이어진 중대한 TEAE 발생률은 치료군간 유사했음(1.2% 대 1.2%).

    · 가장 흔한 TEAE 중에서 피네레논에서 위약 대비 더 높은 빈도의 >1% 차이는 COVID-19(11.6% 대 11.8%),

고칼륨혈증(8.8% 대 3.8%)와 저혈압(7.3% 대 4.5%)에서 관찰되었음. 두 시험 대상자간 고칼륨혈증 발생 빈도는 FIDELITY 임상시험(12.0% 대 5.9%)에서 더 높았고, 저혈압 발생 빈도는 FINEARTS-HF 임상시험에서 더 높았음

· FIDELITY 임상시험 대비 FINEARTS-HF 임상시험에서 저혈압 관련 사건(어지러움 6.1% vs 5.0%, 실신 2.6% vs 1.8%, 낙상 3.0% vs 2.5% 포함)과 신장 기능 악화 관련 사건(신기능 장애, 사구체 여과율 감소, 급성 신 손상, 신부전, 혈중 크레아티닌 증가)이 위약군 대비 피네레논군에서 발생 빈도가 더 높아 허가사항에 반영함 [신장 기능 악화 관련 사건: 17.7% vs 10.9%]

- 신청 효능효과의 적정성: 1차 유효성 평가변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 복합 평가변수가 발생한 비율이었음. 피네레논은 위약과 비교하여 RR 0.84 [(95% CI 0.74; 0.95), p=0.0072]을 보였고 통계적으로 유의하게 위험성이 감소됨. 일차 평가변수의 구성 요소 중 CV 사망은 통계적으로 유의하지 않으나 피네레논군에서 수치적으로 나은 개선을 보였음. 단, 임상시험에서의 선정 기준에 따라 적응증은 '만성 심부전(LVEF ≥40%)'으로 시정함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 케렌디아정 10mg, 20mg(피네레논(미분화))
- 약리작용 기전: 새로운 선택성 비스테로이드 미네랄코이티코이드 수용체 길항제
  - 스테로이드 호르몬, 알도스테론과 코티솔은 심장, 신장 및 혈관에서 광범위하게 발현되는 MR의 천연 리간드임. MR의 과다활성은 전염증성 및 전섬유화 효과의 매개를 통해 그리고 나트륨 유지와 내피세포 기능장애를 통해 CKD, HF 및 고혈압에서 발견되는 장기 손상에 기여함.
  - 피네레논은 MR 과잉활성화로 인해 매개되는 염증과 섬유증을 강하게 약화시킴. MR은 신장, 심장 및 혈관에서 발현되며, 여기서 피네레논은 나트륨 저류 및 비대 과정을 방해함. 피네레논은 비스테로이드 구조와 부피가 큰 결합 상태로 인해 MR에 대해 높은 효력과 선택성을 가지고 있음. 피네레논은 안드로겐, 프로게스테론, 에스트로겐 및 글루코코르티코이드 수용체 관련된 친화력이 없으므로 성 호르몬 관련 이상반응 (예: 여성형유방)을 유발하지 않음. 이 약과 MR의 결합은 염증촉진 및 섬유화 촉진 매개체의 발현과 관련된 전사보조활성인자의 동원을 차단하는 특정 수용체 리간드 복합체를 유도함
- 신청 효능효과: 좌심실 박출률(LVEF)이 40% 이상인 심부전 성인 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 긴급 병원 방문 위험성 감소
- 신청 용법용량: 시작 용량은 eGFR을 바탕으로 10mg 또는 20mg, 치료 중 용량은 eGFR 및 혈중 칼륨 농도에 따라 조절함. 일일 최대 복용량은 40mg임

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목(케레디아정 10mg, 20mg)은 제2형 당뇨가 있는 만성 신장병 성인 환자에서 eGFR의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소 효능에 대해 2022.05.10. 신약 허가된 품목임

  * 재심사대상, 2022.05.10. ~ 2028.05.09.(6년)

- 심부전 적응증 추가와 관련하여, CHF 악화 및 감소된 박출률, 그리고 T2D 및/또는 CKD가 있는 대상자에서 실시된 제2상 임상시험(ARTS-HF, 시험번호 14564)에서 피네레논은 에플레레논 대비 NT-proBNP 변화량이 비열등했고, 탐색적으로 심혈관계 관련 복합평가변수의 HR이 10~20mg에서 애플레레논 대비 개선되었음. 제출된 3상 핵심임상(FINEARTS-HF)에서 배경 요법을 받고있는 LVEF≥40%인 심부전 환자에서 복합 CV 평가변수의 발생률 감소에 있어 위약 대비 피네레논의 우월성을 평가함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 심부전은 단일 병리학적 진단이 아니라 징후(예: 경정맥압 상승, 폐 수포 및 말초 부종)를 동반할 수 있는 주요 증상(예: 호흡곤란, 발목 종창 및 피로)으로 구성된 임상 증후군임. 이는 심장의 구조적 및 기능적 이상으로 인해 상승된 심장 내압 및 안정 시 및 운동 중 심박출량이 부적절하기 때문임
- 심부전의 징후와 증상이 있는 환자는 좌심실 박출률(LVEF)에 따라 아래와 같이 분류됨

심부전의 분류(심부전 진료지침, 2022년, 대한심부전학회)				
Type of HF		박출률 감소 심부전 (HFrEF)	박출률 경도 감소 심부전 (HFmrEF)	박출률 보존 심부전 (HFpEF)
진단 기준	1	증상±징후*	증상±징후*	증상±징후*
	2	LVEF ≤ 40%	LVEF 41-49%	LVEF ≥ 50%
	3	-	-	나트륨이뇨펩타이드 상승 또는 좌심실 이완기 장애/좌심실 충만압 상승에 합당한 심장의 기능적 혹은 구조적 이상의 객관적 증거
*징후는 심부전의 초기 단계(특히 박출률 보존 심부전), 또는 최적의 치료를 받는 경우 동반되지 않거나 비특이적일 수 있음				

- LVEF>40%인 심부전은 빈번한 입원 기간과 높은 사망률을 특징으로 하는 흔하고 중대하며 진행성인 질환임. 증상(예: 피로, 호흡곤란, 체액 저류)은 중증이며 쇠약하게 하며 환자의 삶의 질에 주요한 영향을 미치고, 호흡곤란과 같은 심부전의 증상은 발현에 필요한 활동의 정도에 따라 중증도를 나누게 됨(NYHA functional class). 심부전은 반복적인 입원과 사망률의 위험이 높고 흔하고 중대한 의료 질환임

심부전의 증상과 징후(심부전 진료지침, 2022년, 대한심부전학회)			
증상		징후	
전형적	비전형적	특이적	비특이적
호흡곤란 기좌호흡 발작성 야간 호흡곤란 운동 능력저하 피로감 운동 후 회복지연 발목 부종	야간 기침 천명 체중 증가(>2 kg/주) 체중 감소 포만감 식욕저하 착날 우울 두근거림 실신	경정맥압 상승 간 경정맥 확장 제3심음 심첨박동 전위 심잡음	말초부종 폐비빔소림(pulmonary crepitations) 폐기저부 타진시 둔탁음 빈맥 불규직한 맥박 빈호흡(>16회/분) 간비대 복수 전신쇠약

NYHA functional class	
I	신체 활동에 제한이 없음. 일상 활동에서 증상이 없음
II	신체 활동에 약간의 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동에는 증상이 있음
III	신체 활동에 심한 제한이 있음. 안정 시에는 증상이 없으나, 일상 활동보다 낮은 활동 시에도 증상이 있음
IV	안정 시에도 증상이 있으며, 신체 활동으로 증상이 심해짐

- 전 세계적으로 6,400만명으로 추정되는 사람들이 심부전에 의해 영향을 받고 있으며, 알려진 심부전의 유병률은 전체 성인 인구의 약 1%~2%임. LVEF >40%인 심부전 환자는 모든 심부전 사건의 약 절반을 차지함. 서방국가의 모든 입원 중, 1%~4%는 심부전에 의한 것이며, 미국 및 유럽에서 연간 백만건 이상의 입원이 발생함. LVEF>40%인 심부전으로 인한 입원 후 재입원은 흔하며 첫 해에 28%~45%이고, LVEF>40%인 심부전은 사망률과 상당히 관련이 있음. 1년 및 5년의 사망률은 각 35% 및 76%로 추정되고, 지난 20년 동안 높은 수준에서 안정적으로 유지됨
- 박출률 경도 감소 심부전 환자만을 대상으로 한 전향적인 무작위 임상연구는 진행된 바 없고, 박출률 보존 심부전 환자에 대한 연구의 하위 분석을 통해 일부 근거를 추정할 수 있음. 박출률 경도 감소 및 박출률 보존 심부전 환자의 치료를 위해서는 기본적으로 모든 유형의 심부전에서 이뇨제는 울혈의 증상 및 징후를 조절하기 위해 사용되고(Class I), SGLT2 억제제(다파글리플로진, 엠파글리플로진)는 당뇨병 유무와 관계없이 HF로 인한 입원 또는 CV 사망 위험을 줄이기 위해 사용을 권고하고 있음(Class I). 안지오텐신수용체-네프릴리신 억제제(ARNI), 안지오텐신수용체차단제(ARB), 안지오텐신전환효소억제제(ACEI), MRA는 HF로 인한 입원 또는 CV 사망 위험을 줄이기 위해(Class IIa). 베타차단제는 사망 위험을 줄이기 위해 사용을 권고하고 있음(Class IIa)

(Ref. 2023 Focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; European Heart Journal, 2022 심부전 진료지침)

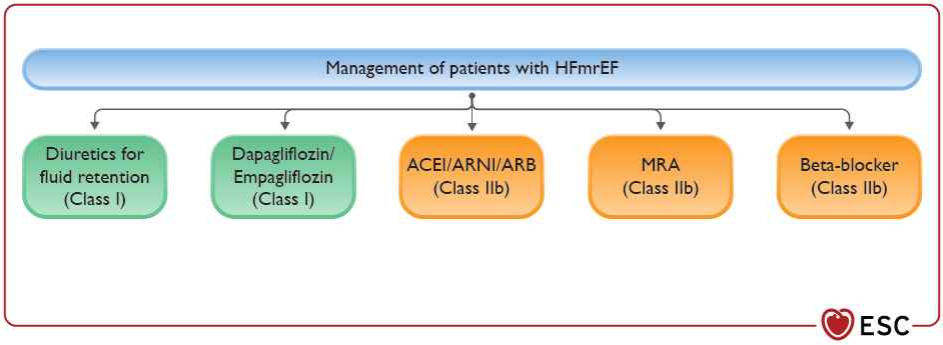


Figure 1 Management of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

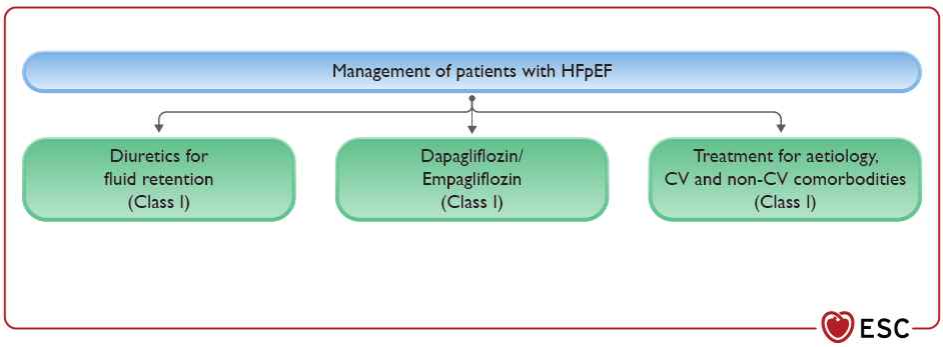


Figure 2 Management of patients with heart failure with preserved ejection fraction. CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 고칼륨혈증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인현황(임상승인번호 12462)

연번	접수번호 승인일	임상시험 제목
1	20130081528 2013-06-13	[14564] *※ 허가신청시 결과보고서 제출* 좌심실 수축기 기능부전을 동반한 만성 심부전 악화로 응급 내원하였으며 만성 신질환을 동반하거나 하지 않은 제2형 당뇨병 또는 중등도 만성 신질환을 단독으로 가진 시험대상자에서 에플러레논(Eplerenone) 대비 BAY 94-8862의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 이중 더미(double-dummy), 다기관 임상시험 (2b상, 총 455명, 국내 30명)
2	20130081657 2013-06-17	[16243] *※ 허가신청시 결과보고서 제출* 제2형 당뇨병 및 당뇨병성 신장 질환으로 임상 진단된 시험대상자에서 BAY 94-8862의 다양한 경구 용량의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험 (2b상, 총 600명, 국내 24명)
3	20150147160 2015-09-30	[17530] FIGARO-DKD *※ 허가변경(접수번호 20240042931(2024.03.04.)) 시 결과보고서 제출* ***※ 금번 수정본(일본 사이트 제외) 재제출*** 제2형 당뇨병과 당뇨병성 신장질환을 임상 진단받은 대상자에서 finerenone을 표준치료에 추가하였

		을 때 **심혈관계 이환율 및 사망률의 감소**에 대한 유효성과 안전성을 조사하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관, 사건기반 3상 임상시험 (3상, 총 6400명, 국내 100명) **1차 평가변수: CV 사망 또는 비치명적 CV 사건(심근경색, 뇌졸중 또는 심부전으로 인한 입원)의 복합 평가변수의 최초 발생까지의 시간*
4	20150147159 2015-09-30	[16244] FIDELIO-DKD *※ 허가신청시 결과보고서 제출* ***※ 금번 수정본(일본 사이트 제외) 재제출*** 제2형 당뇨병과 당뇨병성 신장질환을 임상 진단받은 대상자에서 finerenone을 표준치료에 추가하였을 때 신장질환의 진행에 대한 유효성과 안전성을 조사하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관, 사건기반 3상 임상시험 (3상, 총 4800명, 국내 100명) **1차 평가변수: 신부전 발생, 4주 동안 eGFR 40%이상 감소, 신장성 사망의 복합 평가변수의 최초 발생까지의 시간*
5	20200072606 2020-05-14	[20103] FINEARTS-HF ***※금번 허가 변경신청시 결과보고서 제출*** 심부전(NYHA II-IV) 및 좌심실 박출률이 40% 이상(LVEF ≥40%)인 대상자의 이환율 및 사망율에 대한 Finerenone의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험 (3상, 총 5500명, 국내 73명) **1차 평가변수: CV 사망 및 총(최초 및 재발) HF 사건(HHF 또는 HF로 인한 응급 방문)의 복합변수*
6	20200090865 2020-06-10	[21311] *※결과보고서 미제출* 당뇨 망막병증 진행 지연에 대한 피네레논의 효과를 조사하기 위해 바이엘이 의뢰한 2건의 제3상 임상시험인 FIDELIO 및 FIGARO에 등록된 대상자의 정기적인 안과 검사에 대한 관찰 연구 (2a상, 총 400명, 국내 10명)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 기 제출된 독성자료의 NOAEL에서의 노출도와 심부전 환자에서의 노출도 비교

Table 9–1: Overview on systemic exposure at steady state in pivotal repeat-dose toxicity studies and multiples of exposure compared to the human exposure

Daily dose	Sex	Total exposure				Unbound exposure			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0\text{-}24)_u$	
[mg/kg/day]		[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
13-week toxicity study in mice									
1	M	16200	43	202000	121	12	0.4	156	1.1
3	*M*	*43800*	*116*	*519000*	*312*	*34*	*1.1*	*400*	*2.9*
10	M	99400	262	1070000	643	77	2.4	824	5.9
0.75	F	13500	36	217000	130	10	0.3	167	1.2
2.5	F	40200	106	632000	380	31	1.0	487	3.5
7.5	*F*	*103000*	*272*	*1510000*	*907*	*79*	*2.5*	*1163*	*8.4*
4-week toxicity study in rats									
3	*M*	*18975*	*50*	*315146*	*189*	*9*	*0.3*	*147*	*1.1*
10	M	57398	151	993599	597	27	0.8	462	3.3
30	M	116639	308	1842506	1107	54	1.7	857	6.2
3	*F*	*59273*	*156*	*1190202*	*715*	*28*	*0.9*	*553*	*4.0*
10	F	104374	275	2060230	1238	49	1.5	958	6.9
30	F	135460	357	2524171	1517	63	2.0	1174	8.5
13-week toxicity study in rats									
3	M	25813	68	419184	252	12	0.4	195	1.4
10	*M*	*80808*	*213*	*1375110*	*826*	*38*	*1.2*	*639*	*4.6*
30	M	115355	304	1821813	1095	54	1.7	847	6.1
3	*F*	*57285*	*151*	*1211627*	*728*	*27*	*0.8*	*563*	*4.1*
10	F	123245	325	2211234	1329	57	1.8	1028	7.4
30	F	155810	411	2680696	1611	72	2.3	1247	9.0
26-week toxicity study in rats									
1.5	M	7610	20	118000	71	4	0.1	55	0.4
5	*M*	*42500*	*112*	*704000*	*423*	*20*	*0.6*	*327*	*2.4*
15	M	107000	282	1980000	1190	50	1.6	921	6.6
0.5	F	17000	45	349000	210	8	0.3	162	1.2
1.5	*F*	*46500*	*123*	*992000*	*596*	*22*	*0.7*	*461*	*3.3*
5	F	101000	266	1990000	1196	47	1.5	925	6.7
4-week toxicity study in dogs (males and females pooled)									
1.5		1265	3	3868	2	69	2.2	212	1.5
5		*4637*	*12*	*19108*	*11*	*255*	*8.1*	*1049*	*7.6*
15		22144	58	164713	99	1216	38.5	9043	65.2
13-week toxicity study in dogs (males and females pooled)									
1		1100	3	4562	3	60	1.9	250	1.8
3		3409	9	17591	11	187	5.9	966	7.0
10		*15847*	*42*	*87738*	*53*	*870*	*27.6*	*4817*	*34.8*
39-week toxicity study in dogs (males and females pooled)									
0.5[b]		*560*	*1.5*	*2110*	*1.3*	*31*	*1.0*	*116*	*0.8*
1.5		2180	5.8	9910	6.0	120	3.8	544	3.9
5		8350	22.0	59600	35.8	458	14.5	3272	23.6
Human exposure[a]									
40 mg OD		379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure derived from population pharmacokinetics analysis of Phase 3 HF (median values)

[b] NOAEL based on findings in males, females tolerated the high dose without adverse effects

Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, mouse: 0.077%, rat: 0.047%, dog: 5.49%

Dose levels representing NOAEL in italics, dose underlined;

MoE: multiples of exposure (when compared to human plasma levels at MRHD);

AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0\text{-}24)_u$: unbound AUC between 0 and 24 hours;

C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,u}$: unbound C_{max};

NOAEL: no observed adverse effect level; M: male; F: female

Table 9–2: Systemic exposure at steady state in carcinogenicity studies and multiples of exposure compared to the human exposure

Daily dose	Sex	Total exposure				Unbound exposure			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[mg/kg/day]		[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
104-week carcinogenicity study in mice									
1	M	13500	36	177000	106	10	0.3	136	1.0
3	M	34100	90	519000	312	26	0.8	400	2.9
10	*M*	*97700*	*258*	*1190000*	*715*	*75*	*2.4*	*916*	*6.6*
30	M	135000	356	1830000	1100	104	3.3	1409	10.2
0.75	F	12500	33	190000	114	10	0.3	146	1.1
2.5	F	34800	92	661000	397	27	0.8	509	3.7
7.5	*F*	*87700*	*231*	*1380000*	*829*	*68*	*2.1*	*1063*	*7.7*
104-week carcinogenicity study in rats									
2	M	17400	46	314000	189	8	0.3	146	1.1
6	M	64700	171	1030000	619	30	1.0	479	3.5
20	*M*	*143000*	*377*	*2490000*	*1496*	*66*	*2.1*	*1158*	*8.4*
1	F	29500	78	599000	360	14	0.4	279	2.0
3	F	94700	250	1840000	1106	44	1.4	856	6.2
10	*F*	*163000*	*430*	*3340000*	*2007*	*76*	*2.4*	*1553*	*11.2*
Human exposure[a]									
40 mg OD		379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure based on population pharmacokinetics analysis of Phase 3 HF (median values)
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, mouse: 0.077%, rat: 0.047%
Dose levels representing NOAEL for tumorigenic effects in italics, dose underlined,
MoE: multiples of exposure (when compared to human plasma levels at MRHD);
AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0-24)_u$: unbound AUC between 0 and 24 hours;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,u}$: unbound C_{max};
NOAEL: no observed adverse effect level; M: male; F: female

Table 9–3: Systemic exposures of finerenone in reproductive and developmental toxicity studies and multiples of exposure compared to exposures in patients

Daily dose	Sex	Total exposure				Unbound exposure			
		C_{max}		AUC(0-24)		$C_{max,u}$		$AUC(0-24)_u$	
[mg/kg/day]		[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE	[µg/L]	MoE	[µg·h/L]	MoE
4-week study in rats (also considered relevant for fertility study)									
3	M	18975	50	315146	189	9	0.3	147	1.1
10	M	57398	151	993599	597	27	0.8	462	3.3
30	*M*	*116639*	*308*	*1842506*	*1107*	*54*	*1.7*	*857*	*6.2*
3	*F*	*59273*	*156*	*1190202*	*715*	*28*	*0.9*	*553*	*4.0*
10	F	104374	275	2060230	1238	49	1.5	958	6.9
30	F	135460	357	2524171	1527	63	2.0	1174	8.5
Developmental study in rats									
3	*F*	*59200*	*156*	*1220000*	*733*	*28*	*0.9*	*567*	*4.1*
10	F	113000	298	2200000	1322	53	1.7	1023	7.4
30	F	153000	404	2990000	1797	71	2.3	1390	10.0
Developmental study in rabbits									
0.25	F	4730	12	60500	36	9	0.3	111	0.8
0.75	F	9370	25	145000	87	17	0.5	265	1.9
2.5	*F*	*28900*	*76*	*395000*	*237*	*53*	*1.7*	*723*	*5.2*
Pre- and postnatal study in rats									
1	*F*	*11700*	*31*	*214000*	*129*	*5*	*0.2*	*100*	*0.7*
3	F	29500	78	498000	299	14	0.4	232	1.7
10	F	85900	227	1510000	907	40	1.3	702	5.1
Human exposure[a]									
40 mg OD		379		1664		31.6		138.6	

[a] Exposure based on population pharmacokinetics analysis of Phase 3 HF(median values)
Fraction unbound (f_u): human: 8.33%, rat: 0.047%, rabbit: 0.18%
Dose levels representing NOAEL in italics, dose underlined,
MoE: multiples of exposure (when compared to human plasma levels at the MRHD);
AUC(0-24): AUC between 0 and 24 hours; $AUC(0-24)_u$: unbound AUC between 0 and 24 hours;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,u}$: unbound C_{max};
NOAEL: no observed adverse effect level; M: male; F: female

5. 약리작용에 관한 자료

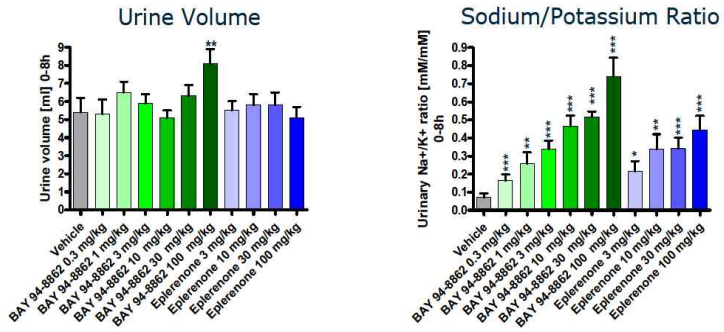
- 추가적인 약리작용에 대한 자료 제출은 불필요함

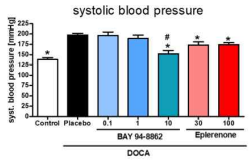
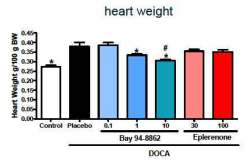
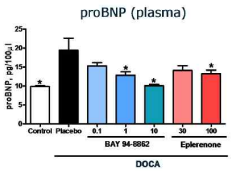
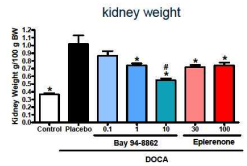
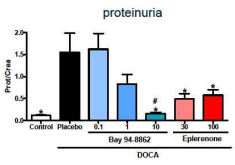
  - 최초 허가시, 약리작용 자료, 안전성 약리 자료 제출됨

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

<최초 허가 검토서 발췌>

<table>
<tr><th>Study type</th><th>시험계</th><th></th><th>study #</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">In vitro</td></tr>
<tr><td>BAY 94-8862의 약리학적 시험관내 특성</td><td>In vitro cell-based human steroid hormone receptor (GR, AR, PR, ER) and human, rat and dog MR assays</td><td>-</td><td>PH-35689</td><td>-human MR IC50 17 nM
-다른 human steroid hormone receptor IC50 10.000 nM 이상
<table>
<tr><th>In vitro (nM)</th><th>Spironolactone</th><th>Eplerenone</th><th>Finerenone</th></tr>
<tr><td>Mineralocorticoid receptor(MR) IC50</td><td>28</td><td>990</td><td>17</td></tr>
<tr><td>Glucocorticoid receptor(GR) IC50</td><td>2.430</td><td>≥21.000</td><td>≥10.000</td></tr>
<tr><td>Androgen receptor(AR) IC50</td><td>160</td><td>≥22.000</td><td>≥10.000</td></tr>
<tr><td>Progesterone receptor IC50/EC50</td><td>1.500</td><td>≥31.000</td><td>≥10.000</td></tr>
<tr><td>Oestrogen receptor(ER) α IC50</td><td>5.970</td><td>≥30.000</td><td>≥10.000</td></tr>
<tr><td>Oestrogen receptor(ER) β IC50</td><td>4.940</td><td>≥30.000</td><td>≥10.000</td></tr>
<tr><td colspan="4">EC50, conc. of ligand required to achieve 50% activation of the receptor;
IC50, conc. of antagonist required to inhibit 50% activation of receptor</td></tr>
</table>
-다른 human steroid hormone receptor에 agonist 활성 없음</td></tr>
<tr><td>BAY 94-8862의 주요 사람 혈장 대사물의 6가지 atropisomers의 약리학적 시험관내 특성</td><td>In vitro cell-based human MR assay</td><td>-</td><td>PH-36933</td><td>-사람 MR에서 BAY 94-8862의 세가지 주요 사람 혈장 대사체의 이성질체에 대해 9μM까지 약리학적 활성 없음</td></tr>
<tr><td colspan="5">In vivo</td></tr>
<tr><td>급성 이뇨효과</td><td>In vivo acute diuresis model (rat)</td><td>BAY 94-8862: 0.3~100 에플레논 경구투여</td><td>PH-35690</td><td>-소변량에 대해 용량에 의존하는 효과 나타나지 않음. 요중 나트륨 나트륨/칼륨 비율 증가
-최소 유효 용량 0.3 mg/kg에서 나트륨 배출의 용량 의존 증가 확인 (에플레레논 대비 3-10배 효과)
Figure 2–6: Head-to-head comparison of finerenone and eplerenone in the acute rat-diuresis model
Mean ± SEM; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005

</td></tr>
<tr><td>항미네랄코르티코이드 효과</td><td>In vivo Astonin H challenge model (dog)</td><td>BAY 94-8862 1~10mg/kg
스피로놀락톤 0.3 mg/kg 대조군</td><td>PH-35702</td><td>-BAY 94-8862은 10 mg/kg부터 및 스피로노락톤 요중 Na+/K+ 비율 증가 확인</td></tr>
</table>

고혈압으로 유도된 심장 및 신장의 말초장기 손상의 예방	In vivo DOCA-salt model (rat)	BAY 94-8862 : 0.1, 1, 10 에플레레논: 30, 100 대조군	PH-35687	-BAY 94-8862 10 mg/kg 및 에플레레논의 혈압 감소 -1,10mg/kg 용량의 BAY 94-8862로 심장 무게 대 체중 비 및 신장 무게 대 체중 비 감소 -BAY 94-8862로 수축기 및 확장기 기능 개선 -BAY 94-8862로 인해 조직학적으로 매우 미미한 심근 및 혈관 변화 관찰 -BAY 94-8862로 pro-BNP 및 PAI-1 감소 확인 Figure 2-7: Effects of finerenone and eplerenone on systolic blood pressure in the DOCA/salt rat model after 10 weeks of treatment. Mean ± SEM; *p<0.05 vs. placebo; #p<0.05 vs. eplerenone  Figure 2-8: The heart weight-to-body weight ratio of treated animals after 11 weeks. BW = body weight. Mean ± SEM; *p<0.05 vs. placebo; #p<0.05 vs. eplerenone  Figure 2-9: ProBNP levels in plasma of treated animals after 10 weeks in the rat-DOCA as detected by a radioimmunoassay using ^{125}I-BNP. Mean ± SEM; *p<0.05 vs placebo  Figure 2-10: The kidney-weight to body-weight ratio of treated animals after 11 weeks. Mean ± SEM; *p<0.05 vs placebo; # p<0.05 vs eplerenone  Figure 2-11: Urinary protein/creatinine values of treated animals after 10 weeks. Mean ± SEM; *p<0.05 vs. placebo; #p<0.05 vs. eplerenone  ⇒심장과 신장비대, 단백뇨, 염증과 전섬유화표지자의 신장 유전자 발현 및 혈장 pro-BNP에 대하여 용량 의존적 감소
심근경색 이후 심부전에서의 효과	In vivo Chronic myocardial infarction model (rat) (left anterior descending coronary artery 결찰)	BAY 94-8862 : 0.1, 0.3, 1 에플레레논: 100 에날라프릴: 10 대조군	PH-35686	-8주의 치료 기간 후 1 mg/kg 피네레논군에서 위약 대비 수축성(dp/dtmax) 및 이완성(dp/dtmin) 향상이 관찰되었지만, 에플레레논군에서는 그렇지 않았음 -좌심실 확장기말 압력(LVEDP)과 이완 시간(tau) 모두 1 mg/kg 피네레논에서 개선되는 경향을 보였음(p=0.06). -피네레논은 1 mg/kg에서 혈장 pro-BNP 농도를 유의하게 감소시킴 ⇒BAY 94-8862 1 mg/kg 에서 혈역학 기능의 개선 및 pro-BNP 감소
생존, 말초장기 손상의 예방	In vivo Stroke-prone spontaneous hypertensive model (rat)	BAY 94-8862: 10 에플레레논30 스피로놀락톤 30 대조군	PH-35688	-스피로놀락톤 및 에플레레논에 비해 BAY 94-8862로 인한 생존 개선 확인 -BAY 94-8862 투여시 뇨단백/크레아티닌 비율 감소, 뇨중 OPN protein 농도, renal OPN mRNA 발현 유의하게 감소함 스피로놀락톤 및 에플레레논 30mg/kg에서은 뇨단백 또는 OPN 농도 감소시키지 않음 -조직병리결과 BAY 94-8862 투여시 심장(혈관병증, 국소 심근퇴행 및 섬유증) 및 신장(세뇨관 퇴행, 신장 지방 조직위축)에서 말초장기 보호를 보여줌. 스피로놀락톤과 에플레레논은 중간정도(moderate)의 보호효과를 나타냄

5.2.1.2. Primary pharmacodynamics in vivo

<최초 허가 검토서 발췌>

- 피네레논은 의식이 있는 랫드에게 0.3 mg/kg을 투여한 급성 시험에서 나트륨이뇨를 유의하게 유도했다. 이 화합물은 경쟁 약물 에플레레논보다 효력이 3-10배 더 높은 것으로 나타났다. 피네레논은 건강한 의식이 있는 개에게 경구 투여 후 요중 Na+/K+ 비율을 증가시켰고 10 μg/kg부터 통계적으로 유의했다. 알도스테론과 칼륨의 혈장 농도는 단기간 약물 투여의 영향을 받지 않았다.
- 피네레논은 DOCA 염 랫드 모델에서 심장신장 말초장기 손상으로부터 현저한 보호를 나타냈다. 피네레논은 수축기 혈압과 혈장 proBNP를 용량에 의존해서 감소시켰다. 나트륨이뇨를 나타내는 등가용량을 직접 비교했을 때 피네레논은 에플레레논보다 신장 비대와 단백뇨를 더 효율적으로 줄였다. 또한 여러 전염증 및 전섬유화 생체표지자 유전자의 신장 발현의 감소 효능은 나트륨이뇨를 나타내는 각 등가 용량에서 피네레논이 에플레레논보다 더 높았다. 피네레논 투여는 사구체, 요세관 및 신장 혈관 손상으로부터 용량에 의존해서 보호했다. DOCA 염 투여 동물의 심장과 신장에 대한 조직병리학적 분석은 이 전임상 모델에서 피네레논의 명확한 말초장기 보호 활성을 보여주었다. 스테로이드 MRA 에플레레논은 이 모델에서 말초장기 보호를 입증하기 위해서 더 높은 용량이 필요했다.
- 피네레논은 랫드 만성 심근경색증(cMI) 모델에서 심부전 발생으로부터의 보호를 나타냈다. 혈역학적 기능이 1 mg/kg에서 향상되었다. 추가로, cMI 모델에서 피네레논에 의해 여러 질병 관련 생체표지자가 감소하는 것으로 발견되었다.
- 스테로이드 MR 길항제 스피로놀락톤과 에플레레논 그리고 비스테로이드성 길항제 피네레논의 활성을 뇌졸중 유발 자발성 고혈압 랫드(SHRSP) 모델을 사용한 만성 시험에서 비교했다. 피네레논은 이 전임상 동물 모델에서 이환과 사망으로부터의 보호를 나타냈다. 조직병리학적 조사는 이 모델에서 근세포 퇴행의 분명한 보호를 보여주었다. 게다가, 피네레논은 SHRSP 모델에서 강력한 신장 보호 효과를 가졌다.
- 압력 과부하 유도 심부전의 마우스 모델에서, 피네레논 투여는 에플레레논과 비교해 더 현저한 심근 비대 예방을 나타냈다. 피네레논의 이러한 심장 보호와 더불어 피네레논 또는 에플레레논을 투여한 동물의 심장에서 심장 유전자 발현 패턴의 차이가 발견되었다.
- 또한 피네레논과 에플레레논을 심장 섬유증의 마우스 모델에서 비교했다. 이소프로테레놀 유도 심장 섬유증 및 대식세포 침입은 피네레논에 의해 효력있게 차단되었지만, 에플레레논은 유의한 영향을 미치지 않았다. 피네레논의 항섬유증 작용은 생체내 심장 조직에서 그리고 시험관내 분리 심근세포에서 전섬유화 심장 테나신-X(TNX) 발현의 유의한 억제를 동반한 반면, 에플레레논은 생체내에서 그리고 시험관내에서 매우 높은 농도에서만 TNX 유전자 발현을 바꾸지 못했다.
- 피네레논은 Zucker 당뇨병 랫드 모델에서 대사 증후군과 관련된 확장기 심장 기능장애와 신장병증을 반대했다.
- 피네레논은 설치류의 신장 기능과 구조에서 허혈/재관류(I/R) 유도의 만성 및 진행성 악화를 예방했고, 마우스와 랫드 만성 신장 질환(CKD) 모델에서 크레아티닌과 요소의 증가로부터 보호했다. 요세관 병변(요세관 확장, 원주 및 세포 분리) 및 단백뇨가 피네레논 투여 동물에서 유의하게 감소했다. 피네레논을 투여한 랫드는 신장 손상 분자-1(KIM-1) 및 리포칼린 관련 호중구 젤라틴분해효소(NGAL)의 발현이 유의하게 더 적었고, Sirius Red 염색으로 증명된 것처럼 요세관간질 섬유증이 더 적었다.
- 마지막으로, 피네레논은 알부민뇨와 내피세포 기능장애를 자발적으로 발생시키는 유전적 CKD 모델에서 알부민뇨를 >40% 줄였고 수축기 혈압(SBP)을 유의하게 낮추었다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

