

非奈利酮治疗糖尿病肾病的临床综合评价



毕亚红¹, 郑颖¹, 金峰永¹, 冯建勋¹, 方艺², 盛骏骏¹

1. 上海市徐汇区中心医院肾内科 (上海 200031)

2. 复旦大学附属中山医院肾内科 (上海 200032)

【摘要】目的 对非奈利酮治疗糖尿病肾病 (DN) 进行临床综合评价, 为临床用药决策提供循证医学证据。**方法** 系统检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、WanFang Data 和 CNKI 数据库, 同时检索卫生技术评估 (HTA) 机构网站等, 搜集非奈利酮治疗 DN 的系统评价 /Meta 分析、HTA 报告 and 经济学评价证据, 检索时限均从建库至 2023 年 11 月 31 日, 通过快速 HTA 方法对非奈利酮的有效性、安全性和经济性进行评价。综合国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心等专业网站以及药品说明书中的相关数据, 对非奈利酮的创新性、适宜性与可及性进行分析。**结果** 有效性方面, 与安慰剂或传统盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA) 相比, 非奈利酮可以显著降低 DN 患者肾脏复合终点事件风险和心血管复合终点事件风险。安全性方面, 非奈利酮不良反应发生率和急性肾损伤发生率与安慰剂或传统 MRA 相似, 但高钾血症发生率高于安慰剂对照组。经济性方面, 2 篇国外 HTA 报告显示, 非奈利酮对比标准治疗整体具有经济性。创新性方面, 非奈利酮是全球首个获批用于治疗 2 型 DN 的非甾体类选择性 MRA 类创新药物。适宜性方面, 非奈利酮每日仅需要服用 1 次, 在药学特性和药品临床使用过程都具有较好的适宜性。可及性方面, 非奈利酮的国内价格低于国际售价, 且已进入医保目录, 市场覆盖率高, 具有较好的可负担性和可获得性。**结论** 非奈利酮治疗 DN 的有效性和安全性均较好, 但需注意高钾血症的发生风险。其经济性需要在我国进一步开展经济学评价研究。作为全球首个获批的非甾体类、选择性 MRA 类创新药物, 非奈利酮的创新性、适宜性和可及性均较好。

【关键词】 非奈利酮; 糖尿病肾病; 临床综合评价; 循证医学; 卫生技术评估

Clinical comprehensive evaluation of finerenone in the treatment of diabetic nephropathy

BI Yahong¹, ZHENG Ying¹, JIN Fengyong¹, FENG Jianxun¹, FANG Yi², SHENG Junqin¹

1. Department of Nephrology, Shanghai Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China

2. Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: SHENG Junqin, Email: sjqhorse@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical comprehensive value of finerenone in the treatment of diabetic nephropathy (DN), and to provide evidence-based medicine evidence for clinical drug decision. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, WanFang Data, CNKI and health technology assessment (HTA) official website were systematically searched

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202401022

基金项目: 上海市徐汇区医学科研项目 (SHXH201907)

通信作者: 盛骏骏, 副主任医师, Email: sjqhorse@hotmail.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

to collect the systematic review/Meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation on finerenone in treatment of DN from the inception to November 31, 2023. The method of rapid HTA was used to evaluate the effectiveness, safety and economic evaluation. The innovation, suitability and accessibility of finerenone were analyzed by relevant data from drug instructions, professional websites such as the National Medical Products Administration (NMPA) and Center for Drug Evaluation, NMPA. **Results** In terms of effectiveness, finerenone significantly reduced the risk of the renal composite events and composite cardiovascular outcomes in DN compared with placebo and traditional mineralocorticoid receptor antagonist (MRA). In terms of safety, the incidence of adverse reactions and acute kidney injury of finerenone was similar to that of placebo and traditional MRA, but the incidence of hyperkalemia was higher than that of placebo. In terms of economy, two foreign HTA reports showed that finerenone was more economical than standard treatment. In terms of innovation, finerenone was the world's first approved non-steroidal, selective MRA innovative drug for the treatment of type 2 DN, making its efficacy and adverse reactions more advantageous. In terms of suitability, finerenone should only be taken once a day, which had good suitability in pharmaceutical properties and clinical use. In terms of accessibility, the domestic price of finerenone was lower than the international price, and it was included in the medical insurance, and the market coverage was high, it had a good affordability and availability. **Conclusion** Finerenone has good effectiveness and safety in the treatment of DN, but attention should be paid to the risk of hyperkalemia, and its economy requires further economic research in China. As the world's first approved non-steroidal, selective MRA innovative drug, finerenone has better innovation, suitability and accessibility.