<최초 허가 검토서 발췌>

시험항목	세부 항목	종 (성별/군 수)	투여량 (mg/kg)	투여 방법	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	운동활성 (open field test)	랫드(Wistar) (M, n=6)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음	O	PH-35845
	행동변화 (modified Irwin test)	랫드(Wistar) (M, n=6)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음	O	
	체온	랫드(Wistar) (M, n=6)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음 ※ mean Cmax,u 투여후 0.5-5hr 5.0, 18.6, 44μg/L	O	
	항경련/경련유발 (pentylenetetrazole 역치검사)	랫드(Wistar) (M, n=7)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음	O	PH-35773
	항경련/경련유발 (pentylenetetrazole 역치검사)	랫드(Wistar) (M, n=7-8)	0,30, 60,100 mg/kg Isoniazid s.c 120mg/kg	Oral (gavage)	영향없음 ※ mean Cmax,u 투여후 ~5hr 53.6, 79, 76.1μg/L	X	PH-36046
	운동협조성 (Rotarod 검사)	랫드(Wistar) (M, n=12)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	영향없음	O	A45947
호흡기계	전신 체적 변동 기록법 (Whole body plethysmography)	랫드(Wistar) (M, n=8)	0, 3, 10, 30 mg/kg	Oral (gavage)	호흡률 및 호흡 기능에 영향 없음	O	A46292

심혈관계	hERG K+ current	Transfected HEK cell *in vitro*	0, 1, 10, 100		Low potency hERG block (IC_{20} ~22 μmol/L, IC_{50} ~86 μmol/L)	○	PH-35775
	hERG K+ current (대사체)	Transfected HEK cell *in vitro*	0, 0.1, 1, 10, 100		3가지 주요 대사체: Low potency hERG block (IC_{20} >10 μmol/L) *BAY 1117267, BAY 1117268, BAY 1117271	×	A53161
	비글견 Telemetry	개(Beagle) (M:F 5:5)	0, 1, 3, 10 mg/kg	Oral (cap)	3mg/kg이상에서 PQ 간격 다소 단축 (5-10%) 혈압, 심박수, 및 QT/QTc 간격에 영향 없음 ※ mean Cmax,u 투여후 ~1hr 77, 220, 765 μg/L	○	PH-35861

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 동일한 투여 경로이고, 환자에 따른 ADME 차이가 나타나지 않을 것으로 판단됨에 따라 추가적인 자료 제출은 불필요함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 총 4건: 1상 3건, 3상 1건

단계	시험 번호	시험목적	시험디자인	시험약 용량	시험대상자	투여기간
1상 (식이영향)	21081 (PH-42242)	건강한 시험대상자에서 식이영향 및 용량비례성 평가	무작위배정, 공개, 단회투여, 3원 교차시험	<공복> 피네레논 20, 40mg <식후> 피네레논 40mg	건강한 성인 30명	단회
1상 (BE)	22292 (B002403)	피네레논 20mg 2정과 40mg 1정의 동등성 평가	무작위배정, 공개, 단회투여, 2원 교차시험	피네레논 40mg vs 2x20mg	건강한 성인 남성 60명	단회
1상 (DDI)	22285 (B002401)	미다졸람(CYP3A4 기질) 및 레파글리니드(CYP2C8 기질)에 미치는 피네레논의 효과	공개, 단회투여, 4기 시험	Period 1: 레파글리니드 0.5mg(단회) Period 2: 미다졸람 1mg(단회) Period 3: 피네레논* 40mg OD(10일) +레파글리니드 0.5mg(단회) Period 4: 피네레논* 40mg OD(11일) +미다졸람 1mg(단회)	건강한 성인 30명	반복
3상 (핵심)	20103 FINEARTS-HF	LVEF≥40% 심부전 환자에서의 피네레논의 심혈관계 사건 발생률 감소 평가	무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조,	표준치료에 더하여: • 피네레논 10mg, 20mg 또는 40mg QD	CKD 및 T2DM	총 976건 사건

단계	시험 번호	시험목적	시험디자인	시험약 용량	시험대상자	투여기간
	(B002803)		평행군, 다기관, 사건기반	• 위약	환자	발생

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과
1상 (식이영향 / 용량 비례성) (독일)	[21081] (2021.05.25.-2021.07.21.) [PH-42242, ver 1.0, 2022.08.15.]					[약동학] • 일차 평가변수 : 혈장 finerenone의 C_{max} 및 AUC_{0-t}	

Randomized, open-label, three-fold crossover, single-center study to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on the pharmacokinetics of 40 mg finerenone tablet, to investigate the pharmacokinetic dose proportionality of single oral doses of 20 mg and 40 mg finerenone tablet in the fasted condition, and to assess safety and tolerability in healthy male participants

- 단일기관, 무작위배정, 공개, 3-way 교차 설계
- 건강한 성인 남성 30명(완료 27명)
- 투여용량: 피네레논 공복 20mg, 40mg, SD vs 고지방 식이 40mg, SD

Study intervention (condition)	Amount	Planned number of participants treated
A (fasted)	1×20 mg tablet[a]	30
B (fasted)	1×40 mg tablet[b]	30
C (Fed)	1×40 mg tablet[b]	30
a: batch number KM6021A b: batch number KM602TM		

[약동학 평가결과]

• 식이영향: 공복 대비 식후 Cmax 노출이 77.18%로 감소, Tmax는 2.25시간 지연됨

Food effect: Point estimates (LS-means), two-sided 90% confidence intervals of selected parameters of finerenone (PKS; N=29)

Ratio	Parameter	Geometric CV (%)	LS-Means for ratio (%)	90% Confidence Interval (%)
C/B	AUC	11.40	101.61	[96.59; 106.90]
C/B	$AUC(0\text{-}t_{last})$	11.21	101.70	[96.82; 106.83]
C/B	C_{max}	35.35	77.18	[66.37; 89.76]

B = Finerenone 40 mg fasted
C = Finerenone 40 mg fed

• 용량 반응성: 공복시 각 20mg과 40mg의 용량 대비 노출은 동등성 범위 내에 있음에 따라 20mg과 40mg 사이의 용량 비례성이 있다고 판단됨

Dose proportionality: Point estimators (LS-means), two-sided 90% confidence intervals of selected parameters of finerenone (PKS; N=29)

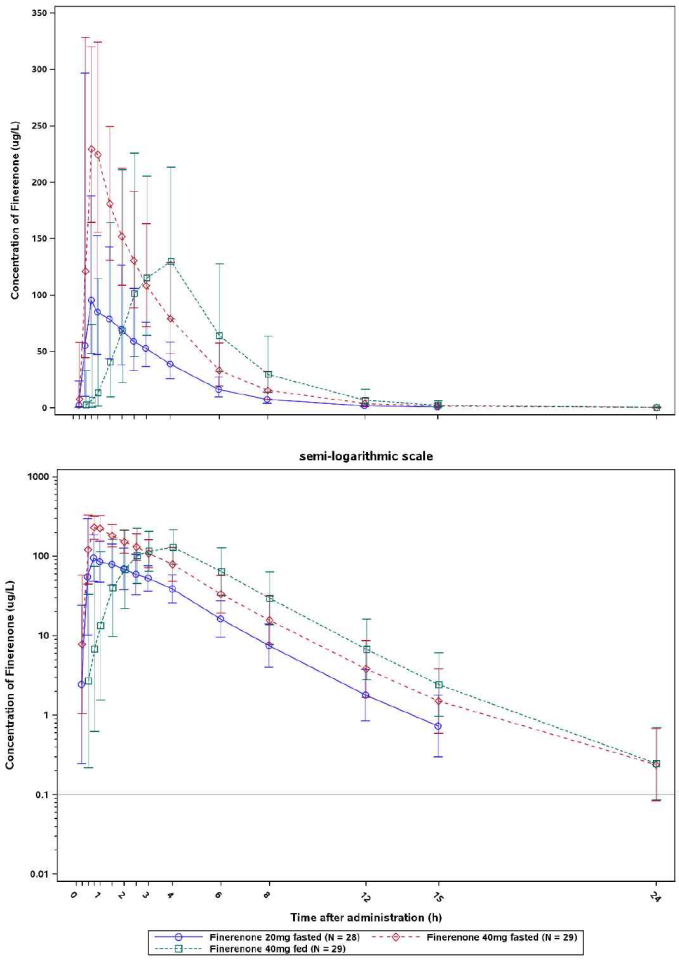
Ratio	Parameter	Geometric CV (%)	LS-Means for ratio (%)	90% Confidence Interval (%)
B/A	AUC/D	11.40	107.62	[102.08; 113.46]
B/A	$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	11.21	107.54	[102.32; 113.03]
B/A	C_{max}/D	35.35	103.25	[88.66; 120.25]

A = Finerenone 20 mg fasted
B = Finerenone 40 mg fasted

Pharmacokinetic parameters of finerenone in plasma (geometric mean/CV% (range); PKS, N=29)

Parameter	Unit	Treatment A: 20 mg finerenone fasted n		Treatment B: 40 mg finerenone fasted n		Treatment C: 40 mg finerenone fed n	
AUC	µg*h/L	26	367 / 36.5 (182 – 665)	28	774 / 35.0 (410 - 1250)	29	787 / 31.0 (384 – 1380)
AUC/D	$h/L*10^{-3}$	26	18.4 / 36.5 (9.12 – 33.3)	28	19.3 / 35.0 (10.3 – 31.1)	29	19.7 / 31.0 (9.61 – 34.5)
$AUC(0\text{-}t_{last})$	µg*h/L	28	364 / 35.1 (182 – 664)	29	771 / 34.3 (410 – 1240)	29	785 / 31.0 (382 – 1380)
$AUC(0\text{-}t_{last})/D$	$h/L*10^{-3}$	28	18.2 / 35.1 (9.11 – 33.2)	29	19.3 / 34.3 (10.2 – 31.0)	29	19.6 / 31.0 (9.54 – 34.4)
C_{max}	µg/L	28	139 / 43.0 (59.7 – 362)	29	285 / 34.8 (117 – 625)	29	221 / 33.7 (97.9 – 432)
C_{max}/D	$/L*10^{-3}$	28	6.95 / 43.0 (2.98 – 18.1)	29	7.13 /34.8 (2.93 – 15.6)	29	5.52 / 33.7 (2.45 – 10.8)
t_{max}[a]	h	28	0.633 (0.483 – 4.00)	29	0.750 (0.483 – 1.48)	29	3.00 (0.483 – 5.98)
$t_{1/2}$	h	26	2.56 / 36.3 (1.50 – 5.38)	28	2.79 / 28.7 (1.49 – 4.76)	29	2.43 / 19.5 (1.58 – 3.22)

a = median and range

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과
							Figure 9–1: Geometric mean/SD for concentrations of finerenone (µg/L) in plasma by treatment (linear and semi-logarithmic; PKS, N=29)  LLOQ = 0.1 µg/L Source: Figures 14.4 / 1 **[안전성]** • TEAE 발생은 30.0%(9/30명), 경증이었고, SAE는 없었음 - 두통 4건, 혈종 2건, 비인두염, 혈중 CPK 상승, C-반응 단백질 증가, 다뇨 각 1건 • ADR은 10.0%(3/30명), 두통 3건 보고되었고, 모두 경증이었으며, 회복됨 • 투여 중단 1명(고지방식이): 감기
1상 (BE) (독일)	[22292] (2023.05.02.-2023.07.28.) [B002403, ver 1.0, 2023.11.14.) Randomized, non-blinded, two-way crossover study to assess bioequivalence between finerenone 2x20 mg tablets and 40 mg tablet in healthy male adult participants. - 단일기관, 무작위배정, 공개, 2-way 교차 설					**[약동학]** • 일차 평가변수 : 혈장 finerenone의 C_{max} 및 AUC_{0-t} **[약동학 평가결과]** • 2x20 mg과 1x40 mg 피네레논 정제간의 AUC_{0-t} 및 Cmax는 동등함	

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과

계

- 건강한 성인 남성 60명(완료 60명)
- 투여용량: 피네레논 20mg x 2정, SD vs 40mg x1정, SD

Study intervention (condition)	Amount	Planned number of participants treated
A (test) (fasting)	1×40 mg tablet[a]	60
B (reference) (fasting)	2×20 mg tablet[b]	60

a: batch number 21494001
b: batch number KM603UV

Table 3: Geometric LS mean ratios (1 x 40 mg/2 x 20 mg) and two-sided 90% CI of PK parameters of finerenone in plasma - PKS (N=60)

Parameter	Ratio	LS mean	%CV	two-sided 90% CI
AUC(0-t_{last})	1 x 40 mg/2 x 20 mg	103.00	11.60	[99.43 - 106.70]
C_{max}	1 x 40 mg/2 x 20 mg	103.54	31.49	[94.27 - 113.73]

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS = least square, PK = pharmacokinetics, PKS = pharmacokinetics analysis set

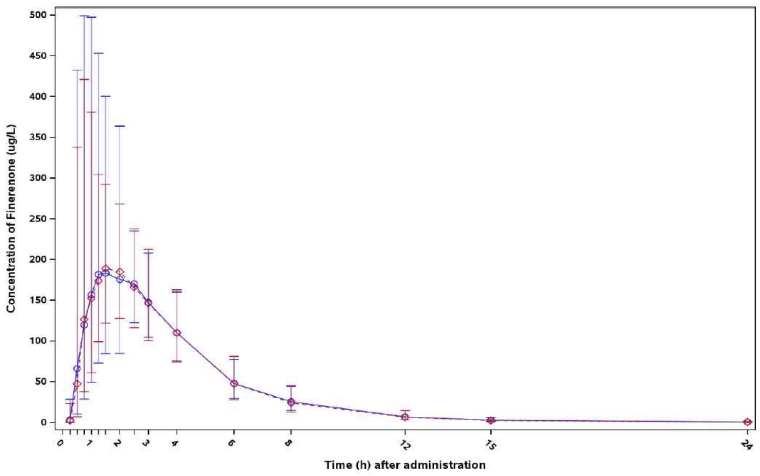
Table 2: PK parameters of finerenone following a single oral administration of finerenone 1 x 40 mg tablet and 2 x 20 mg tablets, geometric means/%CV (range) – PKS (N = 60)

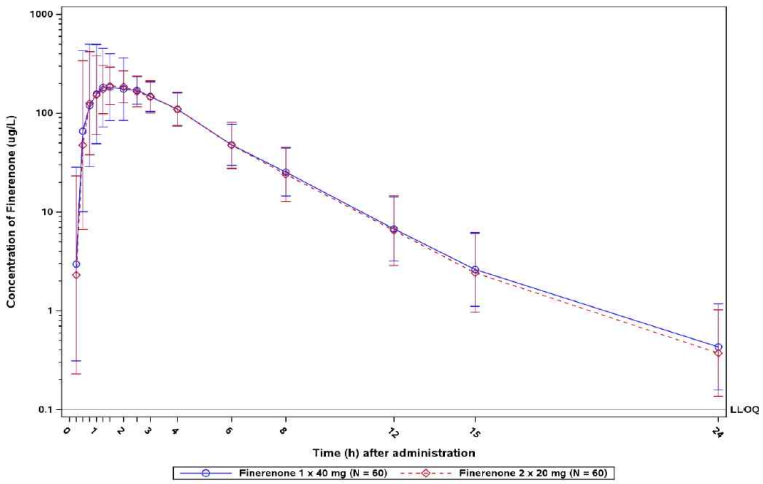
Parameter	Unit	N	Finerenone 1 x 40 mg tablets	N	Finerenone 2 x 20 mg tablet
AUC	µg·h/L	60	946/31.9 (473-2100)	60	918/34.0 (401-2370)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	60	944/31.9 (472-2090)	60	916/34.0 (399-2360)
C_{max}	µg/L	60	293/42.1 (138-742)	60	283/39.0 (103-862)
t_{max} [a]	h	60	1.00 (0.500-3.98)	60	1.00 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$	h	60	2.98/25.0 (1.52-5.06)	60	2.83/23.0 (1.47-4.73)

a: median (range)
PK = pharmacokinetic, PKS = pharmacokinetic analysis set, CV = coefficient of variation, N = number of participants

Figure 5—1: Geometric mean/SD for concentrations of plasma finerenone (µg/L) after a single oral administration of finerenone 1 x 40 mg tablet and 2 x 20 mg tablets – PKS (N=60)

Linear scale



단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과
							Semi-logarithmic scale  LLOQ = 0.1 µg/L LLOQ = lower limit of quantification, PKS = pharmacokinetic analysis set, SD = standard deviation Source: Figure 8.4 / 1 **[안전성]** • TEAE 발생은 13.3%(8/60명), 경증이었고, SAE는 없었음 – 두통 3건, 구역, 계절성 알레르기, 치은염, 비인두염, C-반응 단백질 증가, 어지러움, 전실신 각 1건 • ADR은 5.0%(3/60명), 두통, 구역, 전실신, 어지러움이 각 1건씩 보고되었고, 모두 경증이었으며, 회복됨

- 40mg 제제: 일차 안정성 배치 및 시판용 배치는 조성이 동일하고, 임상 배치(2b~3상 제형)는 필름코팅의 색상이 상이함으로 인해 정량적 조성에 약간의 차이가 있으나, 임상 배치, 일차 안정성 배치, 시판 배치의 비교 용출이 유사함

Figure 1-1: Dissolution profile for finerenone 40 mg tablet formulation

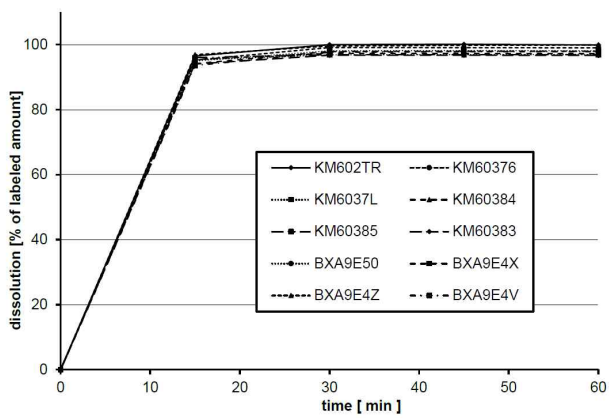


Table 1-1: Summary of investigated batches

Use of batch	Batch no.	Batch size [kg]
Clinical batches	KM602TR	51.75
Clinical batches	KM6037L	51.75
Clinical batches	KM60376	51.75
Primary stability batches	KM60383	51.75
Primary stability batches	KM60384	51.75
Primary stability batches	KM60385	51.75
Commercial batches	BXA9E50	310.5
Commercial batches	BXA9E4V	310.5
Commercial batches	BXA9E4X	310.5
Commercial batches	BXA9E4Z	310.5

- 식이영향 및 용량 비례성 임상시험(시험번호 21081)에서, 40mg은 식이에 의해 임상적으로 영향을 받지 않고, 20mg과 40mg의 노출은 용량 비례성이 있는 것으로 판단됨

- 생물학적동등성 시험(시험번호 22292)에서, 40mg 1정과 20mg 2정의 노출도는 동등성 범위 내로 판단됨

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자 (Enrolled/Treated)</th><th>투여 용량</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>1상 (DDI) (독일)</td>
<td>[22285] (2023.05.24.-2023.07.12.)
[B0002401, ver 1.0, 2023.11.21.)
Non-blinded study in health participants to investigate the influence of multiple doses of 40mg finerenone once-daily for 10 days on the pharmacokinetics of single doses of midazolam and repaglinide

- 단일기관, 무작위배정, 공개, 고정 4기 시험
- 건강한 성인 30명(29명 완료)
- 투여용량:
·피네레논 40mg, OD(10일)
: Period 3, 4 (day-8 ~ day 2)
- period 3의 day1에 레파글리니딘과 동시 투여 (피네레논이 레파글리니딘에 미치는 영향 확인)
- period 4의 day1에 미다졸람과 동시 투여(피네레닌이 미다졸람에 미치는 영향 확인)
·레파글리니딘 0.5mg, SD(Period 1, 3 (day1)
·미다졸람 1mg, SD(Period 2, 4 (day1)

- 시험목적: 미다졸람 1mg과 레파글리니딘 0.5mg의 단회 투여에 피네레논 40mg 반복 투여가 미치는 영향 평가
·레파글리니딘: CYP2C8 기질
·미다졸람: CYP3A4 기질

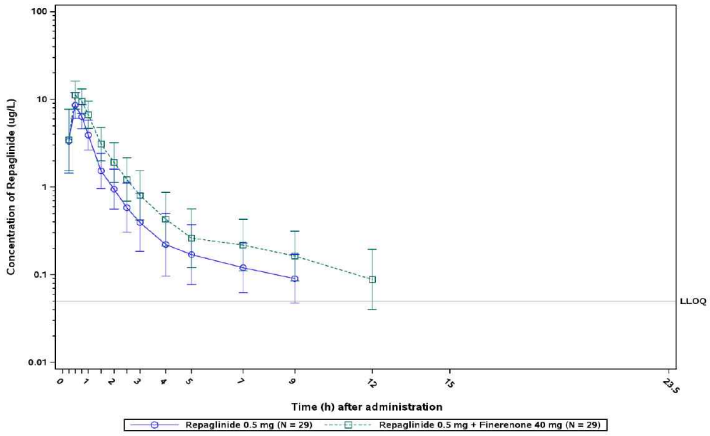
- 분석방법: LC-MS/MS</td>
<td></td><td></td><td></td>
<td>[디자인]
Table 1: Study interventions administered
<table>
<tr><th>Period</th><th>Day</th><th>Study intervention</th><th>Dose</th><th>Amount / formulation</th><th>Frequency of administration</th><th>Route of administration</th><th>Planned number of participants to be treated</th></tr>
<tr><td>1</td><td>1</td><td>Repaglinide</td><td>0.5 mg</td><td>1 x 0.5 mg tablet[a]</td><td>single dose</td><td>oral</td><td>30</td></tr>
<tr><td>2</td><td>1</td><td>Midazolam</td><td>1 mg</td><td>0.5 mL oral solution[b]</td><td>single dose</td><td>oral</td><td>30</td></tr>
<tr><td>3</td><td>-8 to 1</td><td>Finerenone</td><td>40 mg</td><td>1 x 40 mg tablet[c]</td><td>once daily</td><td>oral</td><td>30</td></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>Repaglinide</td><td>0.5 mg</td><td>1 x 0.5 mg tablet[a]</td><td>single dose</td><td>oral</td><td>30</td></tr>
<tr><td>4</td><td>1</td><td>Finerenone</td><td>40 mg</td><td>1 x 40 mg tablet[c]</td><td>once daily</td><td>oral</td><td>30</td></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>Midazolam</td><td>1 mg</td><td>0.5 mL oral solution[b]</td><td>single dose</td><td>oral</td><td>30</td></tr>
</table>
a: batch number ML40017, b: batch number X36829C, c: batch number 21495001

[약동학]
• 미다졸람, 레파글리니딘의 C_{max} 및 AUC_{0-t}
• 1'-hydroxymidazolam의 C_{max} 및 AUC_{0-t}
• Finerenone, M-I, M-2, M-3의 $C_{max,md}$ 및 $AUC_{\tau,md}$

[약동학 평가결과]
• 레파글리니딘에 대한 영향
: 피네레논과 그 대사물의 항정상태에서 피네레논은 레파글리니딘의 AUC_{0-t} 및 Cmax를 각각 1.61배, 1.30배 증가시킴
Table 5—8: Pharmacokinetic parameters of repaglinide in plasma (geometric mean/CV% (range)) (PKS, N=29)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Unit</th><th>n</th><th>Repaglinide 0.5 mg alone</th><th>n</th><th>Repaglinide 0.5 mg with Finerenone 40 mg</th></tr>
<tr><td>AUC</td><td>µg*h/L</td><td>28</td><td>9.49 / 46.5 (3.52 – 29.8)</td><td>29</td><td>15.0 / 43.5 (7.67 – 38.4)</td></tr>
<tr><td>AUC(0-t_{last})</td><td>µg*h/L</td><td>29</td><td>8.96 / 45.5 (3.47 – 26.6)</td><td>29</td><td>14.4 / 44.3 (7.46 – 36.3)</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>µg/L</td><td>29</td><td>8.86 / 32.7 (4.45 – 16.2)</td><td>29</td><td>11.5 / 33.5 (6.55 – 21.3)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$</td><td>h</td><td>28</td><td>3.88 / 62.5 (0.742 – 11.0)</td><td>29</td><td>4.48 / 51.2 (1.71 – 10.6)</td></tr>
<tr><td>t_{max}[a]</td><td>h</td><td>29</td><td>0.500 (0.500 – 0.750)</td><td>29</td><td>0.500 (0.500 – 0.767)</td></tr>
<tr><td>CL/F</td><td>L/h</td><td>28</td><td>52.7 / 46.5 (16.8 – 142)</td><td>29</td><td>33.4 / 43.5 (13.0 – 65.2)</td></tr>
<tr><td>V_z/F</td><td>L</td><td>28</td><td>295 / 51.9 (152 – 749)</td><td>29</td><td>216 / 55.7 (84.6 – 540)</td></tr>
</table>
a Data are presented as median (range)
Source: Table 8.4 / 23 and Table 8.4 / 30
Table 5—14: Point estimates (LS-means), 90% CIs and 95% PIs for the ratio 'repaglinide+finerenone / repaglinide' for selected PK parameters (PKS, N=29)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>n</th><th>Geo. CV (%)</th><th>LS-mean (%)</th><th>90% CI (%)</th><th>95% PI (%)</th></tr>
<tr><td>Repaglinide</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC</td><td>28</td><td>13.03</td><td>158.88</td><td>[149.77; 168.55]</td><td>[108.32; 233.05]</td></tr>
<tr><td>AUC (0-t_{last})</td><td>29</td><td>12.79</td><td>161.09</td><td>[152.18; 170.53]</td><td>[110.67; 234.49]</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>29</td><td>18.22</td><td>130.30</td><td>[120.20; 141.26]</td><td>[76.50; 221.95]</td></tr>
</table>
LS: least-squared, CI: confidence interval, CV: coefficient of variation, PI: predication interval
Source: Table 8.4 / 38 to Table 8.4 / 40</td>
</tr>
</table>

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과

Figure 2–1: Study 22285 – Concentration vs time profiles in plasma of repaglinide 0.5 mg alone or on the background of finerenone 40 mg OD (geometric means and SI - semi-logarithmic scale; PKS, N=29)



Source: Module 5.3.3.4, Report B002401, Figure 8.4 / 1

• **미다졸람에 대한 영향:**

: 피네레논과 그 대사물의 항정상태에서 피네레논은 미다졸람의 AUC_{0-t} 및 Cmax를 각각 1.31배, 1.15배 증가시키고, 1'-hydroxymidazolam미다졸람의 AUC_{0-t} 및 Cmax를 각각 1.11배, 0.99배 증가시킴

Table 5—9: Pharmacokinetic parameters of midazolam in plasma (geometric mean/CV% (range)) (PKS, N=29)

Parameter	Unit	Midazolam 1 mg alone	Midazolam 1 mg with Finerenone 40 mg
AUC	µg*h/L	8.62 / 49.3 (2.28 – 19.7)	11.3 / 44.0 (3.23 – 21.2)
AUC(0-t_{last})	µg*h/L	8.40 / 48.4 (2.23 – 19.1)	11.0 / 43.1 (3.21 – 20.5)
C_{max}	µg/L	3.61 / 40.0 (1.29 – 6.41)	4.16 / 39.1 (1.63 – 7.56)
$t_{1/2}$	h	5.01 / 25.5 (3.63 – 8.87)	5.08 / 25.0 (3.33 – 8.31)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250 – 1.00)	0.500 (0.250 – 1.00)
CL/F	L/h	116 / 49.3 (50.7 – 439)	88.3 / 44.0 (47.1 – 310)
V_z/F	L	838 / 49.1 (370 – 2680)	647 / 43.8 (284 – 1560)

a Data are presented as median (range)
Source: Table 8.4 /24 and Table 8.4 / 31

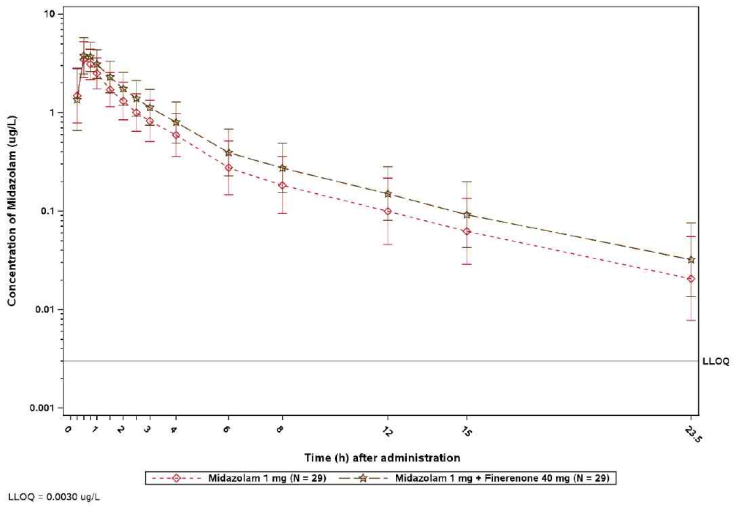
Table 2–5: Study 22285 – Point estimates (LS-means), 90% CIs and 95% PIs for the ratio 'midazolam + finerenone / midazolam' for selected PK parameters (results of ANOVA; PKS, N=29)

Parameter	n	Geo. CV (%)	LS-mean (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
Midazolam					
AUC	29	14.60	131.42	[123.16; 140.23]	[85.66; 201.62]
AUC(0-t_{last})	29	14.40	131.14	[123.00; 139.80]	[85.97; 200.02]
C_{max}	29	13.63	115.14	[108.37; 122.34]	[77.19; 171.76]
1´-hydroxymidazolam					
AUC	27	10.52	113.11	[107.74; 118.76]	[82.93; 154.29]
AUC(0-t_{last})	29	10.90	111.48	[106.20; 117.03]	[80.94; 153.55]
C_{max}	29	21.41	98.77	[89.86; 108.57]	[52.94; 184.28]
Metabolic ratio (1´-hydroxymidazolam / midazolam)					
MR_{AUC}	27	15.93	85.17	[79.13; 91.66]	[53.30; 136.08]
$MR_{AUC(0-tlast)}$	29	15.74	85.01	[79.27; 91.17]	[53.62; 134.79]

LS: least-squared, CI: confidence interval, CV: coefficient of variation, PI: prediction interval
Source: Module 5.3.3.4, Report B002401, Table 8.4 / 41 to Table 8.4 / 48

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과

Figure 2–2: Study 22285 – Concentration vs time profiles in plasma of midazolam 1 mg alone or on the background of finerenone 40 mg OD (geometric means and SD - semi-logarithmic scale; PKS, N=29)



Source: Module 5.3.3.4, Report B002401, Figure 8.4 / 2

• Finerenone, M-I, M-2, M-3

Table: Pharmacokinetic parameters of finerenone and finerenone metabolites in plasma (geometric mean(range); PKS, N=29)

Parameter	Unit	Finerenone 40mg (with Midazolam 1mg)			
		Parents	M-1 (BAY1040818)	M2 (BAY1088089)	M3 (BAY1088090)
$AUC_{\tau,md}$	µg*h/L	1710 (624-3060)	4440 (1360-9870)	2770 (1120-5460)	975 (611-1600)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L*10^{-3}$	42.8 (15.6-76.5)	112 (34.1-248)	66.8 (27.0-132)	22.7 (14.2-37.1)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg*h/L	3.33 (1.00-5.84)	8.68 (2.19-18.0)	5.20 (1.74-9.87)	1.78 (1.18-2.96)
$C_{max,md}$	µg/L	481 (227-826)	470 (230-796)	215 (92.8-446)	67.1 (30.0-151)
$C_{max,md}/D$	$/L*10^{-3}$	12.0 (5.66-20.7)	11.8 (5.78-20.0)	5.19 (2.24-10.7)	1.56 (0.70-3.51)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.936 (0.36-1.99)	0.919 (0.42-1.48)	0.404 (0.16-0.70)	0.121 (0.06-0.25)
$t_{1/2,\ md}$	hours	3.28 (1.64-6.12)	2.50 (0.50-4.07)	4.00 (1.52-12.0)	5.97 (2.50-12.0)
$T_{max,md}$[a]	hours	0.750 (0.50-3.00)	6.14 (3.45-14.2)	7.76 (3.59-22.5)	7.03 (3.35-16.6)

a median and range

Source: Table 8.4/26 to 8./29, Table 8.4/33 to 8.4/36,

[안전성]

• TEAE 발생률: 46.7%(14/30명), 모두 경증, SAE 없음.

• 약물이상반응: Finerenone 6.7%(2명), 레파글리니딘 10.0%(3명), 미다졸람 3.3%(1명)

• 병용 투여로 인해 이상반응이 증가되지 않음

<집단 약동학>

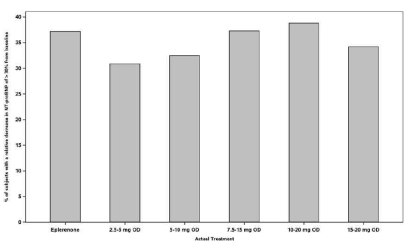
- ARTS-HF(시험번호 17023)의 PopPK/PD(#R-9695) (최초 허가시 제출 자료)
  - 심부전 대상자(글로벌 및 일본)에서 피네레논 2.5~20mg 용량 범위에서 피네레논 PK는 지역간 유의적인 차이가 관찰되지 않음
- ARTS-HF 모델 기반 추가 분석(#R-13453)
  - 신기능이 정상 또는 경증 환자(eGFR >60mL/min/1.73m2)에서 피네레논 40mg 투여 시와 ARTS-HF에서 시험된 중등도 신장애 환자(eGFR ≤60mL/min/1.73m2)에서 피네레논 20mg 투여 시 노출도는 대체로 중복되었고, 혈청 칼륨의 증가 정도는 유사함에 따라, 최대 용량인 40mg은 혈청 칼륨 및 eGFR 변화 측면에서 안전한 것으로 간주됨
- FIDELIO-DKD 모델기반 FINEARTS-HF 혈청 칼륨 예측(#R-13896)
  - FINEARTS-HF의 최대 용량이 eGFR >60mL/min/1.73m2에서 40mg으로 상향됨에 따라 이 환자군에서 고칼륨혈증의 예상 평균 빈도가 5.40%에서 6.22%로 증가하나, eGFR ≤60mL/min/1.73m2에서는 20mg이 최대 용량임에 따라 고칼륨혈증 예상 빈도는 유지됨. 최대 20mg까지 용량을 사용한 FIDELIO-DKD와 유사한 방식으로 혈청 칼륨에 대한 적정 방식을 도입한 결과, 고칼륨혈증의 위험을 효과적으로 통제하는 것으로 나타남
- FINEARTS-HF의 PopPK/PD/RTTE 분석
  - PopPK 분석(#B002563): 피네레논의 PK는 시험 용량 및 시간 범위에 걸쳐 선형성을 보였음. 공변량 분석 결과, 베이스라인 체중 및 NYHA class가 Vc/F에 통계적으로 유의한 영향을 미침. 베이스라인 시점 체중은 체중 분포의 5 및 95 백분위수에서 Cmax,md의 각각 42.6% 증가 및 28.6% 감소하였고, AUCτ,md에 대해서는 동등성 범위 이내였음. 인종과 민족 배경간의 피네레논 노출 비교를 위한 모델 기반 시뮬레이션에서 일부 아시아 민족(한국인, 일본인, 중국인)의 경우 Cmax,md 비율이 125% 경계에 가까웠고, 이는 대상자의 낮은 평균 체중이 반영되었을 가능성이 있음
  - 노출-혈청 칼륨 반응 popPK/PD 분석(#B002565): 중앙 실험실 결과에 기반한 혈청 칼륨 수치와 시험약 용량과의 관계는 칼륨 농도에 따른 적정으로 인해 10mg에서 20mg, 40mg으로 용량이 증가될 때 혈청 칼륨 수치는 반비례 됨
  - 노출-혈청 NT-proBNP 반응 popPK/PD 분석(#B002564): 10, 20, 40mg 용량 수준에서 NT-proBNP가 23.3% 감소하는 대상자 수는 각각 41%, 58%, 73%였음. 피네레논 용량이 증가할수록 NT-proBNP 감소함
  - 노출-일차 평가변수 발생률(#B003349): 개별 환자의 개인별 실제 투여 이력, 개별 피네레논 PK 매개변수 및 잠재적 예후 인자를 고려하여 FINEARTS-HF 자료를 이용한 모수적 반복 사건 발생까지 시간(RTTE) 모델을 사용하여, FINEARTS-HF에서 일차 CV 복합 평가변수에 대한 피네레논 노출-반응을 조사함. 최종 RTTE은 10mg에 비해 더 높은(20mg 또는 40mg) 용량에서 치료 효과가 증가되는 것으로 예측되나, 추정된 ER 관계의 불확실성으로 인해 더 노은 용량에서의 증가된 치료 효과 예측증 입증할 수 없음
- P-gp의 잠재적 유발 약물로서의 피네레논 40mg에 대한 PBPK 분석(#B003785): 피네레논 20mg과 디곡신의 병용 투여 임상시험 자료 또는 피네레논 40mg에 대한 in silico 자료로 P-gp 디곡신의 PK에 피네레논은 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않음
- 정밀 QT 시험(시험번호 15113)에 기반한 피네레논의 농도-QTc 분석(#003312): 농도-QTc 관계에 대한 선형 혼합 효과를 적용 시 모델 매개변수는 Cmax 1,040 ug/L까지 심장 탈분극 및 재분극 기간의 연장과 관련이 없었음. 정밀 QT 시험에서 피네레논 80mg 단회 투여 시 노출도는 LVEF ≥40%인 HF 환자에서 40mg 투여 시 노출도를 초과함에 따라 QTc 간격 연장의 임상적 위험과 연관이 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여기간</th><th>기본요법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="9">[ARTS-HF] A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center study to assess safety and efficacy of BAY 94-8862 in subjects with emergency presentation at the hospital because of worsening chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and either type 2 diabetes mellitus with or without chronic kidney disease or moderate chronic kidney disease alone versus eplerenone (09 NOV 2015)</td></tr>
<tr><td>2상</td><td colspan="4">14564 (PH-38020)
·무작위 배정, 이중맹검, 이중 위약, 활성약 대조, 평행군, 다기관
·악화성 CHF와 심박출량 감소, 그리고 CKD를 동반하거나 또는 하지 않은 T2D, 또는 단독 중등도 CKD가 있는 시험대상자

·무작위배정 총 1066명
-FAS 1002명 / SAF 1055명
-피네레논
2.5mg → 5mg QD
5mg → 10mg QD
7.5mg → 15mg QD
10mg → 20mg QD
15mg → 20mg QD
-에플레네논*
25mg, 격일 → 제30일에 25mg QD
→제60일에 50mg QD 상향적정 가능 (30일에 상향적정 하지 않을 경우 25mg QD)
-상향적정: 혈중 칼륨 ≤5.0mmol/L 경우, 제30일 또는 60일 시점에 수행 가능
배경요법: HF에 대한 증거 기반 요법 (베타차단제, ACEI 또는 ARB, 이뇨제 등)</td><td colspan="4"><유효성>
· 베이스라인 대비 제90일까지 반응자 비율
(*반응: 30% 이상의 NT proBNP 상대적 감소)
-반응자의 비율은 에플레레논 대비 통계적 유의성이 관찰되지 않음
-전체 FAS 군에서 반응자의 비율은 에플레레논 37.2%, 피네레논 최소 30.9% (2.5-5mg 군), 최대 38.8% (10-20mg 군) 이었음

<table>
<tr><th rowspan="2">Actual treatment</th><th rowspan="2">N</th><th colspan="2">Responders at Visit 9 (Day 90±2)</th></tr>
<tr><th>n</th><th>%</th></tr>
<tr><td>Eplerenone</td><td>207</td><td>77</td><td>37.2</td></tr>
<tr><td>2.5-5 mg OD</td><td>162</td><td>50</td><td>30.9</td></tr>
<tr><td>5-10 mg OD</td><td>157</td><td>51</td><td>32.5</td></tr>
<tr><td>7.5-15 mg OD</td><td>158</td><td>59</td><td>37.3</td></tr>
<tr><td>10-20 mg OD</td><td>160</td><td>62</td><td>38.8</td></tr>
<tr><td>15-20 mg OD</td><td>158</td><td>54</td><td>34.2</td></tr>
</table>


<탐색적>
· 모든 원인의 사망, CV 입원, 또는 HF 악화에 의한 응급실 방문의 복합 임상 평가변수의 첫 번째 발생까지의 시간
-복합 임상 평가변수는 2.5-5mg OD ~ 10-20mg OD 용량 범위에서 용량 의존적 경향이 관찰됨
<table>
<tr><th>Dose</th><th>HR (피네레논/ 에플레레논)</th></tr>
<tr><td>2.5-5</td><td>1.21 (p=0.3470)</td></tr>
<tr><td>5-10</td><td>0.70 (p=0.1233)</td></tr>
<tr><td>7.5-15</td><td>0.77 (p=0.2315)</td></tr>
<tr><td>10-20</td><td>0.56 (p=0.0157)</td></tr>
<tr><td>15-20</td><td>0.89 (p=0.5886)</td></tr>
</table>

<안전성>
· 혈청 칼륨 ≥5.6 mmol/L를 보인 환자는 피네레논 15-20 mg OD군 6.3%(10명)/10-20 mg OD군 3.6%(6명), 에플레레논군 4.7%(10명)</td></tr>
<tr><td colspan="9">[FINEARTS-HF] 심부전(NYHA II-IV) 및 좌심실 박출률이 40%이상(LVEF≥40%)인 대상자의 이환율 및 사망률에 대한 finerenone의 유효성과 안전성을 조사하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 위약대조 시험 (2024.11.19.)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="4">20103(B002803)
무작위 배정, 이중맹검, 위약대조,</td><td colspan="4">FAS 투여 중앙값: 피네레논 32.23개월, 위약 32.08개월
표 일차 및 이차 유효성 평가변수에 대한 투약 효과 추정 및 검정 결정 (FAS)</td></tr>
</table>

	평행군, 다기관, 사건 기반 심부전(NYHA II-IV) 및 좌심실 박출률이 40%이상(LVEF≥40%)인 대상자 -계획 6000명 -무작위배정 총 6016명 -FAS 6001명 -SAF 5986명 ↳CV 사망의 HR 0.80, HF의 HR 0.75로 가정, 최소 검정력 90% 기준 5500명 BAY 94-8862 10mg, 20mg, 40mg QD 위약 QD (피네레논 또는 위약 1:1 배정) 배경요법: 심부전 표준요법 (MRA제외)		**피네레논 대 위약 비교**		**사전에 설정된 국소적 유의수준a**
			투약 효과 (95% CI)	**p값**	
		일차 유효성 변수:			
		CV 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 복합 평가변수	**RR 0.84 (0.74; 0.95)**	**0.0072**	0.04967
		이차 유효성 평가변수			
		총 심부전 사건	**RR 0.82 (0.71; 0.94)**	0.0062	0.04967
		KCCQ-TSS의 베이스라인 대비 변화	LS mean difference 1.56 (0.79; 2.34)	<0.0001	0.024835
		NYHA 등급 개선	Odds ratio 1.01 (0.88; 1.15)	0.9295	0.04967
		복합 신장 평가변수: : 베이스라인 대비 ≥50%의 최초 4주 이상 지속된 eGFR 감소, 또는 eGFR <15mL/min/1.73m^{2}로의 지속된 하락 또는 투석 개시 또는 신장 이식 발생까지의 시간	csHR 1.33 (0.94; 1.89)	0.1071	0.04967
		모든 원인에 의한 사망	HR 0.93 (0.83; 1.06)	0.2794	해당 없음
		<유효성> · 1차 평가변수: CV 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 반응율(rate ratio)			

표 2-8: 판정된 CV 복합 평가변수 및 그 구성 요소에 대한 결과 요약 (재발성 사건 분석, FAS)

	피네레논 N=3003(100%)		**위약** N=2998(100%)		**비율** (95% CI)
	E(n, %)	**E/100p-yrs**	**E(n, %)**	**E/100p-yrs**	
CV 복합 평가변수:	**1083 (624; 20.8%)**	**14.88**	**1283 (719; 24.0%)**	**17.70**	**RR 0.84 [0.74; 0.95]**
CV 사망	242 (242; 8.1%)	3.33	260 (260; 8.7%)	3.59	csHR 0.93 [0.78; 1.11]
HF 사건	842 (479; 16.0%)	11.57	1024 (573; 19.1%)	14.12	RR 0.82 [0.71; 0.94]
HHF	744 (450; 15.0%)	10.22	877 (514; 17.1%)	12.10	-
응급 HF 방문	98 (73; 2.4%)	1.35	147 (113; 3.8%)	2.03	-

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[FINEARTS-HF (20103)] (2024.11.19.)

심부전(NYHA II-IV) 및 좌심실 박출률이 40% 이상(LVEF ≥ 40%)인 대상자의 이환율 및 사망률에 대한 Finerenone의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험(3상) (2020.09.14.~ 2024.06.14.)

- 일차 유효성 목적: 복합 CV 평가변수의 발생률 감소에 있어 위약 대비 피네레논의 우월성 입증

- 일차 유효성 평가변수: CV 사망 및 총(최초 및 재발) HF 사건(HHF 또는 응급 HF 방문)으로 구성된 복합 CV 평가변수

- 대상환자군: NYHA class II-IV 등급의 HF 진단을 받고 LVEF≥40%이고, 심부전에 대한 표준 요법(RAAS 억제제, 베타 차단제, 이뇨제)을 복용하고 있는 대상자

- 연구설계: 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관, 사건 기반의 제3상 시험
  - 투여기간: 배경 요법(기존 표준 치료요법)과 함께 피네레논(10mg, 20mg 또는 40mg) 또는 위약 1일 1회 경구 투여
  - 방문: 무작위배정 이후 1개월(Visit 2), 3개월(Visit 3), 이후 3개월 마다(Visit 4~6) 기관 방문을 진행. 그 이후 2개월마다 전화 또는 기관 방문을 교대로 실시
  - 무작위배정: 피네레논:위약 = 1:1

⋆ 층화요인:
1) 국가/지역: 서유럽 및 오세아니아, 남서유럽, 중앙 유럽, 남동 유럽, 북동 유럽, 아시아, 북미, 라틴아메리카
2) LVEF: <60%, ≥60% (LVEF ≥60% 대상자 최대 20% 모집)

  - 상향 적정은 Visit 2(1개월) 방문부터 정기 방문 시 가능하고, 하향 적정은 임의 시점 가능(예정된 방문 사이에서도)
  - 비정기적 방문: 연속 >7일 일시 중단 후 재개하는 경우, 상향 적정 후 4주±7일에 안전성 확인
  - 조기 중단 후 7일 이내 투여가 중단되더라도 방문은 지속함



- 시험대상자 수:
  - 계획된 시험대상자 수: 약 5,500명 → 6,000명(사건 발생율이 예상보다 낮아 SAP 변경)

<대상자 수 산출 근거>
위약 대비 피네레논의 우월성 입증하기 위해 최소 90% 검정력을 갖도록 설계됨
- 시험기간: 총 42개월(모집기간 24개월 포함)
- **치료효과: CV 사망에 대한 HR 0.8 및 HF에 대한 HR 0.75로 가정**
- 약 5500명 무작위배정되기 때문에, 약 1310건의 첫 번째 사건과 약 2375개의 총 사건이 관찰될 것으로 예상되고, 이에 따라 양측 수준 5%에서 효과를 나타내는 검정력 90%를 갖도록 설계됨. 이 가정에 따라 피네레논에 대한 일차 평가변수 발생률의 19% 감소가 관찰될 것으로 예상되고, 연간 피레네논 중단율 5%, 위약 중단율은 HR 영향을 미치지 않는다고 가정

- 포아송 과정의 위약률 매개변수 및 지수 분포 위험률이 대상자 당 0.014 HHF/월, 0.004 CV 사망/월로 선택되어 이 값을 적용하면 위약의 복합 사건 연간 발생율 9.0 events/100 patients-year, 위약의 CV 사망 연간 발생률 3.5 events/100 patients-year

(참고, 복합 사건 연간 발생률; CHARM-Preserved 9.1, PARAGON-HF 8.9, TOPCAT trial의 BNP층 8.5
CV 사건 연간 발생률; CHARM-Preserved 3.9, PARAGON-HF 3.1, TOPCAT trial의 BNP층 3.9)

→ 이전 시험보다 최근에 입원한 대상자를 더 많이 모집하도록 계획되어 사건 위험이 더 높을 것으로 예상되기 때문에 발생률 매개변수가 대상자당 0.005125 CV 사망/월, HF 발생률 0.0182 HF/월로 증가됨

→ 위약의 일차 복합 사건 발생률 12.5, CV 사망 4.6이고, 프레일티 분산은 5.0으로 선택되어 총 복합사건 대비 1차 복합 사건의 비율은 약 1.8임

Table 9–1 Power for Assumed Sample Size Scenario and Some Variations

Sample size	Rate ratio HF events	Hazard ratio CV death	Power primary α=5%	Power primary α=1%	Power Time-to-first α=5%
5500	0.75	0.80	90%	74%	74%
	0.75	0.90	89%	73%	64%
	0.78	0.90	79%	58%	53%
	0.72	0.80	95%	86%	82%

Abbreviations: α = alpha; CV = cardiovascular; HF = heart failure

(BAY 94-8862 (finerenone) Study Protocol (20103) 9.2)

- 주요 선정기준:

1) 시험대상자 동의 시점 기준으로 만 40세 이상인 남성 또는 여성
2) NYHA 등급 II~IV를 동반한 심부전 진단, 주로 심부전으로 인한 통원 또는 입원(입원한 환자가 입원 상태로 무작위배정 할 수 없는 경우, 퇴원 후 가능한 빨리 무작위배정을 권장)
3) 이뇨제 치료 경험: 무작위배정 이전 최소 30일 이상
4) 심장의 구조적 이상소견: 지난 12개월 이내, 아무리 늦어도 스크리닝 시에 수행된 현지 영상 촬영 측정을 기반으로 다음과 같은 소견 중 최소 1개 이상에 해당하는 경우로 정의함
   - LAD ≥3.8cm, LAA ≥20cm^2, LAVI >30mL/m^2, LVMI ≥115g/m^2(남성)/ 95g/m^2(여성), 중격 두께 또는 후벽 두께 ≥1.1cm
5) 문서화된 LVEF ≥40%: 지난 12개월 이내, 아무리 늦어도 스크리닝 시 측정값, 사용 가능한 수치가 여러 개일 경우 반드시 가장 최근의 측정치 사용
6) 동리듬이면서 지속중인 발작성 심방세동 진단이 없는 경우 NT-proBNP ≥300pg/mL(BNP ≥100pg/mL)인 환자 또는 심방세동이 있으면서 NT-proBNP ≥900pg/mL(BNP ≥300pg/mL)인 환자
   - HF 요법 개시 또는 변경을 필요로 하는 HF로 인해 입원한 경우 또는 환자가 정맥투여 이뇨제 요법을 필요로 하는 HF로 인한 응급 방문을 한 경우에는 무작위배정 이전 90일 이내
   - 지난 90일 이내 환자가 HF로 인한 입원 또는 응급 HF 방문이 없었던 경우 무작위배정 이전 30일 이내

- 주요 제외기준:

1) 스크리닝 또는 무작위배정 방문 시 eGFR<25 mL/min/1.73m^2.
2) 스크리닝 또는 무작위배정 방문 시 혈청/혈장 칼륨 > 5.0mmol/L.
3) 무작위배정 전 90일 이내 심근경색 발생 또는 박출률을 감소시켰을 수 있는 사건, 급성 염증성 심장병(예: 급성 심근염), 관상동맥우회술, 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 발작
4) 무작위배정 전 30일 이내 경피 관상동맥 중재술
5) 시험자의 소견으로 유의한 폐 질환, 빈혈 또는 비만 같이 환자의 호흡 곤란을 일차적으로 설명하는 대상자 HF 증상의 가능한 대체 원인. 구체적으로 이하의 환자는 제외됨
   - 가정 산소 요법 또는 만성적 경구 스테로이드 요법이 요구되는 중증 폐 질환
   - 원발성 폐 동맥 고혈압 이력

- 혈색소 <10g/d*
- 시험자가 임상적으로 유의하다고 간주하는 판막성 심장병
- 스크리닝 시 BMI >50kg/m^2

6) 스크리닝 또는 무작위배정 시 3가지 이상의 혈압강하제를 사용한 치료를 받지 않고 있다면 SBP ≥160 mmHg 또는 치료와 무관하게 ≥180 mmHg 인 경우
7) 스크리닝 또는 무작위배정 시 지속성 심실 빈맥 및 심방 세동, 또는 휴식기 심실 박동수가 >110bpm인 심방 조동을 포함하지만 이에 국한되지 않는 생명을 위협하거나 조절되지 않는 부정맥
8) 스크리닝 또는 무작위배정 시 평균 SBP <90mmHg인 증상성 저혈압
9) 스크리닝 또는 무작위배정 시점까지 수술 예정인 HF의 일차 원인(예: 중증 대동맥 협착증 또는 중증 승모판 역류와 같은 판막질환)
10) 분만전후심근병증, 항암제 사용과 관련된 심근병증, 바이러스성 심근염, 좌측 구조 질환이 없는 우측 심부전, 심낭 협착, 유전성 비대심근병증 또는 아밀로이드증을 포함한 침윤성 심근병의 과거 병력
11) 스크리닝 또는 무작위배정 시 좌측 심실 보조 장치 사용
12) 연속 >7일 MRA 치료 중 고칼륨혈증 또는 급성 신부전으로 인해 MRA 치료가 영구적으로 중단된 과거 이력
13) 임신 또는 수유 여성
14) 시험약(주성분 또는 부형제)에 대한 알려진 과민증
15) 스크리닝 또는 무작위배정 시 Child-Pugh C로 분류되는 간 기능부전*
16) 에디슨병
17) 무작위배정 전 24시간 이내 IV 혈관확장제(예: 질산염, 니트로푸루시드), IV 나트륨이뇨펩티드(예:네시리티드, 카르페리티드), IV 양성 근육수축제 또는 기계적 보조(대동맥내 풍선 펌프, 기관내 삽관, 인공 호흡, 또는 심실 보조 장치)의 요구
18) 무작위배정에서 둘 이상의 ACEI, ARB 또는 ARNI, 또는 동시에 두 가지를 사용한 치료가 요구되는 대상자
19) 스크리닝 전 12개월 이내 지속적인(최소한 90일) MRA(예: 스피로놀락톤, 에플레레논, 칸레논, 에삭세레논) 치료. 무작위배정 전 최소 30일전 마지막 투여. 시험 등록을 목적으로 MRA 치료를 일시 중단하지 말아야 한다.
20) 무작위배정 전 및 투여 기간 동안 중단할 수 없는 레닌 억제제 또는 칼륨보존 이뇨제를 사용한 병용 치료
21) 강력한 CYP3A4 억제제(예: 이트라코나졸, 리토나비르, 인디나비르, 코비시스타트, 클래리트로마이신) 또는 중등도이거나 강력한 CYP3A4 유도제를 사용한 병용 전신 요법을 무작위배정 7일 전 및 치료 기간 동안 중단할 수 없는 경우

**관련 실험실 매개변수의 평가는 빈혈(HF 증상의 다른 원인으로서) 또는 간 기능부전이 임상적으로 의심되는 경우에만 요구됨*

- 병용금기 약물
  - MRA(에플레레논, 스피로노락톤, 칸레논, 에삭세레논, 레논 억제제) 또는 칼륨 보존성 이뇨제
  - 다음 중 둘 이상: ACEI, ARB, ARNI
  - 강력한 CYP3A4 억제제 및 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제

- 임상시험용 의약품 투여방법 및 투여기간 : 피네레논 또는 위약 1일 1회 1정

eGFR value at the baseline visit, based on local lab. results	eGFR 25 to < 60 mL/min/1.73m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m^2	
	피네레논	위약	피네레논	위약
시작용량	10mg, OD (용량 1 수준)	OD	20mg, OD	OD
유지용량	20mg, OD (용량 2 수준)	OD	40mg, OD (용량 3 수준)	OD

하향 적정 후 최소 용량	10mg, OD	OD	10mg, OD	OD
상향 적정 후 최대 용량	20mg, OD	OD	40mg, OD	OD
시험약 복용	시험약 1일 1회 1정, 가급적 오전, 매일 일정한 시간에 복용 (참고, 시험약은 집에서 복용, 단, 첫 번째 PK 방문 당일에는 시험기관에서 복용)			
복용 누락	- 투여 예정 후 16시간 이내 발견하는 경우, 가능한 빨리 1정을 복용 - 투여 예정 후 >16시간에 발견하는 경우, 복용 '누락'으로 간주하고, 기다렸다가 평소(예정된) 시간에 시험약을 복용			
용량 상향 적정 • 방문 2(제 1개월)부터 계획된 방문 또는 예정 외 방문 • 표 6-2 및 표6-3 • 적정 후 4주±7일에 추가 안전성 방문 실시: 칼륨 및 신장 기능 모니터링*	**<피네레논>** - 혈청/혈장 칼륨 수준을 근거로 시험약을 다음 가능한 높은 용량으로 상향 적정 - 직전 방문과 비교 시 eGFR 감소 <30%일 경우 <위약> 거짓 적정(각 용량의 위약으로 적정)			
용량 하향 적정 • 계획된 또는 예정 외 방문 • 표 6-2 및 표6-3 • 고칼륨혈증이 아닌 다른 이유로 시험자가 제시한 적절한 기한 내에 예정 외 안전성 방문을 실시; 칼륨 및 신장 기능 모니터링*	• 칼륨≥5.5 이면, 단계적으로 다음 낮은 용량 수준으로 하향 적정 • 용량 수준 1을 투여 중이라면, 시험약 일시 중단; 시험자가 안전에 유해를 가하지 않고 의학적으로 적절하다고 판단하면 곧바로 용량 수준 1로 재개 • 시험자 소견상 대상자가 시험약의 최대 용량에 내약성을 보이지 않을 경우, 시험약 용량을 다음 낮은 용량 수준으로 낮출 수 있다.			

*참고: local lab 수치에 따른 칼륨 및 eGFR

표 6-2. 칼륨 수치 및 용량 조절 지침

혈청/혈장 칼륨 (K+ mmol/L)		**조치**
첫 번째 검체:		
<5.0		다음 높은 용량 수준으로 증량(또는 최대 허용 용량 수준 지속)
≥5.0~<5.5		현재 용량 수준을 지속
≥5.5~<6.0		다음 낮은 용량 수준으로 감량; 대상자가 용량 수준 1을 투여 시 시험약 일시 중단, 초기 K+ 결과 인지 후 72시간 이내 재검사; 선택 a에 따라 진행
≥6.0		시험약 일시 중단, 초기 K+ 결과 인지 후 72시간 이내 재검사; 선택 b에 따라 진행
두 번째 및 이후의 검체:		
선택 a	<5.5	현재 용량 지속
	≥5.5	다음 낮은 용량으로 하향 적정, 또는 시험약 일시 중단하고 K+ 재검사
선택 b	<5.5	용량 수준 1로 재개
	≥5. 5	시험약 중단 지속, 추가로 K+ 모니터링 지속 K+ <5.0 mmol/L인 경우에만 용량 수준 1로 재개

표 6-3. 시험 기간 동안 신장 기능 모니터링 및 용량 조절

무작위배정 이후 eGFR (mL/min/1.73m^2)	**조치**
베이스라인 시점 대비 ≥25% 및 <40% 감소	1. 잠재적인 가역적 원인을 확인: a. 신장 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 병용약물(예: NSAID, 항생제) b. 이상반응(예: 요로감염, 오폐, 탈수) 2. 임상적으로 적절하다고 판단된다면 잠재적인 가역적 원인을 해결한다.
베이스라인 시점 대비 ≥40% 감소	1. 잠재적인 가역적 원인을 확인 2. 시험자의 재량에 따라 다음과 같이 시험약을 하향 적정하거나 일시 중단 • 추가적인 eGFR/크레아티닌 모니터링 • eGFR/크레아티닌이 허용 가능한 수치(개별 대상자마다 결정)에 도달했다면, 다음 낮은 용량 수준에서(또는 대상자가 이미 용량 수준 1을 투여 중이라면 용량 수준 1에서) 시험약을 재개한다. 3. 이차 평가변수로서 eGFR 감소 ≥ 50% 또는 ≥57%를 확인*하기 위해 4주 후 중앙 실험실에서 재검사
*중앙 실험실 자료를 바탕으로 감소	

• 용량설정 근거

- LVEF ≥40% 환자에 대한 외삽은 피네레논의 예상 안전성 profile 및 ARTS-HS 자료(HFrEF 환자 대상 2b상)에 기반한 노출/반응 모델에 기초함
- 전반적으로, HFrEF 환자에서 두 매개 변수(eGFR, 칼륨수치)에 대한 노출/반응 관계는 체중, 베이스라인 시점 eGFR 및 칼륨 수치와 같이 PK에 영향을 미치는 인자와 관련된 베이스라인 시점 특성이 ARTS-HF 시험 집단

과 유사하다는 가정하에 HFpEF 환자에게 외삽 적용이 가능한 것으로 간주함. 이러한 조건에서, 총 HF 집단에서 피네레논 10, 20, 40mg에 대해 혈청 칼륨의 예상변화는 각각 0.1, 0.2, 0.2 mmol/L이고, 베이스라인 대비 예상되는 상대적 eGFR 변화는 각각 2.4, 3.1, 3.8%임. 이러한 범위는 ARTS-HF 집단의 약 79%에서 eGFR ≤60mL/min/1.73m^2 환자이기 때문에 최악의 시나리오를 나타낼 것으로 예상함

- 최소 용량으로서 피네레논 10mg OD에 대한 근거: ARTS-HF에서 피네레논 10-20mg, OD 투여군은 에플레레논과 비교해 모든 원인으로 인한 사망, CV 사망, 최초 CV 입원까지의 시간 및 HF 악화로 인한 응급 발생으로 구성된 탐색적 복합 평가변수에서 의미있는 감소가 나타났고, 이상반응의 발생률이 낮고 고칼륨혈증 발생률은 에플레레논과 유사했음
- eGFR ≤60mL/min/1.73m^{2}인 환자에서 최대 유지 용량으로 피네레논 20mg OD에 대한 근거: ARTS-HF 시험에서 eGFR ≤60mL/min/1.73m^{2}이고 UACR>300mg/g 하위군(총 집단의 71%)에서 칼륨 수치 >6mmol/L 및 eGFR 감소>40%이 확인되어, 신장애 환자에서 피네레논 농도 증가는 고칼륨혈증 및 eGFR 감소 위험 증가와 연관있음에 따라 용량 제한함
- eGFR >60mL/min/1.73m^{2}인 환자에서 최대 유지 용량으로 피네레논 40mg OD에 대한 근거: ARTS-HF 자료를 기반으로 한 노출/반응(PK/PD) 분석 및 시뮬레이션에 기반함. 정상 신장기능 또는 경증 신장애 환자에게 피네레논 40mg 투여 후 베이스라인 대비 혈청 칼륨 및 eGFR 변화는 중등도 신장애 환자에게 피네레논 20mg 투여 후 변화와 크게 중첩되는 것으로 추정됨. 또한 건강한 대상자에서 피네레논 40mg 반복투여는 안전하고 내약성이 양호했고, 피네레논 노출은 1.25~80mg 용량 범위에서 선형적이었음. eGFR >60mL/min/1.73m^{2}인 환자에서 40mg 용량의 안전성은 20mg을 시작용량으로 하고 혈청 칼륨 및 eGFR 측정 후에만 40mg으로 증량하고, 하향 적정 가능함

- 일차 유효성 평가 변수

: CV 사망 및 총(최초 및 재발) HF 사건(HHF 및 HF로 인한 응급 방문)의 복합 평가변수

- 이차 유효성 평가변수

1) 총(최초 및 재발) HF 사건까지의 시간
2) NYHA 등급의 베이스라인 시점부터 제12개월까지 개선
3) KCCQ의 TSS(total symptom score)의 베이스라인 시점부터 제6, 9 및 12개월까지 변화
   *TSS = Symptom Frequency Score와 Symptom Burden Score의 평균
4) 복합 신장 평가변수의 최초 발생까지의 시간: 베이스라인 대비 eGFR의 ≥57% 지속적(최소 4주 동안) 감소, 또는 eGFR <15 mL/min/1.73m^{2}으로 지속적 감소 또는 투석이나 신장 이식 개시
5) 모든 원인의 사망까지의 시간

- 탐색적 유효성 평가변수

- 최초 CV 입원 발생까지의 시간
- 최초 모든 원인으로 인한 입원 발생까지의 시간
- CV 입원 총 발생 횟수
- 다음 복합 평가변수의 최초 발생까지의 시간

: CV 사망 또는 치명적이지 않는 CV 사건(즉, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 HHF)

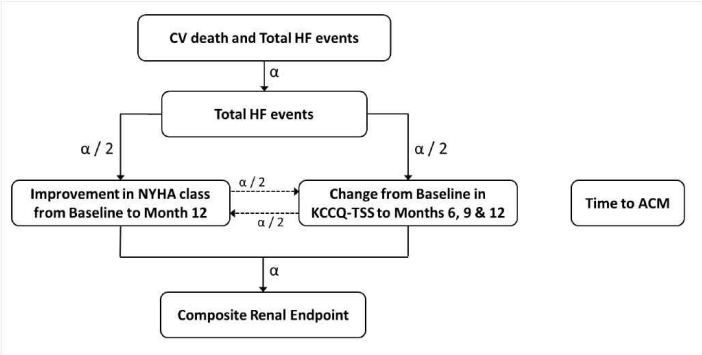
- 다음 복합 평가변수의 최초 발생까지의 시간: 베이스라인 대비 eGFR의 ≥57% 지속적(최소 4주 동안) 감소, 또는 eGFR <15 mL/min/1.73m2으로 지속적 감소 또는 투석이나 신장 이식 개시
- 베이스라인 대비 eGFR, UACR의 변화
- 총 eGFR 기울기 및 하위 요소인 급성 및 만성 기울기로 측정한 eGFR의 평균 변화율
- 퇴원 생존 일수 (Day alive and out of hospital)
- 새로운 심방 세동이 발생하기까지의 시간
- 베이스라인 대비 KCCQ 및 EQ-5D-5L로 측정한 건강 관련 삶의 질 요약 점수의 변화

• 안전성 평가변수:
- 약물을 중단하는 AE, SAE
- 베이스라인 대비 혈청 칼륨 변화, 고칼륨혈증(>5.5 mmol/L) 및 중증 고칼륨혈증(>6.0 mmol/L) 대상자 수, 고칼륨혈증으로 인한 입원 대상자 수, 고칼륨혈증으로 인한 영구적인 약물 중단 대상자 수
- eGFR(CKD-EPI) 변화, 신장 기능 악화로 인한 입원 대상자 수, 신장 기능 악화로 인한 영구적인 약물 중단 또는 시험약물 중단 대상자 수
- 베이스라인 대비 실험실적 검사 변화, 활력징후(맥박, SBP, DBP) 변화, 체중 변화

• 유효성 평가변수 분석계획(다중 검정)
- 중간분석 실시: 1차 유효성 평가변수 사건 총 수의 2/3가 관찰된 시점에 실시, 전체 양측유의수준 0.270%에서 수행
- 전체 유의수준 5%로 유지하기 위해 최종 α=4.967%에서 수행
- 1차 및 2차 유효성 평가변수의 계층 검정 이용

1) 1차 복합 평가변수 분석: 치료군을 고정 효과로, 층화인자 [국가/지역, LVEF(<60%, ≥60%)]를 포함하고, 강건한 표준 오차를 적용한 Andersen-Gill 모델(LWYY 모델; 비례 발생률 모델)로 분석
2) 1차 CV 복합 평가변수가 양측 유의수준 0.04967에서 통계적 유의성에 도달할 경우, 2차 평가변수를 아래 순서와 같이 검정
   가) 총(최초 및 재발) HF 사건 발생까지의 시간이 양측 유의수준 0.04967에서 검정
   나) 총 HF 사건이 통계적으로 유의할 경우, Bonferroni- Holm 절차를 사용하여 NYHA class와 KCCQ 평가변수를 검정. 즉 두 평가변수 중 최소 하나가 양측 유의수준 0.04967/2에서 유의할 경우, 나머지 평가변수는 양측 유의수준 0.04967에서 검정
   다) NYHA class와 KCCQ 평가변수가 통계적으로 유의할 경우, 신장 복합 평가변수를 양측 유의수준 0.04967로 검정
3) 2차 신장 복합 평가변수가 양측 p<0.04967388에서 통계적 유의성에 도달할 경우, 추가 2차 평가변수를 양측 0.04967388 수준에서 검정

Figure 3-2 Multiple testing procedure for primary and secondary endpoints

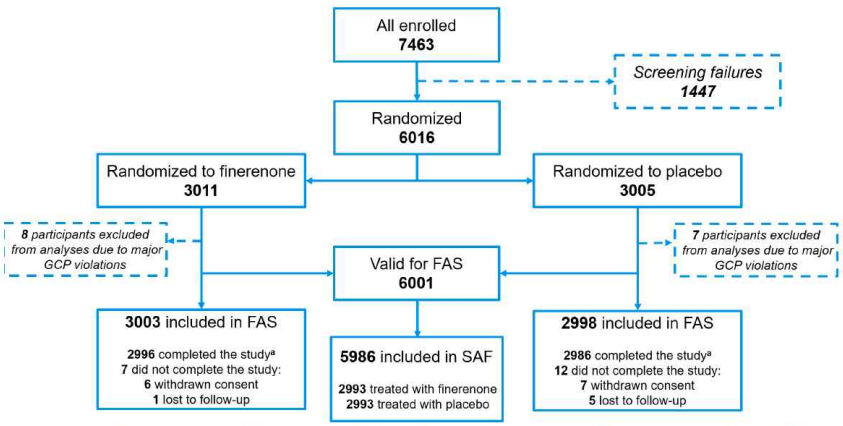


Note: Since the study was not stopped early for overwhelming efficacy, a two-sided alpha of 0.04967 was used for the final analysis.