【Keywords】 Finerenone; Diabetic nephropathy; Comprehensive clinical evaluation; Evidence-based medicine; Health technology assessment

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是由长期糖尿病导致的一种慢性肾病, 是糖尿病患者最重要的合并症之一, 发病率呈上升趋势, 主要临床特征包含持续性蛋白尿、肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 进行性下降等, 最终可发展为终末期肾脏疾病 (end-stage renal disease, ESRD) [1-2]。DN 患者的心血管不良事件风险和全因死亡风险随着肾病进展会显著升高, 而且患者基线检查尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin/creatinine ratio, UACR) 越高, 估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 值越低, 心血管和肾脏复合终点事件发生率就会越高 [3-4]。近年来, 新型降糖药如钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT-2i)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 抑制剂被临床广泛应用, 但即使在使用 RAAS 抑制剂和 SGLT-2i 的标准治疗之后, 2 型糖尿病相关 DN 患者仍存在肾病进展和心血管

并发症的风险 [5]。非奈利酮是一种非甾体类、高选择性的盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA), 也是全球首个获批治疗 2 型糖尿病相关 DN 的 MRA 创新药物, 先后被美国 (2021 年 7 月)、欧盟 (2022 年 2 月) 和中国 (2022 年 6 月) 药监部门批准上市 [6]。由于非奈利酮在我国的上市时间较短, 临床应用尚缺乏经验, 需要更多的证据为临床用药提供参考。因此, 本研究采用临床综合评价的方法, 通过系统检索、整理目前可得证据, 从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性 6 个维度, 对非奈利酮治疗 DN 进行综合评价, 旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 有效性、安全性及经济性评价

基于《药品临床综合评价管理指南 (2021 年版试行)》[7], 根据拟定的评价维度及指标, 对非奈利酮治疗 DN 开展临床综合评价。在安全性、

有效性和经济性方面，采用快速卫生技术评估（health technology assessment, HTA）及文献系统综述方法进行评价。

1.1.1 纳入和排除标准

纳入标准：①研究类型包括公开发表的系统评价/Meta 分析、HTA 报告以及药物经济学研究；②研究对象为确诊 DN 的患者；③干预措施：干预组患者给予非奈利酮治疗，对照组患者给予安慰剂或其他传统 MRA（如螺内酯、依普利酮等）药物治疗，剂量、疗程均不限；④结局指标至少包括下列指标中的一项：有效性指标根据《糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识》^[8] 确定，包括肾脏复合终点事件风险、肾功能衰竭发生率、终末期肾病发生率、eGFR 持续下降至 $\leq 15 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 发生率、eGFR 较基线持续降低 $\geq 40\%$ 发生率、eGFR 较基线持续降低 $\geq 57\%$ 发生率、肾性死亡发生率、UACR 变化情况、心血管复合终点事件风险、心血管病相关死亡率、心力衰竭住院率、非致死性心肌梗死发生率、非致死性卒中发生率、心力衰竭发生率、全因死亡率和全因住院率等；安全性指标包括不良反应发生率、严重不良反应发生率、高钾血症发生率和急性肾损伤发生率等；经济性指标包括最小成本、增量成本-效用比（incremental cost-utility ratio, ICUR）、质量调整生命年（quality-adjusted life years, QALYs）等。