- 시험기관: 37개국 654개 기관 참여
- 분석군 대상자 수
  - 계획된 대상자 수: 약 5,500명 → 6,000명(사건 발생율이 예상보다 낮아 SAP 변경)
  - 등록된 대상자 수: 총 7,463명
  - 무작위배정 된 대상자 수: 총 6,016명(스크리닝 실패율 19.4%)
  - FAS 분석군: 6,001명 (피네레논 3,003명, 위약 2,998명)(GCP 위반* 15명 제외)
    *GCP 위반: 조사자 CGP 위반 13명(site 82003, 루마니아),
    1명이 두 개 site에 등록(ID41002003, ID410100015)
  - SAF 분석군: 5,986명 (피네레논 2,993명, 위약 2,993명)(시험용의약품 미투여 15명 제외)

* 국내 대상자(FAS): 총 74명(1.2%) - 피네레논 37명, 위약 37명

Figure 2-2 Participant disposition flow (FINEARTS-HF)



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

Source: Module 5.3.5.1, Report B002803, Table 8.1.1/15

- 시험 총 관찰기간: 중앙값 피네레논 32.23개월, 위약 32.08개월
- 시험약 투여기간: 군간 유사함
  - 치료 기간 중앙값: 피네레논 28.03개월, 위약 28.07개월
  - 누적 치료 기간: 최소 24개월 이상 투여한 환자는 피네레논 58.6%, 위약 60.1%, 최소 36개월 이상 투여한 환

자는 피네레논 24.4%, 위약 25.2%, 시험대상자의 약 10%가 최소 39개월 동안 시험약을 복용했음(피네레논 10.1%, 위약 9.9%).

- 시험약 총 노출: 12410.78 patient-year(피네레논 6183.85 patient-years, 위약 6226.92 patient-years)

- 투여 완료 대상자 수: 치료군간 유사(피네레논 68.3%, 위약 67.4%)

Table 2-1 Disposition: end of treatment (FAS, FINEARTS-HF)

	Finerenone N=3003 (100%)	Placebo N=2998 (100%)
Completed treatment period	**2051 (68.3%)**	**2021 (67.4%)**
Not completed	952 (31.7%)	977 (32.6%)
Primary reason		
Adverse event	143 (4.8%)	127 (4.2%)
Death	332 (11.1%)	356 (11.9%)
Withdrawal by participant	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Non-compliance with study intervention	16 (0.5%)	21 (0.7%)
Physician decision	66 (2.2%)	59 (2.0%)
Technical problems	13 (0.4%)	14 (0.5%)
Protocol deviation	63 (2.1%)	72 (2.4%)
Outcome event	40 (1.3%)	46 (1.5%)
Participant decision	212 (7.1%)	217 (7.2%)
Participant decision: COVID-19 pandemic-related	8 (0.3%)	10 (0.3%)
Logistical reason: COVID-19 pandemic-related	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Participant decision: regional crisis	0	1 (<0.1%)
Logistical reason: regional crisis	2 (<0.1%)	3 (0.1%)
Other	19 (0.6%)	15 (0.5%)

Source: Module 5.3.5.1, Report B002803, Table 8.1.1/18

- 중요한 계획서 위반 대상자: 치료군간 유사(피네레논 63.8%, 위약 63.1%)

Table 4-3 Number of participants with important protocol deviations (all randomized participants)

Protocol deviation category	Finerenone N=3011 (100%)	Placebo N=3005 (100%)
Participants with any important deviation	**1922 (63.8%)**	**1897 (63.1%)**
Procedure deviations	1035 (34.4%)	982 (32.7%)
Time schedule deviations	760 (25.2%)	721 (24.0%)
Other protocol deviations	570 (18.9%)	582 (19.4%)
Treatment deviations	404 (13.4%)	423 (14.1%)
Inclusion/exclusion criteria not met but participant entered treatment	315 (10.5%)	335 (11.1%)
Excluded concomitant medication treatment	87 (2.9%)	107 (3.6%)
Withdrawal criteria during treatment phase present but not withdrawn	44 (1.5%)	66 (2.2%)
Randomization errors	6 (0.2%)	5 (0.2%)

Participants might have had more than one protocol deviation but are only counted once within each deviation category.
Source: Table 8.1.1/8

- 조기 응급 눈가림 해제: SUSAR로 보고된 87명[조사자에 의한 눈가림 해제 6명(피네레논 2명, 위약 4명), sponsor 약물감시부서에 의한 눈가림 해제 81명(피네레논 51명, 위약 30명)]. 눈가림 해제된 대상자 모두 FAS 또는 SAF에서 제외되지 않았음

- 인구통계학적 특성

: 군간 유사했음. 시험대상자의 여성(45.5%)이었고, 대부분이 백인(78.9%) 또는 아시아인(16.6%)이었고, 평균 연령은 만 71.99세(SD 9.65세)로, 65~74세(36.3%), 75~84세(34.8%)이었고, 평균 BMI는 29.94 kg/m2(SD 6.12 kg/m2)였음

- 지역은 동유럽(44.2%), 서유럽, 오세아니아 및 그 외(20.9%), 아시아(16.4%), 라틴 아메리카(10.7%), 북미(7.8%)이었음

- LVEF는 평균 52.56%(SD 7.81), ≥50%~<60%(44.6%), <50%(36.2%)였고, LVEF<40% 과거력이 있는 대상자

(4.5%)였음(회복된 HF 또는 박출률이 개선된 HF를 지닌 시험 참여자)

- NYHA class II(69.1%), III(30.2%), 심방세동(38.2%), 당뇨병(40.6%)
- 평균 eGFR은 62.11±21.69 mL/min/1.73m^{2}으로 ≥60 mL/min/1.73m2가 51.5%였음. UACR 기하 평균은 24.77 mg/g이었고, 고알부민뇨(30~<300 mg/g: 28.5%), 초고알부민뇨(≥300 mg/g: 9.6%)였음
- 평균 혈청 칼륨수치는 4.37±0.47 mmol/L였고, ≤4.5 mmol/L가 65.4%였음
- NT-proBNP 중앙값 1041.40 pg/mL

표 2-3: 인구통계 자료 (FAS)

		피네레논 N = 3003(100%)	위약 N = 2998 (100%)
성별	남성	1648 (54.9%)	1621 (54.1%)
	여성	1355 (45.1%)	1377 (45.9%)
인종			
백인		2366 (78.8%)	2369 (79.0%)
흑인 또는 아프리카계 미국인		49 (1.6%)	39 (1.3%)
아시아인		497 (16.6%)	499 (16.6%)
아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민		75 (2.5%)	74 (2.5%)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민		1 (<0.1%)	0
보고되지 않음		8 (0.3%)	9 (0.3%)
다인종		7 (0.2%)	8 (0.3%)
지역(층화 분석을 위한 통합된 지역)			
서유럽 및 오세아니아		290 (9.7%)	298 (9.9%)
남서유럽		334 (11.1%)	334 (11.1%)
중앙유럽		498 (16.6%)	496 (16.5%)
동남유럽		424 (14.1%)	420 (14.0%)
북동유럽		407 (13.6%)	405 (13.5%)
아시아		493 (16.4%)	490 (16.3%)
북미		235 (7.8%)	236 (7.9%)
라틴아메리카		322 (10.7%)	319 (10.6%)
지역(하위군 분석을 위한 통합된 지역)			
서유럽, 오세아니아 및 그 외		624 (20.8%)	632 (21.1%)
동유럽		1329 (44.3%)	1321 (44.1%)
아시아		493 (16.4%)	490 (16.3%)
북미		235 (7.8%)	236 (7.9%)
라틴아메리카		322 (10.7%)	319 (10.6%)
연령 (years)			
Mean (SD)		71.94 (9.60)	72.04 (9.69)
Median		73.00	73.00
Min, Max		40.0, 96.0	40.0, 97.0
Age group (years)			
40-64 years		643 (21.4%)	619 (20.6%)
65-74 years		1074 (35.8%)	1107 (36.9%)
75-84 years		1060 (35.3%)	1030 (34.4%)
≥85 years		226 (7.5%)	242 (8.1%)

source: Module 5.3.5.1, Report B002803, Table 8.1.1/23

표 2-4: 베이스라인 특성 (FAS)

	피네레논 N = 3003(100%)	위약 N = 2998 (100%)
베이스라인 LVEF(%)		
n	2997	2996
평균(SD)	52.64 (7.82)	52.49 (7.81)
중앙값	53.00	52.45
최소값, 최대값	34.0, 83.0	40.0, 83.8
베이스라인 LVEF 범주		
<60%	2422 (80.7%)	2424 (80.9%)

표 2-4: 베이스라인 특성 (FAS)

	피네레논 N = 3003(100%)	위약 N = 2998 (100%)
≥60%	575 (19.1%)	572 (19.1%)
베이스라인 LVEF 범주		
<50%	1093 (36.4%)	1079 (36.0%)
≥50% ~ 60%	1329 (44.3%)	1345 (44.9%)
≥60%	575 (19.1%)	572 (19.1%)
베이스라인 <40% 과거력		
있음	147 (4.9%)	126 (4.2%)
NYHA 등급		
II	2081 (69.3%)	2065 (68.9%)
III	903 (30.1%)	910 (30.4%)
IV	18 (0.6%)	23 (0.8%)
결측	1 (<0.1%)	0
지표 HF 사건		
무작위배정부터≤7일	609 (20.3%)	610 (20.3%)
>7일 ~ ≤3개월	1030 (34.3%)	998 (33.3%)
>3개월 또는 지표 HF 사건 미발생	1364 (45.4%)	1390 (46.4%)
지표 HF 사건(가장 마지막에 발생한) 유형 및 해당 시점		
HF로 인한 입원	1718 (57.2%)	1735 (57.9%)
무작위배정부터≤7일	501 (16.7%)	504 (16.8%)
>7일 ~ ≤3개월	813 (27.1%)	794 (26.5%)
>3개월	404 (13.5%)	437 (14.6%)
응급 HF 방문	369 (12.3%)	362 (12.1%)
무작위배정부터≤7일	108 (3.6%)	106 (3.5%)
>7일 ~ ≤3개월	217 (7.2%)	204 (6.8%)
>3개월	44 (1.5%)	52 (1.7%)
지표 사건 미발생	916 (30.5%)	901 (30.1%)
베이스라인 ECG 시 심방세동		
있음	1165 (38.8%)	1128 (37.6%)
베이스라인 혈청 칼륨(mmol/L)		
평균 (SD)	4.38 (0.48)	4.37 (0.47%)
중앙값	4.40	4.40
최소값, 최대값	2.6, 7.3	2.9, 7.3
베이스라인 혈청 칼륨(mmol/L) 범주		
≤4.5 mmol/L	1969 (65.6%)	1958 (65.3%)
>4.5 mmol/L	1034 (34.4%)	1040 (34.7%)
베이스라인 혈청 칼륨(mmol/L) 범주		
<4.8 mmol/L	2571 (85.6%)	2581 (86.1%)
≥4.8 ~ 5.0 mmol/L	223 (7.4%)	215 (7.2%)
>5.0 mmol/L	209 (7.0%)	202 (6.7%)
베이스라인 SBP (mmHg)		
평균 (SD)	129.47 (15.35)	129.30 (15.30)
베이스라인 SBP (mmHg) 범주		
<90 mmHg	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
90 - <130 mmHg	1465 (48.8%)	1510 (50.4%)
≥130 - <160 mmHg	1467 (48.9%)	1421 (47.4%)
≥160 mmHg	68 (2.3%)	62 (2.1%)
베이스라인 eGFR (mL/min/1.73m^2)		
평균(SD)	61.94 (19.42)	62.27 (20.04)
중간값	60.90	61.00
최소값, 최대값	19.9, 118.2	4.3, 133.2
베이스라인 eGFR (mL/min/1.73m^2) 범주		
<60 mL/min/1.73m^2	1451 (48.3%)	1437 (47.9%)
≥60 mL/min/1.73m^2	1552 (51.7%)	1561 (52.1%)
베이스라인 eGFR (mL/min/1.73m^2) 범주		
<45 mL/min/1.73m^2	649 (21.6%)	683 (22.8%)

표 2-4: 베이스라인 특성 (FAS)

	피네레논 N = 3003(100%)	위약 N = 2998 (100%)
45 ~<60 mL/min/1.73m^2	802 (26.7%)	754 (25.2%)
60 ~<90 mL/min/1.73m^2	1278 (42.6%)	1274 (42.5%)
≥60 mL/min/1.73m^2	274 (9.1%)	287 (9.6%)
베이스라인 시 당뇨병		
있음	1217 (40.5%)	1222 (40.8%)
베이스라인 시 ACEI, ARB 또는 ARNI 사용		
있음	2379 (79.2%)	2380 (79.4%)
베이스라인 시 SGLT-2 억제제 사용		
있음	393 (13.1%)	424 (14.1%)
베이스라인 NT-proBNP (pg/mL)		
N	2930	2913
기하평균(SD)	932.93 (3.10)	921.94 (3.10)
중앙값	1052.50	1028.00
최소값, 최대값	10.2, 39357.9	10.2, 61579.4
베이스라인 UACR (mg/g)		
N	2901	2896
기하평균(SD)	24.66 (5.53)	24.89 (5.54)
중앙값	18.00	19.00
최소값, 최대값	0.8, 10135.0	1.0, 11451.0
베이스라인에서 알부민뇨(mg/g) 범주		
<30 mg/g	1765 (58.8%)	1746 (58.2%)
30~<300 mg/g	844 (28.1%)	868 (29.0%)
≥308.2 mg/g	292 (9.7%)	282 (9.4%)
결측	102 (3.4%)	102 (3.4%)

source: Module 5.3.5.1, Report B002803, Table 8.1.1/27

- 병력: 심부전 외 가장 빈번한 병력은 고혈압(각각 87.9%, 89.6%), 심방세동/조동(각각 55.6%, 55.0%), T2DM(각각 40.5%, 40.8%) 및 관상동맥질환(각각 38.1%, 38.6%)등의 순이었음
- 병용약물: 이전 및 병용 사용은 군간 유사했음
  - 베이스라인 시점: 이뇨제(고리 이뇨제 87.3%, 티아지드계 이뇨제 13.8%), 베타 차단제(84.9%), ACEI 또는 ARB(79.3%), ARNI(8.5%), 스타틴(67.5%), SGLT-2 억제제(13.6%) 등
  - 치료기 동안 병용약물: 이뇨제(고리 이뇨제 91.4%, 티아지드계 이뇨제 18.2%), 베타 차단제(89.1%), ACEI 또는 ARB(84.2%), ARNI(12.8%), 스타틴(72.3%), SGLT-2 억제제(30.9%) 등
  - 시험 중재 이후 투여 시작된 병용약물: 군간 유사했으나, 칼륨강하제(피네레논 3.4%, 위약 1.4%), 칼륨보충제(각각 12.8%, 18.6%), CCB(각각 17.4%, 19.7%), SGLT-2 억제제(각각 19.8%, 21.9%)의 사용은 상이했음. 시험 중재 이후 MRA(각각 13.7%, 13.9%)가 병용되었고, 가장 빈번하게 사용된 성분은 스피로노락톤(각각 10%, CSR Table 8.1.3/8)였음. 대부분의 MRA 병용은 시험 중재 종료 이후에 발생했으며, 시험 중재 종료 전 MRA 병용을 시작한 경우는 각각 3.6%, 4.8%였음

표 2-6: 시험 중재 이후에 시작된 관심대상 병용 약물(FAS)

	피네레논 N = 3003(100%)	위약 N = 2998 (100%)
1가지 이상 관심대상 SDG 약물을 복용한 대상자 수(%)	**2283 (76.0%)**	**2309 (77.0%)**
ACEI 또는 ARB	995 (33.1%)	1022 (34.1%)
ARNI	217 (7.2%)	250 (8.3%)
베타 차단제	999 (33.3%)	1014 (33.8%)
고리 이뇨제	1441 (48.0%)	1441 (48.1%)
티아지드계 이뇨제	208 (6.9%)	213 (7.1%)
디곡신	199 (6.6%)	189 (6.3%)

질산염	266 (8.9%)	282 (9.4%)
칼륨보충제	385 (12.8%)	557 (18.6%)
칼륨강하제(결합제 포함)	102 (3.4%)	41 (1.4%)
알파 차단제	400 (13.3%)	456 (15.2%)
칼슘 통로 차단제(CCB)	523 (17.4%)	591 (19.7%)
중추작용 항고혈압제	67 (2.2%)	70 (2.3%)
CYP3A4 억제제	1252 (41.7%)	1269 (42.3%)
CYP3A4 유도제	385 (12.8%)	380 (12.7%)
아스피린	276 (9.2%)	265 (8.8%)
스타틴	530 (17.6%)	519 (17.3%)
MRA	**410 (13.7%)**	**418 (13.9%)**
OATP 기질	846 (28.2%)	876 (29.2%)
인슐린 및 유사체	305 (10.2%)	289 (9.6%)
SGLT-2 억제제	596 (19.8%)	656 (21.9%)
기타 항당뇨병제	395 (13.2%)	401 (13.4%)

투여 기간 이내에 복용한 약물이 시험 중재 시작 이후에 시작된 경우 이 표에 포함됨
한 명의 시험차여자는 각 표준 약물군 내에서 1회씩만 계수됨
기타 항당뇨병제: DPP4 억제제, GLP-1 작용제, 비구아나이드, 설포닐우레아, 알파 글루코시데이즈 억제제, 메글리티니드, 티아졸리딘디온이 포함됨
SDG; Standard drug group
source: Module 5.3.5.1, Report B002803, Table 8.1.3/6

- 치료 순응도 80~120%(FAS): 피네레논 90.2%, 위약 91.0%로 두 군 모두 높았음
- 투여 용량 및 적정
  - 일일 평균 투여 용량은 eGFR >60 mL/min/1.73m^2 하위군에서는 각각 32.29(9.12) vs. 34.48(7.75) mg, eGFR ≤60 mL/min/1.73m2 하위군에서는 각각 15.63(4.35) vs. 16.70(4.03) mg이었음
  - 상향적정: 피네레논은 eGFR ≤60 mL/min/1.73m^2 하위군에서는 3개월 시점부터 20mg로 상향 적정되어 투여된 대상자가 약 60%이상으로 유지되었음[1개월째 10mg(61.2%), 20mg(33.5%); 3개월째 10mg(30.3%), 20mg(60.3%); 6개월째 10mg(22.8%), 20mg(64.6%)] eGFR >60 mL/min/1.73m^2 하위군에서는 3개월 시점부터 40mg로 상향 적정되어 투여된 대상자가 약 68%이상으로 유지되었음[1개월째 20mg(61.9%), 40mg(33.2%); 3개월째 20mg(25.5%), 40mg(64.6%); 6개월째 20mg(18.0%), 40mg(69.3%)]. 위약은 상향 적정된 비율이 eGFR 하위군별 피네레논 대비 약 10% 더 높았음
  - 하향적정/중단(Table 4-15): 하향적정 또는 중단 발생률은 용량별로 상이했고, 하향적정 또는 중단한 가장 빈번한 사유는 이상사례였음

Table 4-15 Frequency of participants who down-titrated or interrupted study intervention by baseline eGFR subgroup (FAS)

eGFR at baseline:	≤60 mL/min/1.73 m^2		eGFR at baseline:	>60 mL/min/1.73 m^2	
Maintenance dose:	20 mg		Maintenance dose:	40 mg	
	Finerenone (N=1423)	Placebo (N=1410)		Finerenone (N=1580)	Placebo (N=1588)
Number (%) of participants with any down-titration/interruption	764 (100.0%)	623 (100.0%)		706 (100.0%)	568 (100.0%)
Interruption			**Interruption**		
20mg → 0mg	313 (41.0%)	330 (53.0%)	40mg → 0mg	245 (34.7%)	276 (48.6%)
10mg → 0mg	358 (46.9%)	231 (37.1%)	20mg → 0mg	199 (28.2%)	142 (25.0%)
Down-titration			**Down-titration**		
20mg → 10mg	286 (37.4%)	172 (27.6%)	40mg → 20mg	275 (39.0%)	186 (32.7%)
			20mg → 10mg	143 (20.3%)	67 (11.8%)

Each participant is counted once per dose change and once per reason within each dose change. Only dose levels allowed by the protocol are displayed for this table. Doses not foreseen by the protocol and erroneously prescribed by the investigator are omitted.
Participants with unknown local eGFR value prior to randomization are considered according to their actual starting dose, i.e. ≤60 mL/min/1.73 m^2 for a participant starting on 10mg and >60 mL/min/1.73 m^2 for a participant starting on 20mg.
eGFR = estimated glomerular filtration rate
Source: Table 8.1.4/8

<유효성>

- **유효성 평가변수 검정 결과**

: 일차 복합 평가변수는 p=0.0072로 통계적 유의성을 달성하였고, 사전 규명된 다중 검정 절차에 따라 이차 평가변수인 총 HF 사건이 검정한 결과, p=0.0072로 통계적 유의성을 달성함. 다음 이차 유효성 평가변수는 Bonferroni-Holm process를 사용하여 KCCQ-TSS의 베이스라인 대비 변화를 p=0.024835에서 검정한 결과, p<0.0001로 통계적으로 유의하여, NYHA 등급 개선은 사전 지정된 p=0.04967으로 검정하였으나, p=0.9295로 통계적으로 유의하지 않아 검정 절차가 중단됨. 이후 이차 평가변수는 탐색적으로 검정됨

표 2-7: 일차 및 이차 유효성 평가변수: 검정 전략 결과 (FAS)

평가변수	p-값 임계값	p-값	통계적 유의성 달성
일차 CV 복합 평가변수:			
CV 사망 및 총(최초 및 재발) HF 사건(HHF 및 응급 HF 방문)	0.04967	0.0072	달성
이차 유효성 평가변수			
총 HF 사건	0.04967	0.0062	달성
KCCQ-TSS의 베이스라인 대비 변화	0.024835	<0.0001	달성
NYHA 등급 개선	0.04967	0.9295	미달성
복합 신장 평가변수	0.04967	0.1071	미달성
: 베이스라인 대비 ≥50%의 최초 4주 이상 지속된 eGFR 감소, 또는 eGFR <15mL/min/1.73m^{2}로의 지속된 하락 또는 투석 개시 또는 신장 이식 발생까지의 시간			
모든 원인에 의한 사망[a]	0.05	0.2794	-

a 모든 원인에 의한 사망은 검정 계층 외부에서 평가됨
source: Module 5.3.5.1, Report B002803, Table 8.2.1/1, Table 8.2.2/1

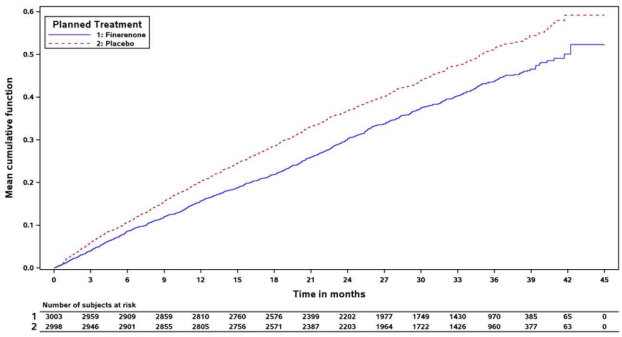
- 일차 유효성 평가결과: 위약과 비교하여 피네레논은 판정된 CV 복합 평가변수 발생률비가 통계적으로 유의하게 감소됨[RR 0.84 (95% CI 0.74; 0.95), p=0.0072].
  - 1차 유효성 평가변수 RR에 대한 개별 항목의 기여도는 총 심부전 사건의 감소에 의한 것으로 추정됨. CV 사망은 군간 차이가 없었음.
  - 중도 절단 사건인 비 CV 및 미분류 사망 발생률은 csHR 0.94 (95% CI 0.79; 1.12)로 군간 유사함
  - 피네레논과 위약에 대한 일차 복합 평가변수의 평균 누적 함수에 대한 Nelson-Aalen 추정치는 제1월부터 분리되어 이 시험 전체 기간에 걸쳐 피네레논의 일관된 투약 효과를 나타냄.

표 2-8: 판정된 CV 복합 평가변수 및 그 구성 요소에 대한 결과 요약 (재발성 사건 분석, FAS)

	피네레논 N=3003(100%)		위약 N=2998(100%)		비율
	E(n, %)	E/100p-yrs	E(n, %)	E/100p-yrs	(95% CI)
관심대상 사건: CV 복합 평가변수:	**1083(624; 20.8%)**	**14.88**	**1283(719; 24.0%)**	**17.70**	**RR 0.84 [0.74; 0.95]**
CV 사망	242(242; 8.1%)	3.33	260(260; 8.7%)	3.59	csHR 0.93 [0.78; 1.11]
HF 사건	842(479; 16.0%)	11.57	1024(573; 19.1%)	14.12	RR 0.82 [0.71; 0.94]
HHF	744(450; 15.0%)	10.22	877(514; 17.1%)	12.10	-
응급 HF 방문	98(73; 2.4%)	1.35	147(113; 3.8%)	2.03	-
중도 절단 사건: 비 CV 사망 및 미분류 사망	**249(249; 8.3%)**	**3.42**	**262(262; 8.7%)**	**3.61**	**csHR 0.94 [0.79; 1.12]**
비 CV 사망	185(185; 6.2%)	2.54	183(183; 6.1%)	2.52	-
미분류 사망	64(64; 2.1%)	0.88	79(79; 2.6%)	1.09	-

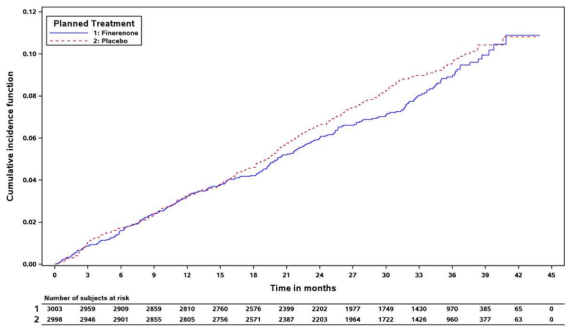
사건들은 독립적 판정 위원회에 의한 판정을 거쳤으며 무작위배정부터 마감일 전까지 고려가 이루어짐.
비CV 및 미분류 사망을 CV 사망 및 HF 사건으로 구성된 CV 복합 변수에 대한 중도절단 사건으로 간주하여, 각 시험참여자는 무작위배정 후에 해당 시험참여자에서 관찰된 모든 사건의 시점 및 유형과 함께 계수됨.
만약 시험참여자가 HF 사건을 경험하고 그 후 CV 원인으로 사망하는 경우, 해당 시험참여자가 HF 사건 발생일과 동일한 날(calendar day)에 사망한 것이 아니라면 이는 일차 분석에 있어 2건의 별개 사건으로 간주됨(동일에 사망이 발생하더라도 개별 구성요소에 있어서는 HF 사건이자 CV 사망으로 양쪽 모두 계수됨). 만약 시험참여자가 응급 HF 방문 직후 HF로 인해 입원하는 경우, 동일에 발생한 것이 아니라면 이는 일차 분석에 있어 2건의 별개 사건으로 간주됨.
발생률은 해당 사건의 횟수를 기준 집단 내의 누적 위험 노출 시간(at-risk time)으로 나누어 추정됨. 이때, 한 시험참여자에게 관심대상 평가변수 사건(CV 사망) 또는 중도절단 사건(비CV 또는 미분류 사망) 중 어느 것이든 먼저 발생하게 되면 해당 시험참여자는 더 이상 위험에 노출되지 않은 것으로 간주됨.
csHR = 원인별 위험비(cause-specific hazard ratio), CV = 심혈관(cardiovascular), CV composite = CV 사망 및 총(최초 및 재발) HF 사건(HHF 및 응급 HF 방문)(CV death and total [first and recurrent] HF events [HHF and urgent HF visit]), E = 사건 수(number of events), E/100 p-yrs = 발생률(incidence rate), HF = 심부전(heart failure), HHF = 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure), n = 최소 한 건 이상의 사건을 경험한 시험참여자 수), N = 총 시험참여자 수, p-yrs = 환자-년(patient-years), RR = 발생률비(rate ratio)
출처: 모듈 5.3.5.1, 보고서 B002803, 표 8.2.1.1/1, 표 8.2.1.1/3, 표 8.2.1.3/2, 표 8.2.2.1/3, 표 8.2.3/3

Figure 2-4 Nelson-Aalen estimates (mean cumulative functions) for CV composite endpoint of CV death and total (first and recurrent) HF events (HHF and urgent HF visit; FAS, FINEARTS-HF)



CV = cardiovascular, HF = heart failure, HHF = hospitalization for heart failure
Source: Module 5.3.5.1, Report B002803, Figure 8.2.1.1/1, Table 8.2.1.1/4

Figure 5-2 Aalen-Johansen estimates (cumulative incidence functions) for CV death (FAS)



CV = cardiovascular
Source: Figure 8.2.1.3/1

- 민감도 분석: 공변량(층화 인자, 치료군)과 off-set parameter(로그 관찰 시간)를 포함하는 음이항 회귀 모델로 일차 복합 평가변수 분석 결과, RR 0.84 (95% CI 0.73; 0.97)로 피네레논의 치료 효과는 일관됨
- 추가 지지 분석
  · 일차 복합 평가변수의 구성요소인 CV 사망의 csHR 0.93 (95% CI 0.78; 1.11), log rank test p=0.4120
  · 1차 복합 평가변수 첫 번째 발생까지의 시간: csHR 0.84 (95% CI 0.76; 0.94), log rank test p=0.0020

표 5-3: 판정된 CV 복합 평가변수 및 그 구성 요소에 대한 결과 요약 (첫번째 사건 분석, FAS)

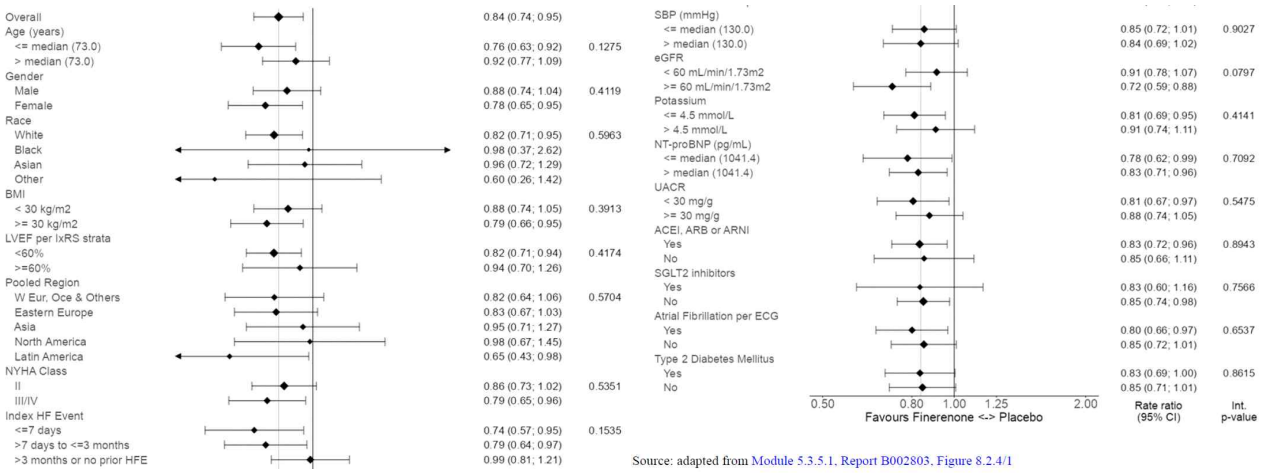
	피네레논 N=3003(100%)		위약 N=2998(100%)		csHR
	(n, %)	n/100p-yrs	(n, %)	n/100p-yrs	(95% CI)
관심대상 사건: CV 복합 평가변수:	**624 (20.8%)**	**9.31**	**719 (24.0%)**	**11.01**	**0.84 [0.76; 0.94]**
CV 사망	242 (8.1%)	3.33	260 (8.7%)	3.59	0.93 [0.78; 1.11]
HF 사건	479 (16.0%)	7.15	573 (19.1%)	8.77	0.81 [0.72; 0.92]
HHF	450 (15.0%)	6.67	514 (17.1%)	7.75	0.86 [0.76; 0.97]
응급 HF 방문	73 (2.4%)	1.02	113 (3.8%)	1.59	0.63 [0.47; 0.85]
중도 절단 사건: 비 CV 사망 및 미분류 사망	**182 (6.1%)**	**2.72**	**177 (5.9%)**	**2.71**	**0.99 [0.81; 1.22]**
비 CV 사망	131 (4.4%)	1.96	124 (4.1%)	1.90	-
미분류 사망	51 (1.7%)	0.76	53 (1.8%)	0.81	-

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the cutoff date.
Non-CV death and undetermined death are considered censoring events for the CV composite endpoint.
The incidence rate is estimated as number of participants with the respective event divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a participant is no longer at risk once the event of interest occurred.
For the composite and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
csHR = cause-specific hazard ratio, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death and first HF events (HHF and urgent HF visit), n = number of participants with event, n/100 p-yrs = incidence rate, HF = heart failure, HHF = hospitalization for heart failure, p-yrs = patient-years
Source: Table 8.2.1.3/1, Table 8.2.1.3/2, Table 8.2.1.3/4, Table 8.2.1.3/5, Table 8.2.2.3/1 to Table 8.2.2.3/6

· 치료중 분석(치료 중단 후 30일까지 발생한 사건 포함)에서도 피네레논의 위약 대비 치료효과가 일관된 경향성을 보였음[치료 중 SAF RR 0.71 (95% CI 0.62; 0.81), p<0.0001].

- 하위군 분석 결과(층화요인 포함 17개의 사전 지정된 하위군), 다양한 하위군의 RR에 대한 점 추정치는 <1.0이었고, 투여 상호작용 p값<0.05인 하위군은 관찰되지 않았음.

Figure 2-9 Forest plot for the primary CV composite endpoint of CV death and total (first and recurrent) HF events by subgroups (FAS, FINEARTS-HF)



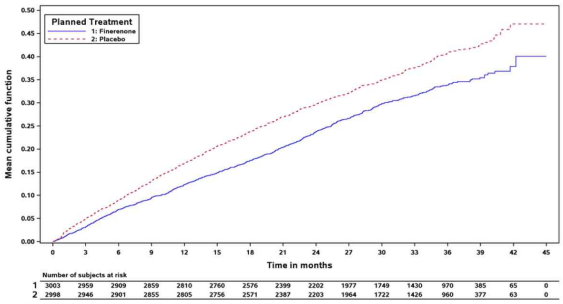
Source: adapted from Module 5.3.5.1, Report B002803, Figure 8.2.4/1

• 이차 유효성 평가결과:

1) 총(최초 및 재발) HF 사건(CV 복합 변수의 구성요소): RR 0.82 (95% CI 0.71; 0.94), p=0.0062

- 위약과 비교하여 피네레논은 총 HF 사건 발생률비가 통계적으로 유의하게 감소됨(표2-8). 피네레논과 위약에 대한 총 HF 사건의 평균 누적 함수에 대한 Nelson-Aalen 추정치는 투여 초기부터 분리되어 이 시험 전체 기간에 걸쳐 피네레논의 일관된 투약 효과를 나타냄. 대다수의 HF 사건은 HHF였음(피네레논 744건, 위약 877건). HF 사건을 경험한 대상자 중 대부분은 1건(각각 9.9%, 11.6%) 또는 2건(각각 2.9%, 4.0%)을 경험했고, 5건 이상 경험한 대상자는 소수였음(각각 0.8%, 0.9%)

Figure 2-5 Nelson-Aalen estimates (mean cumulative functions) for the secondary efficacy endpoint of total (first and recurrent) HF events (HHF and urgent HF visit; FAS, FINEARTS-HF)



HF = heart failure, HHF = hospitalization for heart failure
Source: Module 5.3.5.1, Report B002803, Figure 8.2.2.1/1

- 민감도 분석: CV 사망에 대한 효과를 보정했을 때, 총 HF 사건에 대한 치료 효과를 Joint frailty model로 분석 시 RR 0.79(95% CI 0.68; 0.91)
- 지지 분석:
  · HF 사건(HHF 또는 HF로 인한 긴급 방문) 첫 번째 발생까지의 시간(Cox-proportional hazards model): csHR 0.81 (95% CI 0.72; 0.92)

2) 베이스라인부터 제6, 9, 12월까지의 KCCQ의 TSS 변화

- 베이스라인 대비 KCCQ-TSS의 LSmean 변화는 위약(6.43)과 비교하여 피네레논(7.99)이 통계적으로 유의하게 더 증가함
- 베이스라인 평균 KCCQ-TSS 점수는 투여군간 유사했음(각각 67.6점[SD 23.9], 66.5점[SD 23.9])

표 2-9: 제6, 9, 및 12월까지의 KCCQ-TSS의 베이스라인 대비 변화에 대한 혼합 모델 분석 (FAS)

피네레논 (N = 3003)		위약 (N = 2998)		치료비교	
n	베이스라인 대비 변화 LS mean (95% CI)	n	베이스라인 대비 변화 LS mean (95% CI)	LS mean difference	p-value
2731	7.99[7.37, 8.62]	2710	6.43[5.79, 7.07]	1.56[0.79, 2.34]	<0.0001

분석은 반복 측정에 대한 혼합 모델(mixed-effects model for repeated measures, MMRM)을 사용해 수행되었으며 공변량으로는 치료, 베이스라인, 시험 방문, 베이스라인과 방문 간 상호작용, 그리고 층화 요인(통합된 지역 및 베이스라인 LVEF)이 포함됨. 시험대상자 내 분산에 대해 보정하기 위해 비구조적 공분산을 토대로 각 투여군에 대해 별도의 공분산 패턴이 추정됨. 모든 관찰된 수치(영구 치료 중단과 무관하게)가 분석에 포함됨.
KCCQ-TSS = 캔자스시티 심근병증 설문지-총 증상 점수(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-total symptom score), LS = 최소제곱(least squares)
출처: 모듈 5.3.5.1, 보고서 B002803, 표 8.2.2.1/9

Table 8.2.2.1 / 8: Summary statistics and change from baseline for KCCQ-TSS by visit (full analysis set)

Visit	Planned Treatment	Value at visit					Change from Baseline				
		n	Mean (SD)	Median	Min, Max	Q1, Q3	n	Mean (SD)	Median	Min, Max	Q1, Q3
Baseline	Finerenone (N=3003)	2995	67.6 (23.9)	70.8	0, 100	51.0, 87.5					
	Placebo (N=2998)	2991	66.5 (23.9)	68.8	0, 100	50.0, 85.4					
Visit 4 (Month 6)	Finerenone (N=3003)	2692	76.2 (20.7)	80.2	0, 100	62.5, 93.8	2687	8.2 (21.0)	5.2	-79, 100	-2.1, 18.8
	Placebo (N=2998)	2672	74.4 (21.3)	77.1	0, 100	60.4, 91.7	2669	7.3 (20.5)	4.2	-88, 97	-3.1, 17.7
Visit 5 (Month 9)	Finerenone (N=3003)	2516	77.3 (20.2)	81.3	3, 100	64.6, 93.8	2513	9.0 (21.1)	6.3	-75, 96	-2.1, 19.8
	Placebo (N=2998)	2526	75.1 (21.4)	79.2	0, 100	61.5, 93.8	2523	7.8 (21.4)	5.2	-88, 94	-4.2, 18.8
Visit 6 (Month 12)	Finerenone (N=3003)	2499	77.4 (20.2)	81.3	0, 100	64.6, 93.8	2498	8.9 (21.3)	6.3	-60, 96	-3.1, 18.8
	Placebo (N=2998)	2508	75.1 (21.6)	79.2	0, 100	61.5, 93.8	2506	7.8 (21.3)	6.3	-94, 93	-4.2, 18.8
Visit 8 (Month 16)	Finerenone (N=3003)	2338	77.6 (20.3)	82.3	0, 100	65.6, 95.8	2336	8.8 (21.8)	6.3	-82, 98	-3.1, 19.8
	Placebo (N=2998)	2316	75.5 (21.5)	80.2	3, 100	61.5, 93.8	2314	7.9 (21.8)	5.7	-72, 90	-4.2, 19.8
Visit 12 (Month 24)	Finerenone (N=3003)	1876	76.9 (20.5)	81.3	0, 100	63.5, 93.8	1875	7.7 (22.3)	5.2	-98, 100	-5.2, 18.8
	Placebo (N=2998)	1841	76.3 (20.8)	80.2	0, 100	63.5, 93.8	1839	8.2 (21.2)	6.3	-61, 94	-4.2, 19.8
Visit 16 (Month 32)	Finerenone (N=3003)	1247	77.5 (19.9)	81.3	7, 100	64.6, 94.8	1247	7.6 (21.5)	5.2	-81, 100	-4.2, 18.8
	Placebo (N=2998)	1231	76.0 (21.1)	79.2	6, 100	62.5, 93.8	1230	6.4 (20.6)	4.7	-58, 96	-5.2, 17.7
Visit 20 (Month 40)	Finerenone (N=3003)	184	75.2 (21.9)	79.2	4, 100	61.5, 95.8	184	6.2 (19.4)	4.2	-48, 78	-4.7, 17.7
	Placebo (N=2998)	176	74.1 (22.8)	79.2	6, 100	58.3, 93.8	176	3.3 (21.9)	4.2	-73, 90	-8.3, 15.1

SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; Q1 = quantile 1; Q3 = quantile 3
Bayer: /var/swan/root/bhc/948862/20103/stat/main01/prod/analysis/pgms/t_8_2_2_1_adqskccq_chg.sas 18SEP2024 18:36
End of table

- 지지 분석:
  · worst-case imputation(사망 대상자의 score=0으로 대체) 시, 베이스라인부터 6, 9, 12월까지의 LS mean 변화는 피네레논 4.89, 위약 3.43, LS mean difference 1.46 (95% CI 0.41; 2.51, p-0.0066)
  · 반응자 분석(최소한 향상 점수≥9.09, 중등도 향상 점수 ≥19.85) 시, 9개월째에만 명목상 통계적으로 유의함

Table 5-5 Logistic regression analyses of anchor-based analyses of KCCQ-TSS responders from baseline to Months 6, 9 and 12 (FAS)

Visit	Planned treatment	Estimated proportion of responders	95% CI of estimated proportion	Odds ratio (finerenone / placebo)	95% CI of Odds ratio	p-value for treatment group
Considered responder if ≥9.09 points increase in KCCQ-TSS (minimally improved)						
Visit 4 (Month 6)	Finerenone	0.374	[0.351, 0.398]	1.13	[1.00, 1.28]	0.0559
	Placebo	0.346	[0.323, 0.370]			
Visit 5 (Month 9)	Finerenone	0.393	[0.369, 0.416]	1.14	[1.01, 1.29]	0.0367
	Placebo	0.362	[0.339, 0.386]			
Visit 6 (Month 12)	Finerenone	0.372	[0.349, 0.395]	1.04	[0.92, 1.17]	0.5659
	Placebo	0.364	[0.341, 0.387]			
if ≥19.85 points increase in KCCQ-TSS (moderately improved)						
Visit 4 (Month 6)	Finerenone	0.148	[0.133, 0.166]	1.16	[1.00, 1.35]	0.0539
	Placebo	0.131	[0.116, 0.147]			
Visit 5 (Month 9)	Finerenone	0.160	[0.143, 0.178]	1.18	[1.02, 1.37]	0.0307
	Placebo	0.139	[0.124, 0.156]			
Visit 6 (Month 12)	Finerenone	0.154	[0.138, 0.171]	1.07	[0.92, 1.24]	0.3737
	Placebo	0.145	[0.130, 0.162]			

Logistic regression analysis with factors treatment group, baseline KCCQ-TSS and stratification levels (pooled region and baseline LVEF). Participants with missing data at respective visit were imputed with last available post-baseline score unless a participant died; in which case they were imputed as non-responder. Participants with missing baseline value were excluded from the analysis.
KCCQ-TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – total symptom score
Source: Table 8.2.2.3/32 to Table 8.2.2.3/37

- Table 8.2.2.1/8에서 각 시점별 베이스라인 대비 변화량에 대한 치료군간 차이는 0.9~1.2점밖에 되지 않음. 지지 분석으로 실시한 일정 반응에 도달한 반응자 수 평가 자료에서는 9개월 시점에서만 위약 대비 유의한 차이를 나타내고 6개월 및 12개월에서는 유의한 차이가 나타나지 않으며, 12개월에는 군간 거의 차이가 나타나지 않음. 위약군과의 유의적인 차이가 임상적으로 유익성을 나타낸다고 확인되지 않음

3) 베이스라인부터 제12월까지의 NYHA 등급 개선

- NYHA class 향상(각각 36.0%, 35.9%), 변화없음(각각 62.1%, 62.3%), 악화(각각 0.3%, 0.4%), 결측(각각 1.7%, 1.4%)

표 2-11: 베이스라인부터 제12월까지의 NYHA 등급 개선에 대한 로지스틱 회귀 분석 (FAS)

계획된 치료	비율 추정치	추정 비율의 95% CI	오즈비 (피네레논/위약)	오즈비의 95% CI	투여군의 p-값	추가적인 주요 요인에 대한 p-값[a]
피네레논	0.179	[0.163, 0.195]	1.01	[0.88, 1.15]	0.9295	<0.0001, 0.3760
위약	0.178	[0.162, 0.194]				

투여군 및 층화 수준(통합된 지역, 베이스라인 LVEF< 60%/≥ 60%)을 요인으로 사용한 로지스틱 회귀 분석.
a 추가적 요인 수준인 지역 및 LVEF 범주 간의 동등 비율 검정.
출처: 모듈 5.3.5.1, 보고서 B002803, 표 8.2.2.1/7

4) 신장 복합 평가변수(베이스라인 대비 ≥50%의 최소 4주 이상 지속된 eGFR 감소, 또는 eGFR <15mL/min/1.73m^{2}로의 지속된 하락 또는 투석 개시 또는 신장 이식의 최초 발생까지의 시간)

표 2-12: 신장 복합 평가변수 및 그 구성 요소에 대한 결과 요약 (FAS)

	피네레논 N=3003(100%)		위약 N=2998(100%)		csHR
	(n, %)	n/100p-yrs	(n, %)	n/100p-yrs	(95% CI)
관심대상 사건: 신장 복합 평가변수:	**75 (2.5%)**	**1.16**	**55 (1.8%)**	**0.85**	**1.33 [0.94; 1.89]**
베이스라인 대비 ≥50%의 지속된 eGFR 감소	73 (2.4%)	1.13	52 (1.7%)	0.81	1.37 [0.96; 1.95]
<15mL/min/1.73m^{2}의 지속된 eGFR 하락 상태	25 (0.8%)	0.38	12 (0.8%)	0.19	2.09 [1.05; 4.15]
투석 개시	7 (0.2%)	0.11	6 (0.2%)	0.09	1.14 [0.38; 3.40]
신장 이식	0	0	0	0	계산되지 않음

투석 개시 및 신장 이식은 독립적 판정 위원회에 의한 판정을 거쳤으며 무작위배정부터 마감일 전까지 고려가 이루어짐. 지속된 eGFR 감소에 기반한 사건은 무작위배정부터 마지막 eGFR이 진료소 방문에서 기록된 후 5개월까지에 대해 고려가 이루어졌습니다. 신장 평가변수의 개별 eGFR 기반 구성 요소의 정의에 있어, 투석 개시 또는 신장 이식 이전의 중앙 실험실 검사 측정치만이 고려됨.
복합변수 및 각 구성 요소에 있어, 무작위배정 이후의 최초 사건이 고려 대상입니다. 동일한 유형의 후속 사건은 표시되어 있지 않았음.
csHR=원인별 위험비(cause-specific hazard ratio), eGFR=추정 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate), n=사건을 경험한 시험참여자 수, n/100 p-yrs=발생률, 신장 복합 평가변수 = 베이스라인 대비 ≥50%의 최소 4주 이상 지속된 eGFR 감소, eGFR <15mL/min/1.73m^{2}로의 지속된 하락 또는 투석 개시 또는 신장 이식
출처: 모듈 5.3.5.1, 보고서 B002803, 표 8.2.2.1/10, 표 8.2.2.1/12, 표 8.2.2.3/14~표 8.2.2.3/17

5) 모든 원인에 의한 사망까지의 시간: HR 0.93 (95% CI 0.83; 1.06). log rank test p=0.279

표 2-13: 모든 원인에 의한 사망 및 그 구성 요소에 대한 결과 요약 (FAS)

	피네레논 N=3003(100%)		위약 N=2998(100%)	
	(n, %)	n/100p-yrs	(n, %)	n/100p-yrs
관심대상 사건: 모든 원인에 의한 사망[a]	**491 (16.4%)**	**6.71**	**522 (17.4%)**	**7.17**
CV 사망	**242 (8.1%)**	**3.33**	**260 (8.7%)**	**3.59**
급성 MI	9 (0.3%)		16 (0.5%)	
CV process	5 (0.2%)		2 (<0.1%)	
HF	77 (2.6%)		86 (2.9%)	
기타 CV	12 (0.4%)		6 (0.2%)	
추정된 CV 사망	15 (0.5%)		8 (0.3%)	
폐색전증	2 (<0.1%)		1 (<0.1%)	
뇌졸중	22 (0.7%)		26 (0.9%)	
돌연 심장	100 (3.3%)		115 (3.8%)	
비 CV 사망	**185 (6.2%)**	**2.54**	**183 (6.1%)**	**2.52**
위장관계	12 (0.4%)		13 (0.4%)	
감염(패혈증 포함)	95 (3.2%)		95 (3.2%)	
악성종양	40 (1.3%)		46 (1.5%)	
비두개내 출혈(CV 관련이 아닌)	4 (0.1%)		0	
기타 비CV	9 (0.3%)		7 (0.2%)	

폐	8 (0.3%)		8 (0.3%)	
신장	2 (<0.1%)		2 (<0.1%)	
자살	0		1 (<0.1%)	
외상/사고	15 (0.5%)		11 (0.4%)	
미분류 사망	**64 (2.1%)**	**0.88**	**79 (2.6%)**	**1.09**

a 층화 콕스-비례 위험 모델(피네레논/위약)에서 도출된 HR 0.93(95% CI 0.83; 1.06), 층화 로그순위 검정을 통한 피네레논과 위약 비교의 양측 p-값= 0.2794. 모든 원인에 의한 사망은 검정 계층 외부에서 평가되었습니다((표 8.2.2.1/15).
사건들은 독립적 판정 위원회에 의한 판정을 거쳤으며 무작위배정부터 마감일 전까지 고려가 이루어졌습니다.
CV = 심혈관(cardiovascular), eGFR=추정 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate), HF = 심부전(heart failure), HR = 위험비(hazard ratio), MI = 심근경색(myocardial infarction), n = 사건을 경험한 시험참여자 수, n/100 p-yrs = 발생률
출처: 모듈 5.3.5.1, 보고서 B002803, 표 8.2.2.1/14

- 하위분석: KCCQ-TSS의 변화에서 상호작용 p<0.05인 하위군은 베이스라인 NT-proBNP 수치≤중앙값(1041.40) [LSmean difference 0.65(-0.38 : 1.68)], >중앙값 [LSmean difference 2.60(1.41 : 3.79)] 상호작용 p=0.0220으로 치료 효과 이질성이 확인됨(베이스라인 NT-proBNP 수치≤중앙값에서 위약 대비 KCCQ-TSS 값 변화가 낮음). 그 외 각 이차 평가변수의 하위분석에서 이질성을 나타내는 항목은 없었음

- 탐색적 유효성 평가변수
  - CV 입원, 모든 원인에 의한 입원 및 복합 평가변수(CV 사망 및 치명적이지 않은 CV 사건):
    · CV 입원: HR 0.89 (95% CI 0.81; 0.98)
    · 모든 원인에 의한 입원: HR 0.94 (95% CI 0.88; 1.02)
    · CV 사망 및 비치명적 CV 사건 복합 평가변수(비치명적 MI, 비치명적 뇌졸중, HHF): HR 0.95 (95% CI 0.86; 1.05)
  - CV 입원 및 모든 원인에 의한 입원에 대한 재발성 사건 분석
    · CV 입원: RR 0.90 (95% CI 0.80; 1.00)
    · 모든 원인에 의한 입원: RR 0.99 (95% CI 0.92; 1.07)
  - 새로운 심방세동 발생: 각각 76건(5.6%), 99건(7.2%), HR 0.78 (95% CI 0.58; 1.05)
  - 베이스라인 대비 eGFR 변화: 위약 대비 피네레논에서 eGFR의 급격한 감소가 더 컸으며, 제1월에 -2.49 (95% CI -3.00; -1.98), 제3월에 -3.38 (95% CI -3.93; -2.84), 최대 차이는 제6월에 -3.53 (95% CI -4.12; -2.95) mL/min/1.73m^{2}였음.
  - 베이스라인 대비 UACR 변화: 위약 대비 피네레논에서 UACR 변화가 더 많이 감소했고, 베이스라인 제6월까지의 상대적 감소는 30%였음(피네레논/위약 LS mean의 비율 0.70, 95% CI 0.66; 0.75). UACR 감소는 제24월까지 유지됨
  - 베이스라인 대비 NT-proBNP 변화: 베이스라인에서 제12월까지 NT-proBNP의 변화는 위약 대비 피네레논에서 더 큰 감소가 나타남. 기하 평균(SD) 비율은 피네레논 0.793(2.384), 위약 0.915(2.437)이었음
  - 베이스라인 대비 Hs-TnT(심근경색 임상 표지자):베이스라인 대비 제12월에 피네레논 -5.421ng/L(166.681)에서 위약 -1.870 ng/L(53.681)보다 더 큰 평균(SD) 변화가 관찰됨

<안전성>

- 안전성 분석군: 최소 1회 시험약을 투여받은 5,986명 대상자(각각 2993명)
- TEAE 발생율: 치료군 군간 비슷했음(피네레논 84.0%, 위약군 82.3%)
  - 시험약의 영구 중단으로 이어진 TEAE 발생률은 군간 유사했고(3.2% vs 2.8%), 치료 중단으로 이어진 중대한 TEAE 발생률도 군간 유사했음(1.2% vs 1.2%)

- 중증도: 경증(각각 27.4%, 23.9%), 중등증(각각 36.1%, 36.4%), 중증(각각 20.5%, 22.0%)

표 5-11 전반적인 AE 요약: 시험대상자 수(%)(SAF)

Number (%) of participants with	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)
Any TEAE	**2515 (84.0%)**	**2464 (82.3%)**
시험약 관련 TEAE	576 (19.2%)	324 (10.8%)
임상시험계획서에서 요구한 절차와 관련된 TEAE	34 (1.1%)	29 (1.0%)
시험약 중단으로 이어진 TEAE	96 (3.2%)	83 (2.8%)
Any SAE	**1157 (38.7%)**	**1213 (40.5%)**
시험약 관련 중대한 TEAE	54 (1.8%)	24 (0.8%)
임상시험계획서에서 요구한 절차와 관련된 중대한 TEAE	0	2 (<0.1%)
시험약 중단으로 이어진 중대한 TEAE	37 (1.2%)	35 (1.2%)
사망으로 이어진 중대한 TEAE	204 (6.8%)	239 (8.0%)
Any post-treatment AEs	**672 (22.5%)**	**567 (18.9%)**
시험약 관련 AE	31 (1.0%)	26 (0.9%)
임상시험계획서에서 요구한 절차와 관련된 AE	11 (0.4%)	2 (<0.1%)
SAE	441 (14.7%)	380 (12.7%)
사망으로 이어진 AE	180 (6.0%)	165 (5.5%)

TEAEs are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention. Post-treatment AEs are defined as AEs that start more than 3 days after the stop of study intervention.
Source: FINEARTS-HF CSR, Table 8.3.1/1, Table 8.3.1/3 and Table 8.3.1/4

- 가장 흔한 TEAE: 피네레논에서 더 높은 이상사례는 고칼륨혈증, 저혈압, 신장애, 어지러움, 설사, GFR 감소이었고, 고칼륨혈증, 저혈압, GFR 감소는 피네레논의 예상된 이상반응임. 위약에서 더 높은 이상사례는 심부전, 고혈압, 저칼륨혈증, 철 결핍성 빈혈

표 5-13 치료군간 ≥1% 이상 차이가 있는 TEAE (SAF)

PT term MedDRA version 27.0	피네레논 N = 2993 (100%)	위약 N = 2993 (100%)
≥1% 차이: 피네레논에서 더 높은 빈도		
고칼륨혈증	264 (8.8%)	113 (3.8%)
저혈압	218 (7.3%)	134 (4.5%)
신기능 장애	199 (6.6%)	117 (3.9%)
어지러움	174 (5.8%)	141 (4.7%)
설사	172 (5.7%)	132 (4.4%)
사구체 여과율 감소	157 (5.2%)	108 (3.6%)
변비	114 (3.8%)	82 (2.7%)
급성 신 손상	111 (3.7%)	64 (2.1%)
신부전	78 (2.6%)	47 (1.6%)
저나트륨혈증	54 (1.8%)	25 (0.8%)
≥1% 차이: 위약에서 더 높은 빈도		
심부전	129 (4.3%)	182 (6.1%)
고혈압	108 (3.6%)	185 (6.2%)
저칼륨혈증	89 (3.0%)	200 (6.7%)
철 결핍성 빈혈	30 (1.0%)	59 (2.0%)

Source: FINEARTS-HF CSR, Table 8.3.1/7

- 저혈압(7.3% vs 4.5%): 대부분 경증 및 중등증이었고, 회복안됨(0.4% vs 0.3%). ADR(2.1% vs 0.9%), SAE(0.4% vs 0.3%), 저혈압으로 인한 투여 중단(3명(0.1%) vs 0명)
- 어지러움(5.8% vs 4.7%): 대부분 경증 및 중등증이었고, 회복안됨 1.3% vs 1.1%. ADR(1.0% vs 0.7%), SAE(0.4% vs 0.2%), 어지러움으로 인한 투여 중단(1명 vs 2명)
- 실신(2.4% vs 1.5%): 대부분 경증 및 중등증이었고, 회복안됨 0.1% vs <0.1%. ADR(0.2% vs <0.1%),

SAE(0.8% vs 0.7%), 실신으로 인한 투여 중단은 없음, 사망(위약 1명)

- 낙상(3.0% vs 2.5%): 대부분 경증 및 중등증이었고, 회복안됨 0.1% vs <0.1%. ADR(0.2% vs 0.1%), SAE(0.5% vs 0.5%), 낙상으로 인한 투여 중단(피네레논 1명)
- 저나트륨혈증(1.8% vs 0.8%): 대부분 경증 및 중등증이었고, 회복안됨 0.5% vs 0.2%. ADR(0.4% vs <0.1%), SAE(0.3% vs 0.1%), 저나트륨혈증으로 인한 투여 중단(피네레논 1명), 혈중 나트륨 감소(3명 vs 2명)
- 설사(5.7% vs 4.4%): 대부분 경증 및 중등증이었고, 회복안됨 0.4% vs 0.5%. ADR(0.9% vs 0.4%), SAE(0.3% vs 0.2%), 설사로 인한 투여 중단(각각 0.1%)
- 변비(3.8% vs 2.7%): 대부분 경증 및 중등증이었고, 회복안됨 1.0% vs 0.7%. ADR(0.4% vs <0.1%), SAE(<0.1% vs 0.2%), 변비로 인한 투여 중단(피네레논 1명 0.1%)

- 시험약 관련 TEAE(19.2% vs 10.8%): 고칼륨혈증(6.1% vs 1.9%), 신기능 장애(2.8% vs 1.2%), 저혈압(2.1% vs 0.9%), 급성 신 손상(1.0% vs 0.2%), 신부전(1.0% vs 0.4%)등의 순으로 발생됨

- COVID-19 발생률: 군간 균형적(각 13%)이었고, SAE(각 3.3%)이었으며, 사망으로 이어진 AE 발생률(각 0.4%, 0.8%)은 낮았음.