排除标准：①重复发表的文献；②无法获得全文或主要研究数据缺失的文献；③研究人群、干预措施或结局指标不符的文献。

1.1.2 文献检索策略

基于 HTA 方法，计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、WanFang Data 和 CNKI 数据库，同时检索英国苏格兰药品联盟（SMC）、加拿大药品与卫生技术局（CADTH）等 HTA 机构官方网站，搜集非奈利酮治疗 DN 的系统评价/Meta 分析、HTA 报告以及药物经济学研究的相关文献。检索时限均从建库至 2023 年 11 月 31 日。英文检索词包括：finerenone、diabetic nephropathies、diabetic kidney disease、DKD、Meta-analysis、economic、cost analysis 等；中文检索词包括：非奈利酮、糖尿病肾病、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、经济学等。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 "finerenone" [Title/Abstract]
#2 "diabetic nephropathies" [MeSH Terms]
   OR "diabetic kidney disease" [Title/Abstract]
   OR "DKD" [Title/Abstract] OR "DN" [Title/Abstract]
#3 "systematic review" [Title/Abstract] OR "systematic
   review" [MeSH Terms] OR "meta-analysis" [Publication
   Type] OR "meta analysis" [Title/Abstract] OR "meta
   analysis" [MeSH Terms] OR "economic" [Title/Abstract]
   OR "economic" [MeSH Terms] OR "cost" [Title/Abstract]
   OR "cost" [MeSH Terms]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 位研究者独立筛选文献、提取数据资料及评价纳入文献的质量，并进行交叉核对。如遇分歧，通过讨论或咨询第 3 位研究者评估确定。提取资料数包括纳入研究基本信息、研究人群、干预措施及对照措施、样本量、结局指标、结果测量数据、经济学研究方法、国家、研究视角、研究结果等信息。采用系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2（A Measure Tool To Assess Systematic Reviews 2）量表对系统评价/Meta 分析进行质量评价，总体质量等级按照高、中、低、极低进行评级^[9]；采用国际卫生技术评估组织协会制定的卫生技术评估报告清单（HTA checklist）对 HTA 报告进行质量评价^[10]；采用 CHEERS（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards）量表对经济学研究进行质量评价^[11]，详细评价条目参照引用的文献。

1.1.4 统计学分析

采用描述性分析方法对纳入的系统评价/Meta 分析、HTA 报告和药物经济学研究的结果进行汇总、定性分析和描述性评价。纳入的结局指标以相对危险度（relative risk, RR）、比值比（odds ratio, OR）或风险比（hazard ratio, HR）及 95% 置信区间（confidence interval, CI）表示，差异有统计学意义的标准依据原文标准确定。

1.2 创新性、适宜性及可及性评价

系统检索国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心、药智网等专业网站、各国药典及非奈利酮药品说明书，通过整理分析，收集非奈利酮创新性、适宜性和可及性的相关信

息,对检索的信息进行汇总,并对最终纳入的证据进行评价和分析研究。

2 结果

2.1 有效性、安全性及经济性评价

2.1.1 文献检索流程与结果

初检获得文献 299 篇,经过研究者严格筛选后,最终纳入 9 篇文献^[12-20]进行有效性、安全性和经济性评价,其中系统评价/Meta 分析 7 篇^[12-18],HTA 报告 2 篇^[19-20],未检索到药物经济学研究。文献筛选流程见图 1。

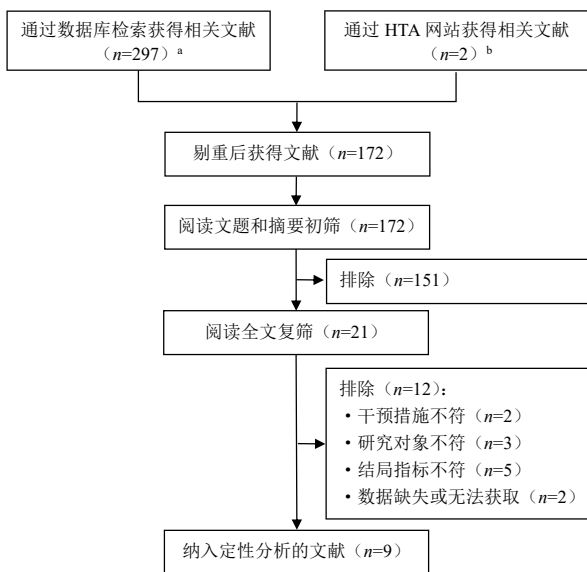


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: a所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ($n=166$)、Web of Science ($n=41$)、Embase ($n=52$)、Cochrane Library ($n=1$)、CNKI ($n=23$)、WanFang Data ($n=14$); b所检索的相关机构网站及检出文献数具体如下: SMC ($n=1$)、CADTH ($n=1$)。

2.1.2 纳入文献的基本特征和质量评价结果

共纳入了 7 篇系统评价/Meta 分析,比较非奈利酮与安慰剂或其他标准治疗的有效性和安全性^[12-18],包含 124 253 例 DN 患者,发表年份为 2022—2023 年,纳入文献的基本特征见表 1。AMSTAR 2 评价结果显示,纳入文献的总体质量较高,其中 3 篇文献质量评级为高(表 2)。纳入 2 篇 HTA 报告,对非奈利酮进行成本-效用分析^[19-20],均发表于 2022 年,分别来自英国苏格兰和加拿大,2 篇 HTA 报告采用 HTA checklist 进行质量评价,等级均为高质量,其基本特征和质量评价结果见表 3。