- 중대한 TEAE 발생률: 피네레논에서 위약 대비 낮은 빈도로 관찰됨(38.7%, 40.5%). 가장 흔하게 보고된 중대한 TEAE는 폐렴, 심방세동, COVID-19 등의 순으로 보고되었고 군간 차이가 없었음. 피네레논에서 더 높게 보고된 중대한 TEAE는 AKI(급성 신 손상; 1.8%, 0.9%)였음. 약물과 관련된 중대한 TEAE는 각 1.8%로 고칼륨혈증(0.5%, 0.1%), AKI(0.5%, 0.2%), 저혈압(0.2%, <0.1%), 신 기능 장애(각 0.2%) 등의 순으로 보고됨
  - 사망: 총 사망 발생률은 피네레논 16.5%, 위약 17.6%이었음. 사망으로 이어진 TEAE(각각 6.8%, 8.0%)는 낮았고, 군간 임상적으로 차이가 나타나지 않았음. 보고된 치명된 TEAE는 사망, 급사, 폐렴, 급성 심장사, 심정지, 폐혈증, 악성 폐 신생물, COVID-19 등이었음
- 영구 중단을 초래한 TEAE(3.2%, 2.8%)와 이 중 약물과 관련된 TEAE(1.1%, 0.8%)와 중대한 TEAE(각 1.2%)는 군간 유사하게 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 고칼륨혈증(0.3%, 0.2%)이었음

- 관심있는 이상반응:

1) 고칼륨혈증(혈중 칼륨 증가, 고칼륨혈증 포함)
   - 위약 대비 피네레논에서 2배 이상 TEAE가 증가하였으며(9.7%, 4.2%), 그 외 시험약 관련 발생 비율(6.6%, 2.1%), SAE(0.5%, 0.2%), 시험약 영구 중단으로 이어진 TEAE(0.4%, 0.2%)에서도 피네레논에서 더 높았고, 대부분의 고칼륨혈증 TEAE는 회복됨. 대부분의 하위군 분석 결과, 전체 분석군의 결과와 유사하게 위약 대비 피네레논에서 약 2배 이상 더 높게 발생되었고, 베이스라인 eGFR이 낮을수록, 베이스라인 칼륨 수치가 높을수록 칼륨 사건이 더 높게 두 투여군 모두에서 관찰됨

표 5-21 치료 중 발생한 고칼륨혈증 시험대상자 수 (SAF)

	피네레논 N = 2993 (100%)	위약 N = 2993 (100%)
Any treatment-emergent 고칼륨혈증	**289 (9.7%)**	**125 (4.2%)**
약물 관련	197 (6.6%)	63 (2.1%)
입원으로 이어진	16 (0.5%)	6 (0.2%)
시험약 영구 중단으로 이어진	13 (0.4%)	5 (0.2%)

표 5-21 치료 중 발생한 고칼륨혈증 시험대상자 수 (SAF)

SAE	20	(0.7%)	6	(0.2%)
사망으로 이어진	0		0	
PT 고칼륨혈증	**264**	**(8.8%)**	**113**	**(3.8%)**
약물 관련	182	(6.1%)	58	(1.9%)
입원으로 이어진	15	(0.5%)	6	(0.2%)
시험약 영구 중단으로 이어진	12	(0.4%)	5	(0.2%)
SAE	19	(0.6%)	6	(0.2%)
사망으로 이어진	0		0	
PT 혈중 칼륨 증가	**30**	**(1.0%)**	**14**	**(0.5%)**
약물 관련	19	(0.6%)	6	(0.2%)
입원으로 이어진	1	(<0.1%)	0	
시험약 영구 중단으로 이어진	1	(<0.1%)	0	
SAE	1	(<0.1%)	0	
사망으로 이어진	0		0	
혈중 칼륨[a]	**n=2898**		**n=2889**	
	n* (%)		**n* (%)**	
>5.0 mmol/L	1426	(49.2%)	869	(30.1%)
>5.5 mmol/L	413	(14.3%)	199	(6.9%)
>6.0 mmol/L	86	(3.0%)	41	(1.4%)
>7.0 mmol/L	16	(0.6%)	6	(0.2%)

The term hyperkalemia refers to the combined MedDRA PTs blood potassium increased and hyperkalaemia (MLG hyperkalemia).
Treatment-emergent adverse events are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention.
a n = number of participants with treatment-emergent assessment; n* = number of participants with treatment-emergent safety event; % = n*/n
Source: FINEARTS-HF CSR, Table 8.3.1/7, 8.3.1/8, 8.3.1/17, 8.3.1.1/2, 8.3.1.1/4, 8.3.1.1/5, 8.3.1.1/6, 8.3.1.3/3, 8.3.3/90

2) 신장 기능 악화(17.7%, 10.9%)

- 신 기능 장애(6.6%, 3.9%), GFR 감소(5.2%, 3.6%), AKI(3.7%, 2.1%), 신부전(2.6%, 1.6%), 혈중 크레아틴 증가(1.2%, 0.8%)
- 약물과 관련된 사례(7.1%, 3.0%), 입원으로 이어진 사례(2.0%, 1.3%), 시험약 영구 중단으로 이어진 사례(각 0.2%), SAE(2.4%, 1.5%), 사망 사례(1명, 0명)로 피네레논에서 높았음. 어느 시점에서라도 eGFR이 감소된 사례는 피네레논에서 높았음[eGFR≥25% 감소(43.9%, 28.6%), ≥30% 감소(33.5%, 20.4%), ≥40% 감소(16.3%, 9.5%), ≥50% 감소(6.9%, 4.0%), ≥57% 감소(3.4%, 2.1%)]

표 5-23 치료 중 발생한 신장 기능 악화 시험대상자 수 (SAF)

	피네레논 N = 2993 (100%)		위약 N = 2993 (100%)	
Any treatment-emergent 신장 기능 악화	**530**	**(17.7%)**	**327**	**(10.9%)**
약물 관련	212	(7.1%)	91	(3.0%)
입원으로 이어진	59	(2.0%)	40	(1.3%)
시험약 영구 중단으로 이어진	9	(0.3%)	10	(0.3%)
SAE	71	(2.4%)	44	(1.5%)
사망으로 이어진	1	(<0.1%)	0	
관련 PTs				
신 기능 장애	**199**	**(6.6%)**	**117**	**(3.9%)**
약물 관련	85	(2.8%)	36	(1.2%)
입원으로 이어진	7	(0.2%)	10	(0.3%)
시험약 영구 중단으로 이어진	5	(0.2%)	3	(0.1%)
SAE	10	(0.3%)	11	(0.4%)
사망으로 이어진	0		0	
사구체 여과율 감소	**157**	**(5.2%)**	**108**	**(3.6%)**
약물 관련	62	(2.1%)	30	(1.0%)
입원으로 이어진	1	(<0.1%)	1	(<0.1%)
시험약 영구 중단으로 이어진	1	(<0.1%)	3	(0.1%)

표 5-23 치료 중 발생한 신장 기능 악화 시험대상자 수 (SAF)

SAE	1	(<0.1%)	1	(<0.1%)
사망으로 이어진	0		0	
급성 신 손상	**111**	**(3.7%)**	**64**	**(2.1%)**
약물 관련	29	(1.0%)	7	(0.2%)
입원으로 이어진	48	(1.6%)	25	(0.8%)
시험약 영구 중단으로 이어진	1	(<0.1%)	2	(<0.1%)
SAE	54	(1.8%)	28	(0.9%)
사망으로 이어진	1	(<0.1%)	0	
신부전	**78**	**(2.6%)**	**47**	**(1.6%)**
약물 관련	30	(1.0%)	13	(0.4%)
입원으로 이어진	5	(0.2%)	4	(0.1%)
시험약 영구 중단으로 이어진	2	(<0.1%)	2	(<0.1%)
SAE	8	(0.3%)	5	(0.2%)
사망으로 이어진	0		0	
혈중 크레아티닌 증가	**36**	**(1.2%)**	**25**	**(0.8%)**
약물 관련	14	(0.5%)	9	(0.3%)
입원으로 이어진	0		0	
시험약 영구 중단으로 이어진	0		0	
SAE	0		0	
사망으로 이어진	0		0	
치료 중 어느 시점에서 eGFR[a] 의 상대적 감소	**n=2897**		**n=2888**	
	n* (%)		**n* (%)**	
≥25%	1273	(43.9%)	825	(28.6%)
≥30%	971	(33.5%)	590	(20.4%)
≥40%	472	(16.3%)	273	(9.5%)
≥50%	201	(6.9%)	116	(4.0%)
≥57%	98	(3.4%)	62	(2.1%)
지속적인 eGFR 감소(예, 적어도 4주 동안)				
≥25%	641	(22.1%)	359	(12.4%)
≥30%	426	(14.7%)	236	(8.2%)
≥40%	154	(5.3%)	96	(3.3%)
≥50%	45	(1.6%)	38	(1.3%)
≥57%	18	(0.6%)	14	(0.5%)

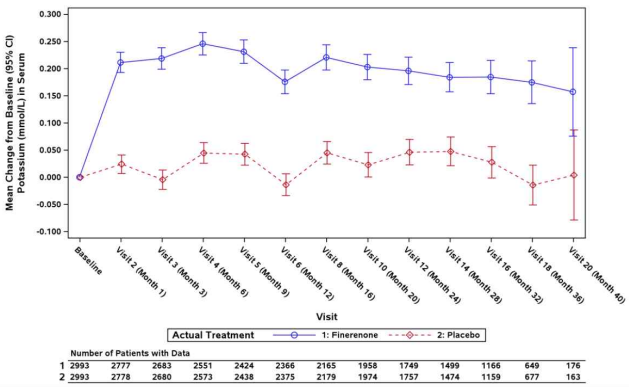
The term worsening of renal function refers to the list of PTs: 'Acute kidney injury', 'Blood creatinine increased', 'Glomerular filtration rate decreased', 'Postrenal failure', 'Prerenal failure', 'Renal failure' and 'Renal impairment'.
Treatment-emergent adverse events are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention.
a n = number of participants with treatment-emergent assessment; n* = number of participants with treatment-emergent safety event; % = n*/n
Source: Tables 8.3.1/7, 8.3.1/8, 8.3.1.2/4, 8.3.1.2/7, 8.3.1.2/10, 8.3.1/17, 8.3.1.3/3, 8.3.3/91

- 실험실 검사
  - 평균 헤마토크릿 수치가 투여 후 3개월째 감소가 나타나고, 투여 후 14개월째 베이스라인 수준으로 회복됨. 투여 9개월 후 위약 대비 피네레논이 약 0.4% 감소되었고, 헤마토크릿 감소 TEAE 발생률은 군간 동일함(각각 0.1%)
  - 헤모글로빈의 베이스라인 대비 평균 변화량이 투여 후 9개월째 위약 대비 0.1g/L 감소되었고, 관련 TEAE 발생률은 헤모글로빈 감소(각각 0.2%, 0.5%), 빈혈(6.4%, 6.2%)이었음. Erythrocytes의 베이스라인 대비 평균 변화량은 투여 후 3개월째 위약 대비 0.09 T/L 감소가 나타남. 적혈구 수 감소는 피네레논에서 1명이 확인됨
  - 평균 혈청 나트륨 수치가 피네레논에서 투여 후 1개월째 약 0.8 mmol/L 감소 후 낮은 수치가 유지됨. 저나트륨혈증(각각 1.8%, 0.8%), 저나트륨혈증 SAE(각각 0.3%, 0.1%), ADR(0.4%, <0.1%), 조기중단(피네레논 1명), 경증 또는 중등증으로 대부분 회복됨
  - 평균 혈청 칼륨 수치는 베이스라인 대비 투여 후 1개월째 평균 0.212 mmol/L, 6개월째 0.246 mmol/L 증가

되어 유지됨(Fig 5-12). 베이스라인 지역별 LVEF 범주별로 일관되게 피네레논에서 약 0.2 mmol/L 증가됨

- eGFR의 베이스라인 대비 변화량은 위약(-0.282 mL/min/1.73m^2) 보다 피네레논(-2.716 mL/min/1.73m^2)에서 더 많이 감소됨
  - · 베이스라인 대비 eGFR 감소율 범주별 발생률은 전반적으로 피네레논에서 높았음 [≥25%(각각 43.9%, 28.6%), ≥30%(각각 33.5%, 20.4%), ≥40%(각각 16.3%, 9.5%), ≥50%(각각 6.9%, 4.0%), ≥57%(각각 3.4%, 2.1%)]. 베이스라인 대비 eGFR 감소 발생률은 베이스라인의 LVEF 범주별 및 지역별로 유사했음
  - · 지속적인 eGFR 감소 발생률도 전반적으로 피네레논에서 높았음 [≥25%(각각 22.1%, 12.4%), ≥30%(각각 14.7%, 8.2%), ≥40%(각각 5.3%, 3.3%), ≥50%(각각 1.6%, 1.3%), ≥57%(각각 0.6%, 0.5%)]. 지속적인 eGFR 감소 발생률은 베이스라인의 LVEF 범주별 및 지역별로 유사했음
  - · 치료 중 어느 시점에서도 eGFR <30 mL/min/1.73m^{2}인 대상자는 각각 17.2%, 13.5%로 피네레논에서 더 높았고, 베이스라인 LVEF 범주별 및 지역별로도 유사했음
- 평균 혈청 크레아티닌 변화량은 시험 중 피네레논은 0.06~0.11 mg/dL, 위약은 0.002~0.045 mg/이었고, 변화량 기준별 증가 대상자는 >0.3 mg/dL(각각 41.7%, 26.3%), >0.5 mg/dL(각각 21.3%, 12.9%)로 피네레논에서 높았음

Figure 5-12 Potassium (mmol/L) in serum: mean change from baseline by visit with 95%-CIs (SAF)

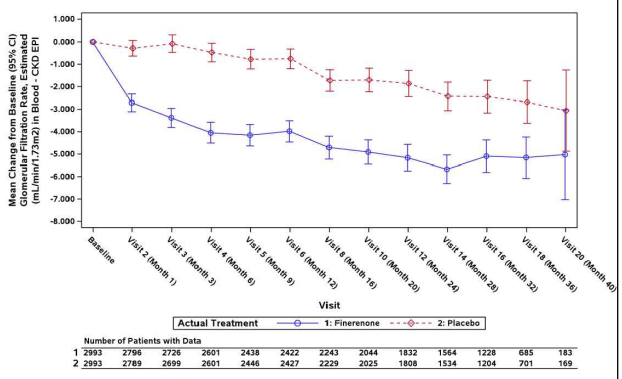


Number of Patients with Data

1	2993	2777	2683	2551	2424	2366	2165	1958	1749	1499	1166	649	176
2	2993	2778	2680	2573	2438	2375	2179	1974	1757	1474	1159	677	163

Visits are no longer displayed, if only 5% of participants or fewer remain in the study and have data available
Source: Figure 8.3.3/14

Figure 5-13 eGFR (mL/min/1.73 m^2, in blood) - CKD-EPI: mean change from baseline by visit with 95%-CIs (SAF)

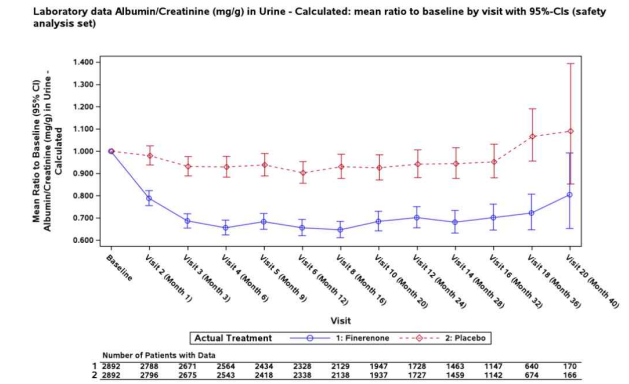


Number of Patients with Data

1	2993	2796	2726	2601	2438	2422	2243	2044	1832	1564	1228	685	183
2	2993	2789	2699	2601	2446	2427	2229	2025	1808	1534	1204	701	169

Visits are no longer displayed, if only 5% of participants or fewer remain in the study and have data available
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR = estimated glomerular filtration rate
Source: Figure 8.3.3/16

Figure 5-14 UACR (mg/g) - Calculated: mean ratio to baseline by visit with 95% CIs (SAF)

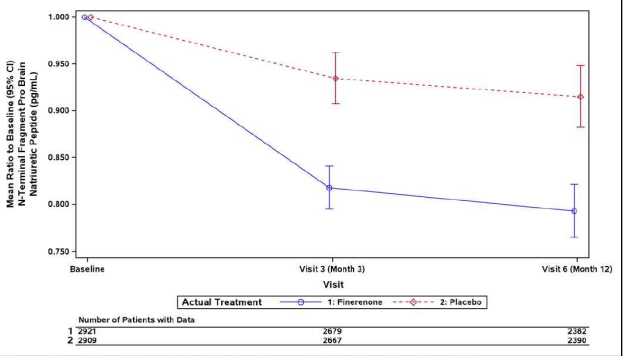


Number of Patients with Data

1	2892	2788	2671	2564	2434	2328	2129	1947	1728	1463	1147	640	170
2	2892	2796	2675	2543	2418	2338	2138	1937	1727	1459	1142	674	166

Visits are no longer displayed, if only 5% of participants or fewer remain in the study and have data available.
Mean of ratio to baseline and corresponding CIs were calculated on log-transformed ration to baseline values and then back-transformed to the original scale by exponentiating them.
UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: Figure 8.3.3/27

Figure 5-15 NT-proBNP (pg/mL): mean ratio to baseline by visit with 95% CIs (SAF)



Number of Patients with Data

1	2921	2679	2382
2	2909	2667	2390

Visits are no longer displayed, if only 5% of participants or fewer remain in the study and have data available.
Mean of ratio to baseline and corresponding CIs were calculated on log-transformed ration to baseline values and then back-transformed to the original scale by exponentiating them.
NT-proBNP = N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide
Source: Figure 8.3.3/1

- 활력징후: 투여 후 제1월 시점에 위약 대비 피네레논에서 평균 SBP 변화는 약 2~3 mmHg (SD 약 13~20 mmHg), 평균 DBP 변화는 약 1~2 mmHg(SD 약 9~11 mmHg) 감소함

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 14564 시험(ARTS - HF 연구): LVEF ≤40%, T2DM이 있거나(eGFR ≥30mL/min/1.73m2) T2DM이 없는(eGFR ≥30 ~ ≤60mL/min/1.73m2) 환자 1055명에게 finerenone 2.5→5, 5→10, 7.5→15, 10→20, 15→20mg QD 또는 eplerenone(25mg 격일→25mg QD →50mg QD)로 투여하였을 때, finerenone 투여군은 eplerenone과 유사한 정도로 NT-proBNP를 감소시켰고, 탐색적 평가변수인 90일째 복합 임상 결과 변수(어떤 원인에 의한 사망, CV 입원, 또는 HF 악화에 의한 응급실 방문의 첫 번째 발생까지의 시간)는 finerenone 10→20mg 투여군에서 HR 0.56[0.35; 0.90]으로 가장 낮게 나타남. finerenone 2.5→5mg 투여군을 제외하고는 eplerenone 군에 비하여 발생율이 낮았음

Table 9-4: Treatment comparison for percentage of subjects with a relative decrease in NT-proBNP of >30% from baseline to Visit 9 (Day 90±2) (full analysis set)

		Responders at Visit 9 (Day 90±2)			Treatment difference (finerenone – eplerenone)			
Actual treatment	N	n	%	90% CI[a]	Mean	SE	90% CI[b]	p-value[c]
Eplerenone	207	77	37.2	[31.6; 43.1]				
2.5-5 mg OD	162	50	30.9	[24.9; 37.4]	-6.3	0.049	[-14.9; 2.3]	0.8771
5-10 mg OD	157	51	32.5	[26.3; 39.2]	-4.7	0.050	[-13.4; 4.0]	0.7945
7.5-15 mg OD	158	59	37.3	[30.9; 44.1]	0.1	0.051	[-8.5; 8.8]	0.5000
10-20 mg OD	160	62	38.8	[32.3; 45.5]	1.6	0.051	[-7.1; 10.2]	0.4225
15-20 mg OD	158	54	34.2	[27.9; 40.9]	-3.0	0.051	[-11.7; 5.7]	0.6865

For missing Visit 9 (Day 90±2) data, a LOCF approach was used for subjects not considered as non-responders, where the higher NT-proBNP value from the premature discontinuation measurement and the follow-up measurement was used for subjects who prematurely terminated the study (worst-case imputation on subject level).
Relative decrease = 100 * [(baseline value – post-baseline value) / baseline value].
Subjects who died prior to Visit 9 (Day 90±2) or experienced permanent (≥5 consecutive days) withdrawal of study drug after a CV hospitalization or emergency presentation due to WCHF were considered as "non-responders" and counted for "No".
[a] Clopper-Pearson confidence intervals are presented for the treatment groups.
[b] Exact unconditional confidence intervals are presented for the treatment group differences.
[c] p-value is based on a one-sided Chi-square test with continuity correction.
Source: Table 14.2 / 30

Table 9-19: Time to composite endpoint 1: Kaplan-Meier summary and log-rank test result (full analysis set)

Statistics	Eplerenone N=207 (100%)	2.5-5 mg OD N=162 (100%)	5-10 mg OD N=157 (100%)	7.5-15 mg OD N=158 (100%)	10-20 mg OD N=160 (100%)	15-20 mg OD N=158 (100%)
Kaplan-Meier summary						
Number (%) of subjects with event	52 (25.1%)	48 (29.6%)	29 (18.5%)	33 (20.9%)	25 (15.6%)	37 (23.4%)
Number (%) of subjects censored	155 (74.9%)	114 (70.4%)	128 (81.5%)	125 (79.1%)	135 (84.4%)	121 (76.6%)
Median [95% CI] (days)	A [A; A]	A [A; A]	A [A; A]	A [A; A]	A [A; A]	A [A; A]
Range (including censored values) (days)	(1-103 a))	(1-98 a))	(2-101 a))	(2-99 a))	(4-107 a))	(2-112 a))
Range (without censored values) (days)	(1-93)	(1-85)	(2-89)	(2-89)	(4-90)	(2-93)
Overall survival rate at 30 days	0.84	0.80	0.90	0.93	0.95	0.87
[95% CI]	[0.78; 0.88]	[0.73; 0.86]	[0.84; 0.94]	[0.88; 0.96]	[0.90; 0.97]	[0.81; 0.91]
Overall survival rate at 60 days	0.75	0.72	0.83	0.84	0.89	0.80
[95% CI]	[0.68; 0.80]	[0.64; 0.78]	[0.76; 0.88]	[0.77; 0.89]	[0.83; 0.93]	[0.73; 0.86]
Overall survival rate at 90 days	0.74	0.69	0.80	0.77	0.83	0.77
[95% CI]	[0.67; 0.79]	[0.61; 0.75]	[0.72; 0.86]	[0.69; 0.83]	[0.75; 0.88]	[0.69; 0.83]
Log-rank test results						
Rate difference for overall survival rate at		-0.03	0.06	0.10	0.11	0.03
30 days [95% CI] (finerenone – eplerenone)		[-0.12; 0.05]	[-0.01; 0.13]	[0.03; 0.16]	[0.05; 0.17]	[-0.04; 0.11]
Rate difference for overall survival rate at		-0.03	0.08	0.09	0.14	0.05
60 days [95% CI] (finerenone – eplerenone)		[-0.13; 0.06]	[-0.01; 0.17]	[0.00; 0.18]	[0.06; 0.22]	[-0.03; 0.14]
Rate difference for overall survival rate at		-0.05	0.06	0.03	0.09	0.03
90 days [95% CI] (finerenone – eplerenone)		[-0.14; 0.05]	[-0.03; 0.15]	[-0.06; 0.13]	[0.00; 0.18]	[-0.06; 0.12]
Hazard ratio (finerenone/eplerenone)		1.21	0.70	0.77	0.56	0.89
[95% CI]		[0.82; 1.79]	[0.44; 1.10]	[0.50; 1.19]	[0.35; 0.90]	[0.58; 1.36]
2-sided p-value from log-rank test unstratified		0.3470	0.1233	0.2315	0.0157	0.5886

a: Censored observation. A: value cannot be estimated due to censored data.
Median and other 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.
Hospitalizations and deaths were adjudicated by an independent adjudication committee and classified as CV or non-CV.
Composite endpoint 1: first event of death from any cause, CV hospitalization, or emergency presentation for WCHF.
Analyses include events occurring up to end of treatment, defined as the last study drug intake +3 days.
Source: Table 14.2 / 217 and Table 14.2 / 218

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- DKD 핵심 3상 임상시험 2편에 포함된 일본 사이트 중 중대한 GCP 위반 대상자
  - site 20002(34명) 및 ID140416013, ID141106010 대상자(1명의 시험자가 두 번 등록)에 대한 데이터 제외 후 재분석함
  - FIDELIO-DKD: site 20002 및 ID140416013, ID141106010 대상자 제외(피네레논 9명, 위약 3명 제외)
  - FIGARO-DKD: site 20002만 제외(피네레논, 위약 각각 12명씩 제외)

표 : 분석군 비교

		FIGARO-DKD			FIDELOO-DKD		
		피네레논	위약	total	피네레논	위약	total
무작위배정	이전	3723	3714	7437	2866	2868	5734
	수정후	3711	3702	7413	2857	2865	5722
FAS	이전	3686	3666	7352	2833	2841	5674
	수정후	3674	3654	7328	2824	2838	5662
SAF	이전	3683	3658	7341	2827	2831	5658
	수정후	3670	3647	7328	2818	2828	5646
PPS	이전	3157	3199	6356	2391	2451	4842
	수정후	3145	3188	6333	2383	2449	4832

- 3상 유효성 통합분석(GCP 위반 대상자 제외 후 통합분석)

  [B003524] Integrated efficacy analysis of Finerenone phase III studies in DKD and HF indications (07 OCT 2024)

1) 목적: 심장-신장-대사 다중 이환의 부담이 높은 모집단[HF(NYHA class II~IV)+LVEF≥40%를 보이는 환자, CKD 및 T2D가 있는 환자]에서 비스테로이드성 MRA인 피네레논의 CV 사망에 대한 유효성을 평가하기 위함
2) 포함된 임상시험: LVEF≥40%인 HF 환자(FINEARTS-HF; SN 20103), T2D가 있는 CKD 환자(FIDELIO-DKD(SN 16244), FIGARO-DKD(SN 17530))
3) 통계적 고려사항: 사전 지정된 통합분석 SAP를 따라 분석함. FINEARTS-HF는 LVEF≥40%인 HF 환자를 대상으로 수행되었으나, CKD 임상시험 2편은 CKD 및 T2D가 있는 환자를 대상으로 하고, HF가 있는 환자가 포함되었으나, 감소된 박출률 및 지속적인 증상을 보이는 만성 HF의 임상적 진단이 있는 대상자는 제외되었음. 시험간 상이한 층화 요인에 대해서는 지역과 시험에 대해 층화를 고려하였고, 유효성 결과는 CV 사망으로, 각 시험에서 모두 평가변수의 구성요소이며 독립적인 임상사건 검토 위원회의 판정을 거쳤음. 모든 미분류 사망 사례는 non-CV 사망으로 간주함
4) 분석군: 합동 분석군 총 18,991명(피네레논 9,501명, 위약 9,490명)
5) 베이스라인 특성
   - 무작위배정된 시험차여자 수, 시험 및 투여의 지속기간 등에서 차이가 있었음
   - 투여 지속기간 중앙값 통합군 약 31개월(FIGARO-DKD 각각 36.40개월, FIDELIO-DKD 피네레논 27.43개월, 위약군 27.60개월, FINEARTS-HF 각각 28.03개월, 28.07개월)

- 총 노출: 피네레논 23,264 patients-year, 위약 23,389 patients-year
- 인구통계학적 자료 및 베이스라인 특성은 군간 유사했음. 백인 70%, 평균 연령 만 67±10세, 여성 약 1/3, eGFR <60 mL/min/1.73m^{2}는 약 56%, 고알부민뇨 또는 초고알부민뇨는 약 80%였음

Table 2-1: Relevant study characteristics of FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD

	FINEARTS-HF	FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD
Patient population	Patients with heart failure and LVEF ≥40%	Participants with T2D and the clinical diagnosis of DKD
Relevant inclusion criteria	Heart failure with NYHA class II-IV, ≥40 years, NT-proBNP ≥300, Pre-treated with standard-of-care therapies for congestion and comorbidities	T2D, ≥18 years, urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) ≥ 30 mg/g, pre-treated with renin-angiotensin system (RAS) inhibitors
Relevant exclusion criteria	Myocardial infarction or any event which could have reduced the ejection fraction within 90 days prior to randomization	Participants with a clinical diagnosis of chronic HF with reduced ejection fraction and persistent symptoms (NYHA class II - IV) at the Run-in Visit (class 1A recommendation for MRAs)
Starting dose	eGFR ≤60: 10 mg eGFR >60: 20 mg	eGFR <60: 10 mg eGFR ≥ 60: 20 mg
Up-titration of dose	Up-titration based on starting dose: • 10 mg: up to 20 mg • 20 mg: up to 40 mg	Up-titration based on starting dose: • 10 mg: up to 20 mg • 20 mg: none
Study duration	Planned median approximately 28 months (per sample size assumptions)	Median approximately 32 months (FIDELIO-DKD) 41 months (FIGARO-DKD)
CV death definition	Excludes undetermined cause of death	Includes undetermined cause of death

Table 4-2: Stratification factors

Stratification factor	Pool	FINEARTS-HF	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD
Pooled region*	√	√	√	√
Baseline LVEF		√		
eGFR category at screening			√	√
Type of albuminuria at screening			√	√
History of CVD				√
Study	√			

*: Study-specific pooled region will be used for modeling for individual study analysis as displayed in Table 5-2, Table 5-3 and Table 5-4.

6) 유효성 결과(CV 사망) 비교

: 각 개별 시험 및 제3상 시험 통합군에서 위약 대비 피네레논은 CV 사망 위험율을 낮췄으나 통계적으로 유의하지 않았음 HR 0.89, 95% CI 0.78; 1.01, p=0.0780). 통합군에서 피네레논군과 위약군의 알렌-요한슨 곡선은 제12월부터 분리된 후 피네레논 투여 시 위험도가 위약 대비 지속적으로 낮게 유지됨

Table 3-5 CV death and non-CV death: incidence rates (FAS, pool and individual studies FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD)

	POOL		FINEARTS-HF		FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenone N=9501 IR (per 100 p-y) (95% CI)	Placebo N=9490 IR (per 100 p-y) (95% CI)	Finerenone N=3003 IR (per 100 p-y) (95% CI)	Placebo N = 2998 IR (per 100 p-y) (95% CI)	Finerenone N=2824 IR (per 100 p-y) (95% CI)	Placebo N=2838 IR (per 100 p-y) (95% CI)	Finerenone N=3674 IR (per 100 p-y) (95% CI)	Placebo N=3654 IR (per 100 p-y) (95% CI)
CV death	1.55 (1.41; 1.71)	1.75 (1.60; 1.91)	3.33 (2.93; 3.77)	3.59 (3.18; 4.05)	0.97 (0.77; 1.22)	1.09 (0.88; 1.35)	0.86 (0.71; 1.04)	1.06 (0.89; 1.26)
Non-CV death	2.29 (2.12; 2.48)	2.47 (2.29; 2.66)	3.42 (3.02; 3.87)	3.61 (3.20; 4.08)	1.94 (1.66; 2.28)	2.16 (1.85; 2.51)	1.84 (1.61; 2.09)	1.98 (1.74; 2.24)

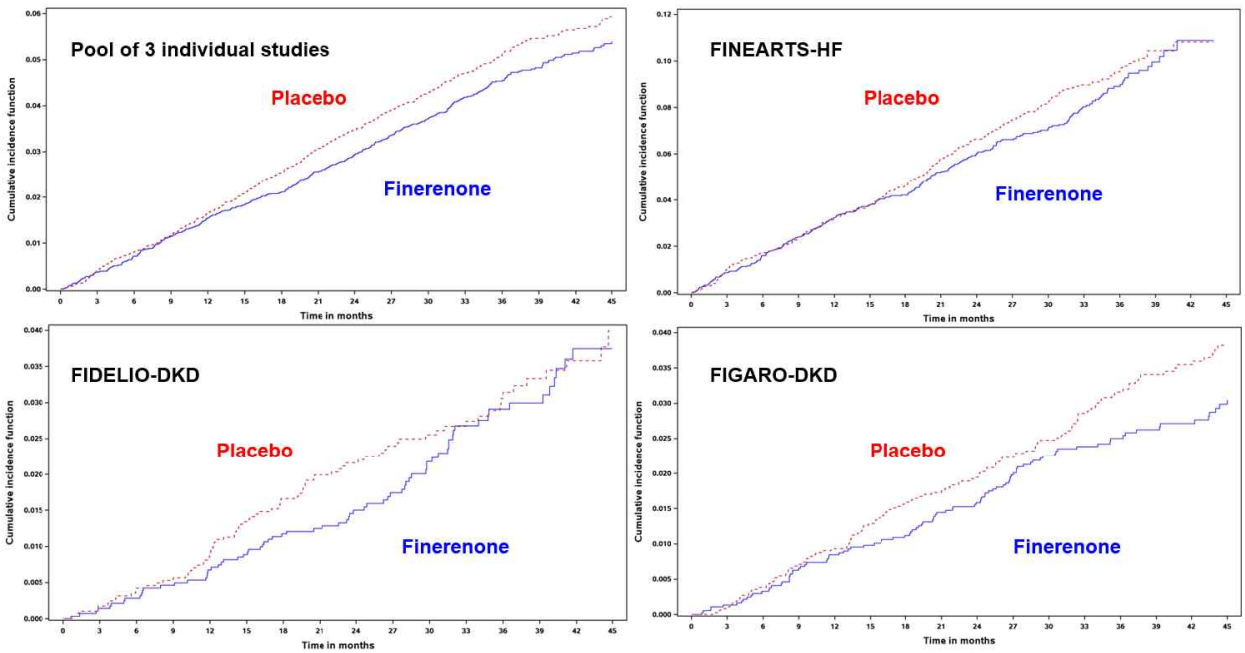
Deaths for undetermined reason(s) are considered as non-CV death.
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the End of Study visit.
n/100 p-yrs: incidence rate estimated as number of participants with incident events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a participant is no longer at risk once an incident event occurred.
95% CIs of the incidence rates were derived based on a Poisson model with robust variance estimator
CV=cardiovascular, DKD = diabetic kidney disease, HF=heart failure, IR = incidence rate, p-y = patient-years
Source: Module 5.3.5.3, Report B003524, Table 2/2

Table 3-6 CV death and non-CV death: hazard ratio and p-value for the treatment comparisons finerenone vs placebo (FAS, pool and individual studies FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD)

	POOL			FINEARTS-HF		FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenone vs Placebo		Interaction	Finerenone vs Placebo		Finerenone vs Placebo		Finerenone vs Placebo	
	HR (95% CI)	p-value	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
CV death	0.89 [0.78; 1.01]	0.0780	0.6933	0.93 [0.78; 1.11]	0.4120	0.90 [0.65; 1.23]	0.4905	0.81 [0.62; 1.04]	0.1025
Non-CV death	0.93 [0.83; 1.03]			0.94 [0.79; 1.12]		0.90 [0.72; 1.12]		0.94 [0.78; 1.12]	

Deaths for undetermined reason(s) are considered as non-CV death.
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the End of Study visit.
Stratified cox models with study-specific stratification factors were applied: pooled region (all models), LVEF category (FINEARTS-HF model), history of CV disease (FIGARO model), eGFR category at screening and type of albuminuria at screening (FIGARO and FIDELIO models) and study (pooled model).
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
CV=cardiovascular, DKD = diabetic kidney disease, HF=heart failure
Source: Module 5.3.5.3, Report B003524, Table 2/3

Figure 3-1 Display of Aalen-Johansen curves for CV death (FAS, pool and individual studies FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD)



- 3상 안전성 통합분석(GCP 위반 대상자 제외 후 통합분석)

  [B003523] Integrated safety analysis of Finerenone pahse III studies in DKD and HF indications (ver 1.0, 2024.11.05.)

  1) SAP: ver 2.0 (2024.07.17.)

  2) 시험 특성

Table 2-1: Relevant study characteristic of FINEARTS-HF, FIDELITY

	FINEARTS-HF	FIDELITY
Patient population	Patients with HF and LVEF ≥40%	Participants with T2D and the clinical diagnosis of DKD
Relevant inclusion criteria	Heart failure with NYHA class II-IV, ≥40 years, NT-proBNP ≥300, Pre-treated with standard-of-care therapies for congestion and comorbidities (e.g. diuretics)	T2D, ≥18 years, urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) ≥ 30 mg/g, pre-treated with renin-angiotensin system (RAS) inhibitors
Relevant exclusion criteria	Myocardial infarction or any event which could have reduced the ejection fraction within 90 days prior to randomization	Participants with a clinical diagnosis of chronic HF with reduced ejection fraction and persistent symptoms (NYHA class II - IV) at the Run-in Visit (class 1A recommendation for MRAs)
Starting dose	eGFR ≤60: 10mg eGFR >60: 20mg	eGFR <60: 10 mg eGFR ≥60: 20 mg
Up-titration	Up-titration to next higher dose level if: • potassium <5.0 mmol/L • eGFR decrease <30% compared to last visit Up-titration based on starting dose: • 10 mg: up to 20 mg • 20 mg: up to 40 mg	Up-titration to next higher dose level if: • potassium was ≤4.8 mmol/L • eGFR decrease <30% compared to last visit Up-titration based on starting dose: • 10 mg: up to 20 mg • 20 mg: none
Treatment-emergent definition	Adverse events that started or worsened after the first dose of study intervention up to 3 days after permanent discontinuation of study intervention	Adverse events that started or worsened after the first dose of study intervention up to 3 days after any temporary or permanent interruption of study intervention.
Visit scheme (first year)	Visits at month 1, 3, 6, 9 and 12	Visits at month 1, 4, 8 and 12
Study duration	Planned median approximately 28 months (per sample size assumptions)	Median approximately 32 months (FIDELIO-DKD) 41 months (FIGARO-DKD) 36 months (FIDELITY)

3) 노출 범위

- 안전성 모집단(SAF) 내 시험대상자 수(표 3-2): FINEARTS-HF는 6016명(피네레논 3011명, 위약 3005명)이 무작위 배정되었고, 이중 주요 GCP 위반을 제외한 FAS 모집단은 6001명이었음. FAS 모집단 중 시험약 복용하지 않은 대상자 15명을 제외한 SAF 모집단은 5986명이었고, FINEARTS-HF와 비교해 통합 FIDELITY 모집단은 약 2배 많은 시험대상자가 포함되었음
- 치료 지속기간(표 3-3): FINEARTS-HF에서 치료 지속기간 중앙값은 두 군 모두 약 28개월로 유사했고, 약 80%의 대상자가 최소 12개월 이상 시험약을 복용했음. FIDELITY에소 치료 지속기간 중앙값은 두 군 모두 약 32개월로 유사했고, 약 90%의 대상자가 최소 12개월 이상 시험약을 복용했음

표 3-2: 분포현황: 시험 기간에 걸친 시험대상자의 흐름 – FINEARTS-HF 및 FIDELITY

	FINEARTS-HF		FIDELLITY	
시험대상자 수	피네레논	위약	피네레논	위약
무작위배정	3011	3055	6568	6567
시험 중재				
시작(=SAF)	2993(100.0%)	2993(100.0%)	6489(100.0%)	6474(100.0%)
완료	2050(68.5%)	2021(67.5%)	4671(72.0%)	4678(72.3%)
완료하지 않음	943(31.5%)	972(32.5%)	1818(28.0%)	1796(27.7%)

시험 중재 후 추적관찰(a)				
시작	535(17.9%)	543(18.1%)	1331(20.5%)	1255(19.4%)
완료	393(13.1%)	387(12.9%)	1034(15.9%)	980(15.1%)
완료하지 않음	142(4.7%)	156(5.6%)	297(4.6%)	275(4.2%)
시험 중재 후 추적관찰(b)				
시작	2050(68.5%)	2021(67.5%)	4671(72.0%)	4678(72.3%)
완료	1987(66.4%)	1947(65.1%)	4650(71.7%)	4653(71.9%)
완료하지 않음	63(2.1%)	74(2.5%)	21(0.3%)	25(0.4%)

FIDELITY: 새롭게 확인된 GCP 위반으로 인해 시험기관 2002가 FIDELIO-DKD 및 FIGARO-DKD에서 제외되고 2개의 시험참여자 ID가 FIDELIO-DKD에서 제외됨
치료 사후 추적관찰에 돌입하는 시험참여자 조건:
(a) 시험 중재를 조기 중단한 자
(b) 시험 중재를 완료한 자
출처: module 5.3.5.3, 보고서 B003525, 표 1.1/1 및 표 1.1/3

표 3-3: 시험 중재 지속기간(SAF) – FINEARTS-HF 및 FIDELITY

	FINEARTS-HF		FIDELLITY	
시험 중재 진행기간(개월)	피네레논 N=2993 (100%)	위약 N=2993 (100%)	피네레논 N=6489 (100%)	위약 N=6474 (100%)
평균(SD)	25.15 (12.42)	25.33 (12.35)	32.05 (14.60)	32.27 (14.37)
중앙값	28.07	28.07	32.13	32.13
최소값, 최대값	0.0, 43.9	0.0, 43.9	0.0, 61.9	0.0, 62.3

시험 중재 지속기간은 시험 중재의 최초 복용부터 시험 중재의 마지막 복용까지의 시간으로 정의됨
SD= standard deviation
출처: module 5.3.5.3, 보고서 B003525, 표 1.5/1

- 투여 용량 및 노출 범위: 시험간 최대 투여 용량이 상이함(FINEARTS-HF 40mg, FIDELITY 20mg)에 따라 평균 일일 용량의 차이가 있음(FINEARTS-HF; 피네레논 24.40mg, 위약 26.11mg, FIDELITY 각각 16.48mg, 17.42mg)

표 1.5/2: 일일 노출량 (SAF) – FINEARTS-HF 및 FIDELITY

	FINEARTS-HF		FIDELLITY	
노출량(평균 일일 용량) (mg)	피네레논 N=2993 (100%)	위약 N=2993 (100%)	피네레논 N=6489 (100%)	위약 N=6474 (100%)
평균(SD)	24.40 (11.04)	26.11 (10.87)	16.48 (4.25)	17.42 (3.68)
중앙값	19.74	20.00	18.76	19.43
최소값, 최대값	0.0, 44.1	0.0, 46.8	0.8, 40.0	1.9, 30.4

출처: module 5.3.5.3, 보고서 B003525, 표 1.5/2

4) 인구통계학적 특성

- FINEARTS-HF에는 FIDELITY에 비해 여성이 더 많았고, 연령과 평균 베이스라인 eGFR이 더 높았음. UACR은 FIDELITY 대비 더 낮았고, 베이스라인 혈청 칼륨 수치는 시험간 및 군간 유사했음. 병력 및 병용약물의 차이는 서로 다른 환자 모집단으로 인해 차이가 발생함

Table 7-3 Demographics and baseline characteristics (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)	Finerenone N=6489 (100%)	Placebo N=6474 (100%)
Sex				
Male	1643 (54.9%)	1619 (54.1%)	4458 (68.7%)	4583 (70.8%)
Female	1350 (45.1%)	1374 (45.9%)	2031 (31.3%)	1891 (29.2%)
Age (years)				
Arithm. mean (SD)	71.93 (9.60)	72.04 (9.70)	64.72 (9.37)	64.81 (9.67)
Median	73.00	73.00	66.00	66.00
Q1, Q3	66.00, 79.00	66.00, 79.00	59.00, 71.00	59.00, 72.00
Min, Max	40.0, 96.0	40.0, 97.0	27.0, 90.0	23.0, 97.0
Age group (years)				
<65 years	641 (21.4%)	619 (20.7%)	2942 (45.3%)	2914 (45.0%)
65 – <75 years	1072 (35.8%)	1103 (36.9%)	2623 (40.4%)	2577 (39.8%)
75 – <85 years	1054 (35.2%)	1029 (34.4%)	877 (13.5%)	928 (14.3%)
≥85 years	226 (7.6%)	242 (8.1%)	47 (0.7%)	55 (0.8%)
Race				
White	2357 (78.8%)	2366 (79.1%)	4441 (68.4%)	4410 (68.1%)
Black	49 (1.6%)	39 (1.3%)	250 (3.9%)	269 (4.2%)
Asian	496 (16.6%)	497 (16.6%)	1414 (21.8%)	1442 (22.3%)
Other	91 (3.0%)	91 (3.0%)	384 (5.9%)	353 (5.5%)
Region				
Western Europe, Oceania and Others	618 (20.6%)	631 (21.1%)	1762 (27.2%)	1800 (27.8%)
Eastern Europe	1327 (44.3%)	1319 (44.1%)	1670 (25.7%)	1618 (25.0%)
Asia	492 (16.4%)	488 (16.3%)	1316 (20.3%)	1321 (20.4%)
North America	234 (7.8%)	236 (7.9%)	1023 (15.8%)	1024 (15.8%)
Latin America	322 (10.8%)	319 (10.7%)	718 (11.1%)	711 (11.0%)
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	2986	2987	6468	6464
Arithm. Mean (SD)	29.87 (6.10)	30.00 (6.14)	31.33 (6.04)	31.28 (5.96)
Median	29.10	29.30	30.60	30.50
Q1, Q3	25.50, 33.50	25.60, 33.70	27.10, 34.60	27.10, 34.70
Min, Max	15.2, 65.1	13.5, 50.2	15.5, 83.9	14.5, 63.2
Baseline BMI (kg/m^2)				
missing	7 (0.2%)	6 (0.2%)	21 (0.3%)	10 (0.2%)
<25 kg/m^2	661 (22.1%)	643 (21.5%)	793 (12.2%)	800 (12.4%)
25 – <30 kg/m^2	992 (33.1%)	991 (33.1%)	2138 (32.9%)	2169 (33.5%)
30 – <35 kg/m^2	764 (25.5%)	778 (26.0%)	2020 (31.1%)	1969 (30.4%)
≥35 kg/m^2	569 (19.0%)	575 (19.2%)	1517 (23.4%)	1526 (23.6%)
Baseline eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2)				
n	2993	2993	6489	6473
Arithm. Mean (SD)	61.95 (19.42)	62.26 (20.04)	57.52 (21.60)	57.66 (21.75)
Median	60.90	61.00	53.70	53.60
Q1, Q3	46.80, 76.10	46.80, 77.80	40.10, 72.20	40.50, 72.50
Min, Max	19.9, 118.2	4.3, 133.2	15.8, 137.1	15.8, 131.5
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) (KDIGO)				
<30 mL/min/1.73 m^2	98 (3.3%)	123 (4.1%)	437 (6.7%)	447 (6.9%)
30 – <60 mL/min/1.73 m^2	1348 (45.0%)	1313 (43.9%)	3460 (53.3%)	3448 (53.3%)
60 – <90 mL/min/1.73 m^2	1273 (42.5%)	1271 (42.5%)	1934 (29.8%)	1919 (29.6%)
≥90 mL/min/1.73 m^2	274 (9.2%)	286 (9.6%)	658 (10.1%)	659 (10.2%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) category				
<25 mL/min/1.73 m^2	19 (0.6%)	13 (0.4%)	81 (1.2%)	81 (1.3%)
25 – <45 mL/min/1.73 m^2	627 (20.9%)	669 (22.4%)	2107 (32.5%)	2103 (32.5%)
45 – <60 mL/min/1.73 m^2	800 (26.7%)	754 (25.2%)	1709 (26.3%)	1711 (26.4%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	1547 (51.7%)	1557 (52.0%)	2592 (39.9%)	2578 (39.8%)
Baseline serum potassium (mmol/L)				
Arithm. Mean (SD)	4.38 (0.47)	4.37 (0.47)	4.35 (0.44)	4.35 (0.44)
Median	4.40	4.40	4.30	4.30
Q1, Q3	4.10, 4.70	4.10, 4.70	4.10, 4.60	4.10, 4.60
Min, Max	2.6, 7.3	2.9, 7.3	2.6, 6.3	2.6, 6.9
Baseline serum potassium (mmol/L) category				
missing	0	0	0	2 (<0.1%)
≤4.5 mmol/L	1965 (65.7%)	1954 (65.3%)	4505 (69.4%)	4454 (68.8%)
>4.5 mmol/L	1028 (34.3%)	1039 (34.7%)	1984 (30.6%)	2018 (31.2%)
Baseline UACR (mg/g)				
n	2892	2892	6488	6472
Geom. Mean (SD)	24.72 (5.53)	24.90 (5.53)	445.67 (3.54)	454.91 (3.51)
Median	18.00	19.00	514.81	514.92
Q1, Q3	7.00, 67.00	7.00, 66.50	197.22, 1132.09	199.32, 1163.44
Min, Max	0.8, 10135.0	1.0, 11451.0	1.8, 7692.3	1.8, 8806.2
Baseline albuminuria (mg/g) category				
missing	101 (3.4%)	101 (3.4%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Normal (UACR <30 mg/g)	1757 (58.7%)	1743 (58.2%)	120 (1.8%)	109 (1.7%)
High (30 mg/g – <300 mg/g)	843 (28.2%)	868 (29.0%)	2063 (31.8%)	2009 (31.0%)
Very high (≥300 mg/g)	292 (9.8%)	281 (9.4%)	4305 (66.3%)	4354 (67.3%)

Multiple: Participants who reported that they belong to more than one race.
BMI = body mass index, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR = estimated glomerular filtration rate, KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 1.2/1

5) 안전성 결과

가) 전체 이상사례 요약: 전체 TEAE 발생률은 시험간 및 치료군간 비슷했음. 시험약 치료의 영구 중단으로 이어진 TEAE는 두 시험에서 모두 위약 대비 피네레논에서 높았지만, 치료 중단으로 이어진 중대한 TEAE 발생률은 치료군간 유사했음

Table 3-5 Overview of TEAEs (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF				FIDELITY			
Number (%) of participants with TEAE	Finerenone N=2993 (100%) n (%)	Finerenone N=2993 EAIR per 100 p-yr	Placebo N=2993 (100%) n (%)	Placebo N=2993 EAIR per 100 p-yr	Finerenone N=6489 (100%) n (%)	Finerenone N=6489 EAIR per 100 p-yr	Placebo N=6474 (100%) n (%)	Placebo N=6474 EAIR per 100 p-yr
Any TEAE	**2515 (84.0%)**	**114.77**	**2464 (82.3%)**	**110.90**	**5582 (86.0%)**	**103.46**	**5592 (86.4%)**	**102.83**
Maximum intensity for any TEAE								
Mild	821 (27.4%)	16.70	716 (23.9%)	14.07	1881 (29.0%)	14.37	1824 (28.2%)	13.58
Moderate	1081 (36.1%)	22.85	1089 (36.4%)	22.89	2563 (39.5%)	20.29	2508 (38.7%)	19.57
Severe	613 (20.5%)	10.67	659 (22.0%)	11.47	1138 (17.5%)	7.40	1260 (19.5%)	8.13
Any study treatment-related AE	576 (19.2%)	10.65	324 (10.8%)	5.59	1204 (18.6%)	8.16	859 (13.3%)	5.53
Any AE leading to discontinuation of study intervention	96 (3.2%)	1.55	83 (2.8%)	1.33	414 (6.4%)	2.49	350 (5.4%)	2.08
Any serious TEAE	**1157 (38.7%)**	**22.91**	**1213 (40.5%)**	**24.29**	**2054 (31.7%)**	**14.74**	**2181 (33.7%)**	**15.53**
Any study treatment-related SAE	54 (1.8%)	0.88	24 (0.8%)	0.38	83 (1.3%)	0.50	61 (0.9%)	0.36
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	37 (1.2%)	0.60	35 (1.2%)	0.56	145 (2.2%)	0.87	154 (2.4%)	0.91
Life-threatening AE	115 (3.8%)	1.87	114 (3.8%)	1.85	100 (1.5%)	0.60	125 (1.9%)	0.74
AE with outcome death	204 (6.8%)	3.29	239 (8.0%)	3.83	109 (1.7%)	0.65	151 (2.3%)	0.89
Treatment-related AE with outcome death	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2 (<0.1%)	0.01

EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 2.1/1

나) 가장 흔한(어떤 투여군이든 ≥5%) TEAE: 피네레논에서 더 흔하게(위약과의 차이가 ≥1%) 발생된 TEAE는 FINEARTS-HF 시험에서는 고칼륨혈증(각각 8.8%, 3.8%), 저혈압(각각 7.3%, 4.5%), 신장 기능저하(각각 6.6%, 3.9%)였고, FIDELITY 시험에서는 고칼륨혈증(각각 12.0%, 5.9%), 저혈압(각각 4.3%, 2.7%), 사구체여과율 감소(각각 5.4%, 4.2%)였음

Table 3-8 TEAE occurring in at least 5% per study intervention group: number of participants and incidence rates by preferred term (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	Finerenone N=2993 (100%) n (%)	Finerenone EAIR per 100 pt-yr	Placebo N=2993 (100%) n (%)	Placebo EAIR per 100 pt-yr	Finerenone N=6489 (100%) n (%)	Finerenone EAIR per 100 pt-yr	Placebo N=6474 (100%) n (%)	Placebo EAIR per 100 pt-yr
Number (%) of participants with at least one TEAE	2515 (84.0%)	114.77	2464 (82.3%)	110.90	5582 (86.0%)	103.46	5592 (86.4%)	102.83
COVID-19	346 (11.6%)	6.05	353 (11.8%)	6.12	38 (0.6%)	0.23	58 (0.9%)	0.34
Hyperkalaemia	264 (8.8%)	4.48	113 (3.8%)	1.85	779 (12.0%)	4.96	382 (5.9%)	2.32
Hypotension	218 (7.3%)	3.71	134 (4.5%)	2.21	282 (4.3%)	1.75	177 (2.7%)	1.07
Renal impairment	199 (6.6%)	3.35	117 (3.9%)	1.92	177 (2.7%)	1.07	159 (2.5%)	0.95
Anaemia	191 (6.4%)	3.18	186 (6.2%)	3.08	425 (6.5%)	2.62	397 (6.1%)	2.41
Dizziness	174 (5.8%)	2.92	141 (4.7%)	2.33	341 (5.3%)	2.12	321 (5.0%)	1.96
Diarrhoea	172 (5.7%)	2.87	132 (4.4%)	2.17	420 (6.5%)	2.63	408 (6.3%)	2.52
Urinary tract infection	169 (5.6%)	2.81	168 (5.6%)	2.76	430 (6.6%)	2.68	432 (6.7%)	2.66
Pneumonia	158 (5.3%)	2.60	175 (5.8%)	2.86	270 (4.2%)	1.65	387 (6.0%)	2.36
Glomerular filtration rate decreased	157 (5.2%)	2.63	108 (3.6%)	1.77	348 (5.4%)	2.14	274 (4.2%)	1.65
Cardiac failure	129 (4.3%)	2.13	182 (6.1%)	3.02	72 (1.1%)	0.43	123 (1.9%)	0.73
Constipation	114 (3.8%)	1.88	82 (2.7%)	1.33	316 (4.9%)	1.96	333 (5.1%)	2.04
Back pain	110 (3.7%)	1.81	123 (4.1%)	2.02	433 (6.7%)	2.71	427 (6.6%)	2.64
Nasopharyngitis	109 (3.6%)	1.80	93 (3.1%)	1.51	547 (8.4%)	3.51	565 (8.7%)	3.59
Hypertension	108 (3.6%)	1.78	185 (6.2%)	3.11	418 (6.4%)	2.59	581 (9.0%)	3.63
Arthralgia	104 (3.5%)	1.71	126 (4.2%)	2.07	493 (7.6%)	3.11	455 (7.0%)	2.82
Bronchitis	93 (3.1%)	1.52	99 (3.3%)	1.62	322 (5.0%)	2.00	328 (5.1%)	2.01
Oedema peripheral	90 (3.0%)	1.48	104 (3.5%)	1.70	384 (5.9%)	2.38	584 (9.0%)	3.65
Hypokalaemia	89 (3.0%)	1.45	200 (6.7%)	3.33	70 (1.1%)	0.42	149 (2.3%)	0.89
Upper respiratory tract infection	84 (2.8%)	1.38	92 (3.1%)	1.49	407 (6.3%)	2.55	394 (6.1%)	2.43
Hypoglycaemia	21 (0.7%)	0.34	18 (0.6%)	0.29	340 (5.2%)	2.11	375 (5.8%)	2.30

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTS-HF finerenone group.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 2.1/1, Table 2.2/1

다) 시험약 관련 이상반응: 피네레논에서 더 높게 관찰되었고(FINEARTS-HF 19.2% vs 10.8%; FIDELITY 18.6% vs 13.3%), 두 시험에서 모두 가장 빈번한 시험약 관련 이상반응은 고칼륨혈증(FINEARTS-HF 6.1% vs

1.9%; FIDELITY 7.6% vs 3.3%)이었음. 신 기능 장애(FINEARTS-HF 2.8% vs 1.2%; FIDELITY 0.7% vs 0.6%)과 신부전(FINEARTS-HF 1.0% vs 0.4%; FIDELITY 0.1% vs 0.1%)은 심부전 환자에서 피네레논군이 더 높게 발생되어 대상자군별 차이가 확인됨

Table 3-9 Treatment-related TEAEs occurring in at least 1% per study intervention group: number of participants and incidence rates by preferred term (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	Finerenone N=2993 (100%) n (%)	Finerenone EAIR per 100 pt-yr	Placebo N=2993 (100%) n (%)	Placebo EAIR per 100 pt-yr	Finerenone N=6489 (100%) n (%)	Finerenone EAIR per 100 pt-yr	Placebo N=6474 (100%) n (%)	Placebo EAIR per 100 pt-yr
Any treatment-related TEAE	576 (19.2%)	10.65	324 (10.8%)	5.59	1204 (18.6%)	8.16	859 (13.3%)	5.53
Hyperkalaemia	182 (6.1%)	3.04	58 (1.9%)	0.94	496 (7.6%)	3.09	214 (3.3%)	1.29
Renal impairment	85 (2.8%)	1.40	36 (1.2%)	0.58	45 (0.7%)	0.27	38 (0.6%)	0.23
Hypotension	64 (2.1%)	1.05	28 (0.9%)	0.45	92 (1.4%)	0.56	33 (0.5%)	0.20
Glomerular filtration rate decreased	62 (2.1%)	1.01	30 (1.0%)	0.48	67 (1.0%)	0.40	33 (0.5%)	0.20
Renal failure	30 (1.0%)	0.49	13 (0.4%)	0.21	7 (0.1%)	0.04	9 (0.1%)	0.05
Blood potassium increased	19 (0.6%)	0.31	6 (0.2%)	0.10	83 (1.3%)	0.50	39 (0.6%)	0.23
Blood creatinine increased	14 (0.5%)	0.23	9 (0.3%)	0.14	68 (1.0%)	0.41	57 (0.9%)	0.34

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTS-HF finerenone arm.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 2.1/1, Table 2.2/5

라) COVID-19 이상반응 분석

- FINEARTS-HF 시험(2020.09부터 등록 시작)은 COVID-19 팬데믹(WHO 글로벌 선언일자 기준 2020.03.11.~2023.05.05.)에 대한 영향 평가 결과, 시험 동안 COVID-19 TEAE 발생률은 시험군간 균형적이었음: COVID-19 TEAE 각각 12.9% vs 13.5%, SAE 각각 3.3%, 시험약 중단으로 이어진 SAE 각각 <0.1% vs 0.1%, 결과가 사망인 AE 0.4% vs 0.8% (CSR, Table 8.3.1/23) ⇒ COVID-19 팬데믹은 FINEARTS-HF 시험 안전성에 영향을 미치지 않았음
- FIDELITY 임상은 COVID-19 팬데믹의 영향을 비교적 덜 받았음

마) 사망

- 치료중 사망 발생률은 FINEARTS-HF(각각 16.5% vs 17.6%)로 피네레논에서 더 낮았고, 치료 후 치명적인 TEAE는 군간 유사했음. 시험간 비교 시 FIDELITY 시험보다 FINEARTS-HF 시험에서 사망률은 더 높았는데 이는 기저 HF 질환으로 인한 영향으로 판단됨

Table 3-10 Deaths: overview of number of participants with a fatal event (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)	Finerenone N=6489 (100%)	Placebo N=6474 (100%)
Total number of deaths	**494 (16.5%)**	**528 (17.6%)**	**557 (8.6%)**	**631 (9.7%)**
TEAE with fatal outcome	204 (6.8%)	239(8.0%)	109 (1.7%)	151 (2.3%)
Post-intervention fatal AE	178 (5.9%)	164 (5.5%)	136 (2.1%)	140 (2.2%)
Deaths not attributed to an AE	112 (3.7%)	125 (4.2%)	312 (4.8%)	340 (5.3%)

All investigator-reported deaths are included in this table.
Death not attributed to an AE could be an event cardiovascular death collected separately as efficacy event or death outside the AE collection period.
Post-treatment AEs: FINEARTS-HF: AEs occurring more than 3 days after permanent stop of study intervention.-FIDELITY: AEs occurring more than 3 days after any temporary stop of study intervention are included .
If a participant experienced both a TEAE and a post-treatment AE with fatal outcome, event is only counted as a TEAE with fatal outcome in this table.
AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 2.3/1

바) 중대한 이상반응

- FINEARTS-HF 시험에서 중대한 TEAE 발생률은 군간 유사했고(각각 38.7% vs 40.5%), 가장 빈번하게 보고된 중대한 TEAE는 폐렴, 심방세동 및 COVID-19였으며 시험군간 유의한 차이는 없었음. 급성 신 손상

(AKI)은 피네레논에서 더 빈번하게 발생됨(각각 1.8% vs 0.9%)

- FIDELITY 시험에서도 유사한 결과가 나타났으나, FINEARTS-HF 대비 AKI의 SAE 발생률은 더 높았으나 군간 유사했음

Table 3-11 Serious TEAEs occurring in at least 1% per study treatment group: number of participants and incidence rates by preferred term (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	Finerenone N=2993 (100%) n (%)	Finerenone EAIR per 100 pt-yr	Placebo N=2993 (100%) n (%)	Placebo EAIR per 100 pt-yr	Finerenone N=6489 (100%) n (%)	Finerenone EAIR per 100 pt-yr	Placebo N=6474 (100%) n (%)	Placebo EAIR per 100 pt-yr
Number (%) of participants with at least one serious TEAE	1157 (38.7%)	22.91	1213 (40.5%)	24.29	2054 (31.7%)	14.74	2181 (33.7%)	15.53
Pneumonia	87 (2.9%)	1.41	110 (3.7%)	1.78	142 (2.2%)	0.86	216 (3.3%)	1.30
Atrial fibrillation	77 (2.6%)	1.26	73 (2.4%)	1.19	3 (<0.1%)	0.02	4 (<0.1%)	0.02
COVID-19	69 (2.3%)	1.13	71 (2.4%)	1.15	17 (0.3%)	0.10	22 (0.3%)	0.13
Acute kidney injury	54 (1.8%)	0.88	28 (0.9%)	0.45	94 (1.4%)	0.57	97 (1.5%)	0.58
Angina unstable	38 (1.3%)	0.62	36 (1.2%)	0.58	4 (<0.1%)	0.02	6 (<0.1%)	0.04
Anaemia	34 (1.1%)	0.55	31 (1.0%)	0.50	32 (0.5%)	0.19	34 (0.5%)	0.20
Death	29 (1.0%)	0.47	52 (1.7%)	0.83	10 (0.2%)	0.06	10 (0.2%)	0.06
COVID-19 pneumonia	28 (0.9%)	0.45	30 (1.0%)	0.48	8 (0.1%)	0.05	11 (0.2%)	0.07
Hyperkalaemia	19 (0.6%)	0.31	6 (0.2%)	0.10	65 (1.0%)	0.39	16 (0.2%)	0.09
Cellulitis	17 (0.6%)	0.27	24 (0.8%)	0.38	66 (1.0%)	0.40	50 (0.8%)	0.30

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTs-HF finerenone group.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 2.1/1, Table 2.2/4

사) 고칼륨혈증(MLG; 고칼륨혈증, 혈중 칼륨 증가)

- FINEARTS-HF 시험에서 위약 대비 피네레논에서 약 2배(RR: 2.3; 95% CI 1.9; 2.8) 증가되었고, 치료 관련 고칼륨혈증 발생률은 약 3배 증가됨. 중대한 TEAE 및 입원이 필요한 TEAE 발생률은 낮았으나, 피네레논에서 더 빈번하게 발생됨. FIDELITY 시험에서도 일관된 결과였으나, 투여 후 발생 고칼륨혈증을 보인 발생률은 기저 CKD 및 T2D로 인해 FINEARTS-HF 시험 대비 높았음

Table 3-13 Number of participants with treatment-emergent hyperkalemia (based on MLG hyperkalemia) including serum potassium values by category (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)	Finerenone N=6489 (100%)	Placebo N=6474 (100%)
Any treatment-emergent event	**289 (9.7%)**	**125 (4.2%)**	**908 (14.0%)**	**448 (6.9%)**
Treatment-related	197 (6.6%)	63 (2.1%)	571 (8.8%)	249 (3.8%)
Leading to permanent discontinuation	**13 (0.4%)**	**5 (0.2%)**	**110 (1.7%)**	**38 (0.6%)**
Serious	20 (0.7%)	6 (0.2%)	69 (1.1%)	16 (0.2%)
Treatment-related	16 (0.5%)	4 (0.1%)	43 (0.7%)	8 (0.1%)
Leading to permanent discontinuation	0	0	10 (0.2%)	2 (<0.1%)
Leading to hospitalization	**16 (0.5%)**	**6 (0.2%)**	**61 (0.9%)**	**10 (0.2%)**
Life-threatening	3 (0.1%)	0	4 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Fatal	0	0	0	0
PT Hyperkalaemia	**264 (8.8%)**	**113 (3.8%)**	**779 (12.0%)**	**382 (5.9%)**
Treatment-related	182 (6.1%)	58 (1.9%)	496 (7.6%)	214 (3.3%)
Serious	19 (0.6%)	6 (0.2%)	65 (1.0%)	16 (0.2%)
Life-threatening	3 (0.1%)	0	3 (<0.1%)	5 (<0.1%)

PT Blood potassium increased	**30 (1.0%)**	**14 (0.5%)**	**149 (2.3%)**	**75 (1.2%)**
Treatment-related	19 (0.6%)	6 (0.2%)	83 (1.3%)	39 (0.6%)
Serious [b]	<1%	<1%	<1%	<1%
Life-threatening [b]	<0.1%	<0.1%	<0.1%	<0.1%
Serum potassium [a]	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**
>5.5 mmol/L	401/2866 (14.0%)	190/2868 (6.6%)	1072/6382 (16.8%)	470/6355 (7.4%)
>6.0 mmol/L	85/2891 (2.9%)	41/2885 (1.4%)	211/6419 (3.3%)	80/6398 (1.3%)

a) The denominator (Den) represents all participants at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality. Participants must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value and the baseline value must not exceed the displayed threshold. The numerator (Num) represents the number of participants at risk with at least one treatment-emergent laboratory assessment meeting the criterion.
b) The source tables for these data have a cut-off of at least 1% or at least 0.1%. PT blood potassium increased did either not occur or occurred in a lower frequency than the cut-off for the source table
MLG = MedDRA labeling group, PT = preferred term
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Tables 2.4.1/1, 2.2/3 to 2.2/5, 2.2/8 and Table 2.4.2/1

- 시험약 조치: FINEARTS-HF 시험에서는 칼륨 측정치에 따라 투여용량을 하향적정하거나 중지하였고, FIDELITY 시험에서는 하향 적정없이 중지하였음. FINEARTS-HF 시험에서 가장 빈번하게 보고된 시험약 조치는 '일시 중지'(각각 4.8% vs 1.7%), '용량 변경 없음'(각각 2.3% vs 1.3%) 순이었고, FIDELITY 시험에서도 유사한 경향이었음

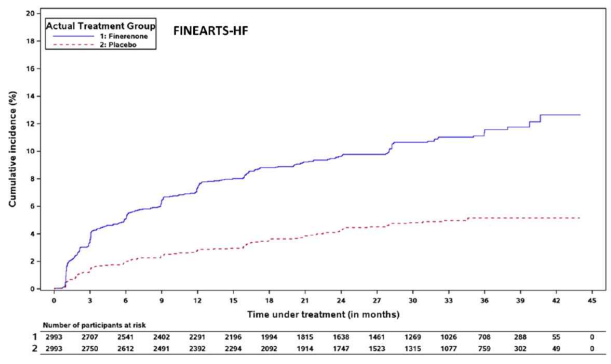
Table 3-14 Treatment-emergent hyperkalemia events by action taken with highest impact (based on MLG hyperkalemia, SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

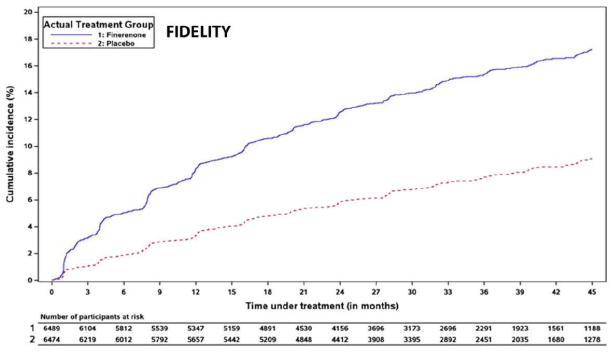
	FINEARTS-HF		FIDELITY	
Action taken	**Finerenone N=2993 (100%)**	**Placebo N=2993 (100%)**	**Finerenone N=6489 (100%)**	**Placebo N=6474 (100%)**
Intervention withdrawn	13 (0.4%)	5 (0.2%)	110 (1.7%)	38 (0.6%)
Intervention interrupted	143 (4.8%)	50 (1.7%)	530 (8.2%)	247 (3.8%)
Dose reduced	58 (1.9%)	28 (0.9%)	14 (0.2%)	9 (0.1%)
Dose not changed	70 (2.3%)	40 (1.3%)	246 (3.8%)	147 (2.3%)
Not applicable	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	7 (0.1%)	7 (0.1%)
Unknown	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0

Per participant only the action taken with highest impact is considered in the following descending order: intervention withdrawn, intervention interrupted, dose reduced, dose not changed, not applicable, unknown.
MLG = MedDRA labeling group
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 2.4.1/13

- 누적 발생률: FINEARTS-HF 시험에서는 초반에 곡선 분리 이후, 위약 대비 피네레논에서 점진적으로 증가하고, FIDELITY 시험에서도 유사한 경향이었음

Figure 3–1 Cumulative incidence based on Aalen-Johansen estimates for time to first treatment-emergent hyperkalemia (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY





At-risk participant counts were calculated at start of time point. Cumulative incidence calculated by Aalen-Johansen estimator using all-cause death as competing risk.
The x-axis is restricted to the period in which at least 10% of the analysis set participants are at risk.
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Figure 2.4.1/1 and Figure 2.4.1/2

아) 신장 기능 악화(MLG; 급성 신 손상, 혈중 크레아티닌 증가, 사구체 여과율 감소, 신후성 신부전, 신전성 신부전, 신부전, 신 기능 장애)

- 신장 기능 악화 TEAE 개요

· FINEARTS-HF 시험: 신장 기능 악화 TEAE가 위약 대비 피네레논에서 증가(각각 17.7% vs 10.9%)되고 FIDELITY 재분석 결과와 경향성이 상이함.

- 신 기능 장애(각각 6.6% vs 3.9%), eGFR 감소(각각 5.2% vs 3.6%), 급성 신 손상(각각 3.7%, vs 2.1%), 신부전(각각 2.6% vs 1.6%), 혈중 크레아티닌 증가(각각 1.2% vs 0.8%).
- 영구 중단을 초래하는 신장 기능 악화(각각 9건 vs 11건), 치명적인 사례는 급성 신 손상 1건(피네레논)에서 보고되었고, 시험약과의 인과관계는 없었음
- 중대한 신장 기능 악화(각각 2.4% vs 1.5%) 중 가장 빈번하게 보고된 중대한 TEAE는 급성 신 손상(각각 1.8% vs 0.9%)였음. 입원을 초래한 사건(각각 2.0% vs 1.3%)과 영구 중단을 초래한 사건(각각 0.3%)은 발생률이 낮았음.
- 상대적 또는 지속된 eGFR 감소는 베이스라인 eGFR 범주와 무관하게 피네레논에서 더 높게 발생했음. 투여 후 >0.3mg/dL 또는 >0.5mg/dL 혈청 크레아티닌의 증가가 보인 대상자는 피네레논(각각 41.7%, 21.3%)과 위약(각각 26.3%, 12.9%)에서 모두 높았음

· FIDELITY 시험에서 eGFR 감소(각각 5.4% vs 4.2%)를 신장 기능 악화 TEAE 발생률은 군간 균형적이었음

Table 3-15 Number of participants with treatment-emergent worsening of renal function including serum laboratory eGFR values by category (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

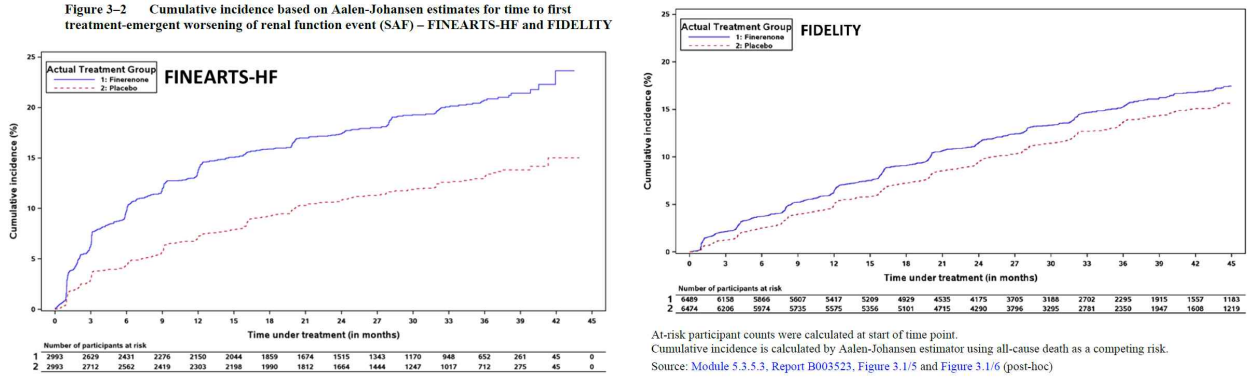
	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)	Finerenone N=6489 (100%)	Placebo N=6474 (100%)
Any treatment-emergent event	**530 (17.7%)**	**327 (10.9%)**	**885 (13.6%)**	**790 (12.2%)**
Treatment-related	212 (7.1%)	91 (3.0%)	225 (3.5%)	155 (2.4%)
Leading to permanent discontinuation	9 (0.3%)	10 (0.3%)	52 (0.8%)	42 (0.6%)
Serious	71 (2.4%)	44 (1.5%)	125 (1.9%)	128 (2.0%)
Treatment-related	24 (0.8%)	9 (0.3%)	23 (0.4%)	15 (0.2%)
Leading to permanent discontinuation	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	15 (0.2%)	10 (0.2%)
Leading to hospitalization	59 (2.0%)	40 (1.3%)	110 (1.7%)	112 (1.7%)
Life-threatening	8 (0.3%)	3 (0.1%)	0	4 (<0.1%)
Fatal	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Relevant PTs				
Renal impairment	**199 (6.6%)**	**117 (3.9%)**	**177 (2.7%)**	**159 (2.5%)**
Treatment-related	85 (2.8%)	36 (1.2%)	45 (0.7%)	38 (0.6%)
Leading to hospitalization	7 (0.2%)	10 (0.3%)	9 (0.1%)	10 (0.2%)
Leading to permanent discontinuation	5 (0.2%)	3 (0.1%)	10 (0.2%)	10 (0.2%)
SAE	10 (0.3%)	11 (0.4%)	10 (0.2%)	12 (0.2%)
Leading to death	0	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	**157 (5.2%)**	**108 (3.6%)**	**348 (5.4%)**	**274 (4.2%)**
Treatment-related	62 (2.1%)	30 (1.0%)	67 (1.0%)	33 (0.5%)
Leading to hospitalization	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Leading to permanent discontinuation	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	16 (0.2%)	12 (0.2%)
SAE	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	9 (0.1%)	5 (<0.1%)
Leading to death	0	0	0	0
Acute kidney injury	**111 (3.7%)**	**64 (2.1%)**	**220 (3.4%)**	**234 (3.6%)**
Treatment-related	29 (1.0%)	7 (0.2%)	53 (0.8%)	26 (0.4%)
Leading to hospitalization	48 (1.6%)	25 (0.8%)	85 (1.3%)	86 (1.3%)
Leading to permanent discontinuation	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	14 (0.2%)	10 (0.2%)
SAE	54 (1.8%)	28 (0.9%)	94 (1.4%)	97 (1.5%)
Leading to death	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

Leading to hospitalization	5 (0.2%)	4 (0.1%)	10 (0.2%)	9 (0.1%)
Leading to permanent discontinuation	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	5 (<0.1%)
SAE	8 (0.3%)	5 (0.2%)	11 (0.2%)	9 (0.1%)
Leading to death	0	0	0	0
Blood creatinine increased	**36 (1.2%)**	**25 (0.8%)**	**169 (2.6%)**	**151 (2.3%)**
Treatment-related	14 (0.5%)	9 (0.3%)	68 (1.0%)	57 (0.9%)
Leading to hospitalization	0	0	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Leading to permanent discontinuation	0	0	7 (0.1%)	6 (<0.1%)
SAE	0	0	3 (<0.1%)	7 (0.1%)
Leading to death	0	0	0	0
Treatment-emergent relative eGFR decrease [a]	**n=2897 n* (%)**	**n=2888 n* (%)**	**n=6422 n* (%)**	**n=6402 n* (%)**
≥30%	971 (33.5%)	590 (20.4%)	2728 (42.5%)	2365 (36.9%)
≥40%	472 (16.3%)	273 (9.5%)	1395 (21.7%)	1302 (20.3%)
≥50%	201 (6.9%)	116 (4.0%)	632 (9.8%)	683 (10.7%)
≥57%	98 (3.4%)	62 (2.1%)	316 (4.9%)	404 (6.3%)

Except 'Any event', all event types displayed are treatment-emergent.
The following PTs were searched: acute kidney injury, blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, postrenal failure, prerenal failure, renal failure, renal impairment
a n = participants at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality (participants must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value); n* = number of participants with treatment-emergent safety event; % = n*/n
eGFR = estimated glomerular filtration rate, PT = preferred term
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Tables 2.5.1/2, 2.2/4, 2.2/6 and 2.5.2/1, Tables 3.1/1 to 3.1/3, 3.1/6, 3.1/7, 3.1/9 (post-hoc)

- 누적 발생률: 투여 후 신장 기능 악화 사건 최초 발생까지의 시간에 대한 알렌-요한슨 추정치를 기반으로 한 누적 발생률은 FINEARTS-HF 시험(각각 23.7% vs 15.0%)에서 시험 초기부터 곡선의 분리가 보였으며 피네레논에서 제6월까지 발생률이 급격히 증가함.

Figure 3–2 Cumulative incidence based on Aalen-Johansen estimates for time to first treatment-emergent worsening of renal function event (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY



At-risk participant counts were calculated at start of time point.
Cumulative incidence is calculated by Aalen-Johansen estimator using all-cause death as a competing risk.
Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Figure 3.1/5 and Figure 3.1/6 (post-hoc)

- 하위군 분석: FINEARTS-HF 시험에서 신장 기능 악화에 대한 피네레논의 상대 위험도는 1.6, 연령이 증가할수록, 베이스라인 eGFR이 낮을수록 상대 위험도가 증가했고, 아시아인에서의 위험도도 증가함(상대위험도 2.3, 95% CI 1.6, 3.3). FIDELITY 시험에서 신장 기능 악화에 대한 피네레논의 상대 위험도는 1.1, 연령별, 인종별, 베이스라인 eGFR별 피네레논의 상대 위험도는 증가하지 않았음

Table 7-7 Number of participants with treatment-emergent worsening renal function events by list of PTs by selected subgroups (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
Subgroup	**Finerenone n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**	**Finerenone n/N (%)**	**Placebo n/N (%)**
Overall	**530 /2993 (17.7%)**	**327 /2993 (10.9%)**	**885 /6489 (13.6%)**	**790 /6474 (12.2%)**
Age group (years)				
<65 years	82 /641 (12.8%)	53 /619 (8.6%)	383 /2942 (13.0%)	353 /2914 (12.1%)
65 – <75 years	178 /1072 (16.6%)	111 /1103 (10.1%)	382 /2623 (14.6%)	316 /2577 (12.3%)
75 – <85 years	217 /1054 (20.6%)	130 /1029 (12.6%)	112 /877 (12.8%)	114 /928 (12.3%)
≥85 years	53 /226 (23.5%)	33 /242 (13.6%)	8 /47 (17.0%)	7 /55 (12.7%)
Sex				
Male	305 /1643 (18.6%)	176 /1619 (10.9%)	615 /4458 (13.8%)	578 /4583 (12.6%)
Female	225 /1350 (16.7%)	151 /1374 (11.0%)	270 /2031 (13.3%)	212 /1891 (11.2%)

Race				
White	407 /2357 (17.3%)	262 /2366 (11.1%)	607 /4441 (13.7%)	508 /4410 (11.5%)
Black or African American	11 /49 (22.4%)	7 /39 (17.9%)	41 /250 (16.4%)	47 /269 (17.5%)
Asian	97 /496 (19.6%)	42 /497 (8.5%)	139 /1414 (9.8%)	159 /1442 (11.0%)
Other	15 /91 (16.5%)	16 /91 (17.6%)	98 /384 (25.5%)	76 /353 (21.5%)
Baseline BMI (kg/m²)				
<25 kg/m²	118 /661 (17.9%)	69 /643 (10.7%)	90 /793 (11.3%)	89 /800 (11.1%)
25 – <30 kg/m²	172 /992 (17.3%)	110 /991 (11.1%)	281 /2138 (13.1%)	243 /2169 (11.2%)
30 – <35 kg/m²	120 /764 (15.7%)	81 /778 (10.4%)	276 /2020 (13.7%)	244 /1969 (12.4%)
≥35 kg/m²	118 /569 (20.7%)	66 /575 (11.5%)	235 /1517 (15.5%)	213 /1526 (14.0%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m²) (KDIGO)				
<30 mL/min/1.73 m²	35 /98 (35.7%)	23 /123 (18.7%)	79 /437 (18.1%)	92 /447 (20.6%)
30 – <60 mL/min/1.73 m²	306 /1348 (22.7%)	200 /1313 (15.2%)	565 /3460 (16.3%)	480 /3448 (13.9%)
60 – <90 mL/min/1.73 m²	169 /1273 (13.3%)	95 /1271 (7.5%)	201 /1934 (10.4%)	178 /1919 (9.3%)
≥90 mL/min/1.73 m²	20 /274 (7.3%)	9 /286 (3.1%)	40 /658 (6.1%)	40 /659 (6.1%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m²) category				
eGFR <60	341/1446 (23.6%)	223/1436 (15.5%)	644/3897 (16.5%)	572/3895 (14.7%)
eGFR ≥60	189/1547 (12.2%)	104/1557 (6.7%)	241/2592 (9.3%)	218/2578 (8.5%)
Baseline albuminuria (mg/g) category				
Normal (UACR < 30 mg/g)	245/1757 (13.9%)	150/1743 (8.6%)	13/120 (10.8%)	5/109 (4.6%)
High (30 mg/g - < 300 mg/g)	175/843 (20.8%)	110/868 (12.7%)	281/2063 (13.6%)	236/2009 (11.7%)
Very high (≥300 mg/g)	87/292 (29.8%)	54/281 (19.2%)	591/4305 (13.7%)	549/4354 (12.6%)
SGLT-2 inhibitors use at baseline				
No	455/2601 (17.5%)	278/2570 (10.8%)	841/6054 (13.9%)	750/6037 (12.4%)
Yes	75/392 (19.1%)	49/423 (11.6%)	44 /435 (10.1%)	40/437 (9.2%)
NSAIDs (excl. acetylsalicylic acid) use at baseline				
No	494/2844 (17.4%)	308/2858 (10.8%)	825/6077 (13.6%)	749/6067 (12.3%)
Yes	36/149 (24.2%)	19/135 (14.1%)	60/412 (14.6%)	41/407 (10.1%)
Loop diuretic use at baseline (yes/no)				
No	56/383 (14.6%)	33 /377 (8.8%)	600/5110 (11.7%)	546/5061 (10.8%)
Yes	474/2610 (18.2%)	294/2616 (11.2%)	285/1379 (20.7%)	244/1413 (17.3%)
Thiazide diuretic use at baseline (yes/no)				
No	462/2567 (18.0%)	278/2592 (10.7%)	654/4888 (13.4%)	591/4937 (12.0%)
Yes	68/426 (16.0%)	49/401 (12.2%)	231/1601 (14.4%)	199/1537 (12.9%)

The following PTs were searched: Acute kidney injury, Blood creatinine increased, Glomerular filtration rate decreased, Postrenal failure, Prerenal failure, Renal failure, Renal impairment

BMI = body mass index, eGFR = estimated glomerular filtration rate, KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs, PT = preferred term, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio

Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 2.5.1.1/3 and Table 3.2/7 (post-hoc)

- 신장 기능 악화로 인한 입원: FINEARTS-HF 시험에서는 피네레논에서 더 높았으나(각각 2.0% vs 1.35) FIDELITY 시험에서는 치료군간 유사함(각각 1.75). 신장 기능 악화 중 가장 빈번하게 보고된 AE는 급성 신 손상으로 시험간 차이가 나타남(FINEARTS-HF 1.6% vs 0.8%; FIDELITY 각각 1.3%)

Table 3-16 Number of participants with treatment-emergent hospitalization for worsening of renal function defined (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
Primary system organ class **Preferred Term** MedDRA Version 27.0	**Finerenone** **N=2993 (100%)**	**Placebo** **N=2993 (100%)**	**Finerenone** **N=6489 (100%)**	**Placebo** **N=6474 (100%)**
Number (%) of participants with at least 1 TEAE	**59 (2.0%)**	**40 (1.3%)**	**110 (1.7%)**	**112 (1.7%)**
Investigations	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	8 (0.1%)	9 (0.1%)
Blood creatinine increased	0	0	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Glomerular filtration rate decreased	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)	4 <0.1%)
Renal and urinary disorders	58 (1.9%)	39 (1.3%)	102 (1.6%)	105 (1.6%)
Acute kidney injury	48 (1.6%)	25 (0.8%)	85 (1.3%)	86 (1.3%)
Postrenal failure	0	1 (<0.1%)	0	0
Prerenal failure	0	1 (<0.1%)	0	0
Renal failure	5 (0.2%)	4 (0.1%)	10 (0.2%)	9 (0.1%)
Renal impairment	7 (0.2%)	10 (0.3%)	9 (0.1%)	10 (0.2%)

TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 3.1/13 (post-hoc)

- 신장 기능 악화로 인한 투여 영구 중단: 시험간 및 투여군간 발생 비율은 유사했음

Table 3-17 Number of participants permanently discontinuing study intervention due to treatment-emergent worsening of renal function via selected PTs (SAF) – FINEARTS-HF and FIDELITY

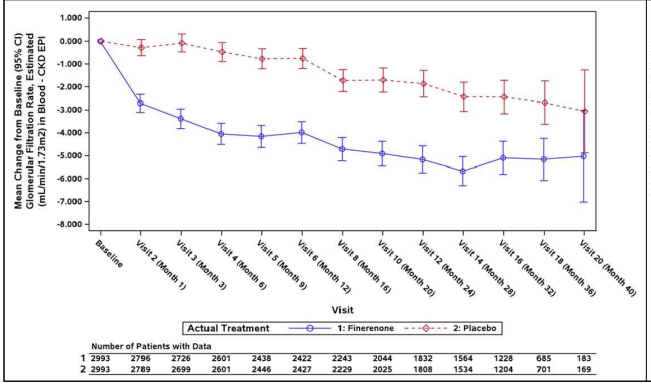
	FINEARTS-HF		FIDELITY	
Primary system organ class **Preferred Term** MedDRA Version 27.0	**Finerenone N=2993 (100%)**	**Placebo N=2993 (100%)**	**Finerenone N=6489 (100%)**	**Placebo N=6474 (100%)**
Number (%) of participants with at least 1 TEAE	**9 (0.3%)**	**10 (0.3%)**	**52 (0.8%)**	**42 (0.6%)**
Investigations	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	23 (0.4%)	18 (0.3%)
Blood creatinine increased	0	0	7 (0.1%)	6 (<0.1%)
Glomerular filtration rate decreased	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	16 (0.2%)	12 (0.2%)
Renal and urinary disorders	8 (0.3%)	7 (0.2%)	29 (0.4%)	24 (0.4%)
Acute kidney injury	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	14 (0.2%)	10 (0.2%)
Renal failure	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Renal impairment	5 (0.2%)	3 (0.1%)	10 (0.2%)	10 (0.2%)

Source: Module 5.3.5.3, Report B003523, Table 3.1/14

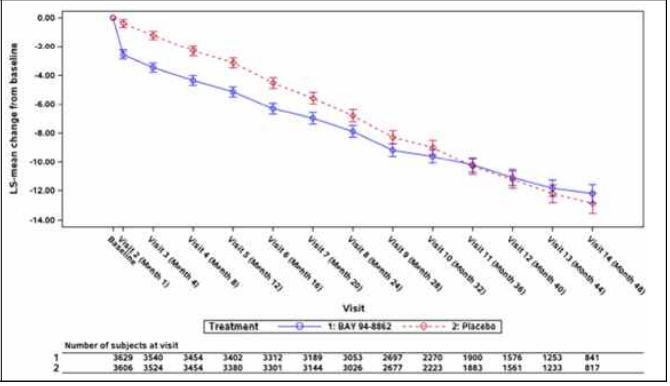
- SMQ 급성 신손상: FINEARTS-HF 시험에서 피네레논의 상대 위험도는 전체 1.1(95% CI 1.4. 1.7), [redacted] 아시아인의 상대 위험도는 2.0(95% CI 1.5, 2.7)이었음. FIDELITY 시험에서의 상대 위험도는 전체 1.1(95% CI 1.0, 1.2)이었고, 연령과 인종에 대한 상대 위험도 증가는 없었음
- eGFR(CKD-EPI)의 시간에 따른 변화: FINEARTS-HF 시험에서 첫 1개월 동안 위약(-0.282 mL/min/1.73m^2) 대비 피네레논(-2.716 mL/min/1.73m^2)에서 베이스라인 대비 eGFR 평균 변화가 더 크게 나타났고, FIDELITY 시험에서도 유사했음

베이스라인 대비 eGFR 변화

<FINEARTS-HF>



<FIDELITY>



- eGFR의 상대적 및 지속된 ≥30%, ≥40%, ≥50%, ≥57%, 감소: FINEARTS-HF 시험에서 투여 후 발생한 상대적 또는 지속된(최소 4주에 걸쳐) eGFR 감소는 모든 범주에서 위약보다 피네레논에서 더 높게 발생했음. 그러나, ≥50% 및 ≥57% 감소 범주에서 지속된 eGFR 감소는 위약과 피네레논 간에 유사 한 수준으로 나타났음. 베이스라인 대비 eGFR 감소 비율 범주별 상대 위험도는 FINEARTS-HF 시험에서 각각 1.7, 1.6, 1.7, 1.6이었고, FIDELITY 시험에서는 각각 1.2, 1.1, 0.9, 0.8이었음. [redacted] 아시아인의 경우, 모든 감소 비율에서 상대 위험도가 2.0~2.5배였음

Table 3-18 Number (%) of participants with relative and sustained treatment-emergent decrease in eGFR of ≥25%, ≥30%, ≥40%, ≥50% or ≥57% (SAF) – FINEARTS-HF

Group Decrease in eGFR (unit) - Any time treatment-emergent	Subgroup	Finerenone (N=2993) n=2897 n* (%)	Placebo (N=2993) n=2888 n* (%)
Relative eGFR decrease			
≥25%		1273 (43.9%)	825 (28.6%)
≥30%		971 (33.5%)	590 (20.4%)
≥40%		472 (16.3%)	273 (9.5%)
≥50%		201 (6.9%)	116 (4.0%)
≥57%		98 (3.4%)	62 (2.1%)
Sustained eGFR decrease (i.e., for at least 4 weeks)			
≥25%		641 (22.1%)	359 (12.4%)
≥30%		426 (14.7%)	236 (8.2%)
≥40%		154 (5.3%)	96 (3.3%)
≥50%		45 (1.6%)	38 (1.3%)
≥57%		18 (0.6%)	14 (0.5%)

Any time treatment-emergent includes scheduled and unscheduled assessments from first study intervention administration up to 3 days after last study intervention administration.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, LVEF= left ventricular ejection fraction, n = number of participants with assessment at that

- 피네레논의 신장 기능 악화에 대한 안전성이 심부전 환자와 당뇨를 동반한 신장애 환자 간에 일관된다고 판단되지 않음. 대상 환자군별 피네레논의 신장 기능 악화에 대한 안전성이 상이함(아시아인에서의 신장 기능 악화 발생률 증가 포함). 이에 대해 허가사항에 심부전 환자의 신장 기능 악화에 대한 정보를 추가함

자) 안전성 하위분석

- 연령: 연령이 증가할수록 TEAE 및 SAE 발생률은 피네레논과 위약 모두 증가함
- 성별: 성별간 주목할 만한 차이는 없었음
- 인종: 흑인을 제외한 모든 인종군에서 투여군 간 균형적이었음. 고칼륨혈증은 아시아계 인종에서 가장 흔히 보고되었으나, 칼륨 수치 >5.5 mmol/L 또는 >6.0 mmol/L을 보이는 아시아계 대상자 비율은 전체 결과 및 다른 인종 결과와 유사했음
- 간장애: FINEARTS-HF 시험에서 간장애 병력 유무에 상관없이 피네레논에서 TEAE 발생률이 높았고, 간장애 병력이 있는 대상자의 경우, 중대한 TEAE가 피네레논에서 더 높게 발생함(각각 45.7% vs 40.6%). FIDELITY 시험에서는 간장애 병력 대상자에서의 안전성은 시험군간 균형적이었음
- 신장애: 시험간 및 시험군간 베이스라인 eGFR이 낮을수록 TEAE 발생률이 증가함

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험인 FINEARTS-HF(시험번호 20103)은 NYHA class II~IV이고 LVEF ≥ 40%인 심부전 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 위험성 감소에 대한 피네레논의 효과를 위약과 비교한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험임

- 1차 유효성 평가변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 복합 평가변수가 발생한 비율이었음. 피네레논은 위약과 비교하여 RR 0.84 [(95% CI 0.74; 0.95), p=0.0072]을 보였고 통계적으로 유의하였음. 이는 구성요소 중, 심부전 사건으로 인한 감소에 의해 기여됨

- 순차적 검정을 통해 이차 유효성 평가변수는 총 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문의 최초 및 재발 사건)이 위약 대비 피네레논에서 유의하게 감소[RR 0.82, 95C CI (0.71; 0.94), p=0.0062] 하였고, 베이스라인부터 제 6, 9, 12월까지의 KCCQ-TSS 변화에 대한 사전 정의된 유의수준(0.024835)로 검정 시 p값이 <0.0001로 통계적으로 유의하였으나 임상적 유익성이 확인되지 않음. 사전 정의된 검정 순서대로 베이스라인 대비 12개월의 NYHA class 개선은 p=0.1071로 통계적으로 유의하지 않았음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 피네레논의 안전성은 NYHA class II~IV이고, LVEF ≥40%인 심부전 환자에서 피네레논의 안전성은 제2형 당뇨가 있는 만성 신장병 환자를 대상으로 한 2건의 제3상 핵심임상시험(FIGARO-DKD 및 FIDELIO-DKD; FIDELITY(두 핵심임상시험의 통합 분석 결과))과 통합분석함
  - 심부전 환자에서의 TEAE 발생률은 치료군간 비슷했고(피네레논 84.0%, 위약 82.3%), FIDELITY 시험과 발생률이 유사했음. 시험약 치료의 영구 중단으로 이어진 TEAE는 위약 대비 피네레논에서 높았지만(3.2% 대 2.8%), 치료 중단으로 이어진 중대한 TEAE 발생률은 치료군간 유사했음(1.2% 대 1.2%)
  - 가장 흔한 TEAE 중에서 피네레논에서 위약 대비 더 높은 빈도의 >1% 차이는 COVID-19 (11.6% 대 11.8%), 고칼륨혈증(8.8% 대 3.8%)와 저혈압(7.3% 대 4.5%)에서 관찰되었음. 두 시험 대상자간 고칼륨혈증 발생 빈도는 FIDELITY 임상시험(12.0% 대 5.9%)에서 더 높았고, 신기능 악화 및 저혈압 발생 빈도는 FINEARTS-HF 임상시험에서 더 높았음
  - FIDELITY 임상시험 대비 FINEARTS-HF 임상시험에서 저혈압 관련 사건(어지러움 6.1% vs 5.0%, 실신 2.6% vs 1.8%, 낙상 3.0% vs 2.5% 포함)과 신장 기능 악화 관련 사건(신기능 장애, 사구체 여과율 감소, 급성 신 손상, 신부전, 혈중 크레아티닌 증가)이 위약군 대비 피네레논군에서 발생 빈도가 더 높아 허가사항에 반영함 [신장 기능 악화 관련 사건: 17.7% vs 10.9%]

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 변경 신청을 위해 임상시험성적에 관한 자료로 4건[식이영향, BE, DDI, 치료적확증임상시험 각 1편)를 제출하였고, 신청 적응증에 대한 피네레논의 효과를 뒷받침하기 위한 제3상 임상시험은 FINEARTS-HF(시험번호 20103)임
  - 피네레논 40mg의 식이영향 및 공복에서 피네레논 20mg과 40mg의 용량 비례성을 평가하기 위한 임상시험(시험번호 21081)에서, 건강한 대상자에서 피네레논 40mg은 공복 대비 식후 AUC는 동등성 범위내였으나, Cmax는 77.18%였고, Tmax가 0.75시간에서 3시간으로 연장되었음. 공복에서 피네레논 20mg과 40mg 사이에서의 노출은 용량 비례성이 있었음
  - 피네레논 20mg 2정과 40mg 1정의 생물학적동등성을 평가한 임상시험(시험번호 22292)에서, 건강한 대상자에서 공복 시 피네레논 40mg 1정은 20mg 2정과 AUC 및 Cmax가 동등성 범위 내였음
  - 피네레논 40mg 반복 투여 시, 레파글리니딘(0.5mg, 단회투여) 또는 미다졸람(1mg, 단회투여)과 병용 투여 시 약물상호작용을 평가한 임상시험(시험번호 22285)에서, 건강한 대상자에서 피네레논은 레파글리니딘(CYP2C8 기질)의 AUC0-t 및 Cmax를 각각 1.61배, 1.30배 증가시키고, 미다졸람(CYP3A4 기질)의 AUC0-t 및 Cmax를 각각 1.31배, 1.15배 증가시켰음
  - 핵심 임상시험인 FINEARTS-HF(시험번호 20103)은 NYHA class II~IV이고 LVEF ≥ 40%인 심부전 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응

급 방문)의 위험성 감소에 대한 피네레논의 효과를 위약과 비교한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험임

1) 유효성

· 1차 유효성 평가변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 복합 평가변수가 발생한 비율이었음. 피네레논은 위약과 비교하여 RR 0.84 [(95% CI 0.74; 0.95), p=0.0072]을 보였고 통계적으로 유의하였음. 이는 구성요소 중, 심부전 사건으로 인한 총 입원 사건(심부전에 의한 입원 또는 심부전에 의한 긴급 병원 방문) 감소에 의해 기여됨

· 순차적 검정을 통해 이차 유효성 평가변수는 총 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문의 최초 및 재발 사건)이 위약 대비 피네레논에서 유의하게 감소[RR 0.82, 95C CI (0.71; 0.94), p=0.0062]하였음

2) 안전성

· NYHA class II~IV이고, LVEF ≥40%인 심부전 환자에서 피네레논의 안전성은 제2형 당뇨가 있는 만성 신장병 환자를 대상으로 한 2건의 제3상 핵심임상시험(FIGARO-DKD 및 FIDELIO-DKD; FIDELITY)과 통합분석함

· 심부전 환자에서의 TEAE 발생률은 치료군간 비슷했고(피네레논 84.0%, 위약 82.3%), FIDELITY 시험과 발생률이 유사했음. 시험약 치료의 영구 중단으로 이어진 TEAE는 위약 대비 피네레논에서 높았지만(3.2% 대 2.8%), 치료 중단으로 이어진 중대한 TEAE 발생률은 치료군간 유사했음(1.2% 대 1.2%).

· 가장 흔한 TEAE 중에서 피네레논에서 위약 대비 더 높은 빈도의 >1% 차이는 COVID-19(11.6% 대 11.8%), 고칼륨혈증(8.8% 대 3.8%)와 저혈압(7.3% 대 4.5%)에서 관찰되었음. 두 시험 대상자간 고칼륨혈증 발생 빈도는 FIDELITY 임상시험(12.0% 대 5.9%)에서 더 높았고, 저혈압 발생 빈도는 FINEARTS-HF 임상시험에서 더 높았음

· FIDELITY 임상시험 대비 FINEARTS-HF 임상시험에서 저혈압 관련 사건(어지러움 6.1% vs 5.0%, 실신 2.6% vs 1.8%, 낙상 3.0% vs 2.5% 포함)과 신장 기능 악화 관련 사건(신기능 장애, 사구체 여과율 감소, 급성 신 손상, 신부전, 혈중 크레아티닌 증가)이 위약군 대비 피네레논군에서 발생 빈도가 더 높아 허가사항에 반영함 [신장 기능 악화 관련 사건: 17.7% vs 10.9%]

- 신청 효능효과의 적정성: 1차 유효성 평가변수는 심혈관계 질환으로 인한 사망 및 총(최초 및 재발) 심부전 사건(심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 응급 방문)의 복합 평가변수가 발생한 비율이었음. 피네레논은 위약과 비교하여 RR 0.84 [(95% CI 0.74; 0.95), p=0.0072]을 보였고 통계적으로 유의하게 위험성이 감소됨. 일차 평가변수의 구성 요소 중 CV 사망은 통계적으로 유의하지 않으나 피네레논군에서 수치적으로 나은 개선을 보였음. 단, 임상시험에서의 선정 기준에 따라 적응증은 '만성 심부전(LVEF ≥40%)'으로 시정함

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	**1. 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병** 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소 **2. 심부전(LVEF ≥40%)** 좌심실 박출률(LVEF)이 40% 이상인 심부전	**1. 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병** 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소 **2. 만성 심부전(LVEF ≥40%)** 좌심실 박출률(LVEF)이 40% 이상인 만성 심	임상시험의 선정 기준에 따라 시험

	성인 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 긴급 병원 방문 위험성 감소	부전 성인 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 긴급 병원 방문 위험성 감소	대상자가 '만성 심부전' 환자에 해당됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 신규 NDA 허가(2021.07.09.) - KERENDIA (finerenone) 10mg, 20mg film-coated tablets; sNDA 심부전 적응증 승인(신규 40mg 함량 포함)(2025.07.11.)
- 유럽 신규 NDA EMA 허가(2022.02.16.) - Kerendia 10, 20mg film-coated tablets

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	바이엘코리아(주)	**허가일**	2022-05-10
제품명	케렌디아정10밀리그램(피네레논) 케렌디아정20밀리그램(피네레논)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	(Ver 3.4, 2025.09.29.)
주성분 및 함량	1 정 (136.00 밀리그램) 중, 피네레논(미분화) (별규) 10.00밀리그램 1 정 (136.00 밀리그램) 중, 피네레논(미분화) (별규) 20.00밀리그램		
효능·효과	1. 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 제2형 당뇨병을 동반한 만성 신장병 성인 환자에서 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate(eGFR)]의 지속적인 감소, 말기 신장병에 도달, 심혈관계 질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색 및 심부전으로 인한 입원의 위험 감소 2. 만성 심부전(LVEF ≥40%) 좌심실 박출률(LVEF)이 40% 이상인 만성 심부전 성인 환자에서 심혈관계 질환으로 인한 사망, 심부전으로 인한 입원 및 심부전으로 인한 긴급 병원 방문 위험성 감소		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
고칼륨혈증	일반적인 의약품 감시활동 시판후 연구(관찰연구; FINE-REAL, 23041 Finerenone HF PMS)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 좌심실 박축률(LVEF)이 40% 이상인 심부전 환자에서 신장 기능 저하 • 좌심실 박출률(LVEF)이	일반적인 의약품 감시활동 시판후 연구(관찰연구; 23041 Finerenone HF PMS)	첨부문서

40% 이상인 심부전 환자에서 저혈압		
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서 사용	일반적인 의약품 감시활동 시판후 연구(관찰연구; FINE-REAL, 23041 Finerenone HF PMS)	첨부문서
HF NYHA Class IV 환자의 사용	일반적인 의약품 감시활동 시판후 연구(관찰연구; 23041 Finerenone HF PMS)	-

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**