2.1.3 有效性评价

(1) 肾脏复合结局终点: 5 篇 Meta 分析^[12,14,16-18]研究了非奈利酮治疗 DN 患者的肾脏复合结局终点。纳入分析的肾脏复合结局终点包括肾脏复合终点事件风险、肾功能衰竭发生率、终末期肾病发生率、eGFR 持续下降至 $\leq 15 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 发生率、eGFR 较基线持续降低 $\geq 40\%$ 发生率、eGFR 较基线持续降低 $\geq 57\%$ 发生率、肾性死亡发生率和 UACR 变化情况。2 篇 Meta 分析^[12,18]结果显示,与安慰剂相比,非奈利酮可以显著降低肾脏复合终点事件风险 ($P < 0.05$); 2 篇 Meta 分析^[14,18]结果显示,与安慰剂相比,非奈利酮可以显著降低终末期肾病发生风险,并且显著降低 eGFR 持续下降至 $\leq 15 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的发生风险,但未能显著降低 DN 患者肾性死亡的发生风险; 4 篇 Meta 分析^[12,16-18]结果显示,与安慰剂或传统 MRA 相比,非奈利酮可以显著降低 DN 患者 UACR 水平,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

(2) 心血管复合结局终点: 5 篇 Meta 分析^[13-16,18]比较了非奈利酮与安慰剂或传统 MRA 治疗 DN 患者的心血管复合结局终点,纳入文献报告的心血管复合结局终点包括心血管复合终点事件风险、心血管病相关死亡发生率、心力衰竭发生率、心力衰竭住院率、非致死性心肌梗死发生率和非致死性卒中发生率。3 篇 Meta 分析^[13,16,18]结果显示,与安慰剂或传统 MRA 相比,非奈利酮可以显著降低心血管复合终点事件发生风险 ($P < 0.05$); Zhu 等^[15]研究结果显示,与安慰剂或传统 MRA 相比,非奈利酮可以显著降低患者心力衰竭发生率 [RR=0.78, 95%CI (0.67, 0.92), $P=0.002$]; 另外, 3 篇 Meta 分析^[14,16,18]结果显示,与安慰剂或传统 MRA 相比,非奈利酮可以显著降低心力衰竭住院率,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对于心血管病相关死亡、非致死性心肌梗死发生率和非致死性卒中发生率,分析结果显示非奈利酮可以获益,但是否存在统计学差异,纳入文献的结论并不一致。见表 4。

(3) 全因死亡率: 3 篇 Meta 分析^[13-15]显示,与安慰剂或传统 MRA 相比,非奈利酮能够显著降低糖尿病肾病患者的全因死亡率 ($P < 0.05$); 另外 2 篇 Meta 分析^[16,18]结果显示,使用非奈利

表1 纳入系统评价/Meta 分析的基本特征
Table 1. Basic characteristic of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	患者人群	干预措施 (试验组 vs. 对照组)	纳入研究个数	患者例数	结局指标
Ghosal 2023 ^[12]	糖尿病肾病	非奈利酮 vs. 安慰剂	4	13 943	①⑧⑰⑱⑳
Yang 2023 ^[13]	糖尿病肾病	非奈利酮 vs. 安慰剂	4	13 943	⑨⑫⑬⑮⑯⑲
Jyotsna 2023 ^[14]	糖尿病肾病	非奈利酮 vs. 安慰剂	7	39 995	②③④⑤⑥⑦⑩⑪⑫⑬⑮⑯⑰⑱⑲⑳
Zhu 2023 ^[15]	糖尿病肾病	非奈利酮 vs. 依普利酮	7	15 618	⑩⑫⑬⑭⑮⑯⑰
Dutta 2022 ^[16]	糖尿病肾病	非奈利酮 vs. 安普利酮/螺内酯	7	13 783	③⑤⑥⑧⑨⑪⑮⑯⑰⑱⑲
Zheng 2022 ^[17]	糖尿病肾病	非奈利酮 vs. 安慰剂	4	13 945	⑤⑧⑰⑱
Agarwal 2022 ^[18]	糖尿病肾病	非奈利酮 vs. 安慰剂	2	13 026	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳

注：①肾脏复合终点事件发生率；②肾功能衰竭发生率；③终末期肾病发生率；④eGFR持续下降至≤15 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²发生率；⑤eGFR较基线持续降低≥40%发生率；⑥eGFR较基线持续降低≥57%发生率；⑦肾性死亡发生率；⑧UACR变化情况；⑨心血管复合终点事件发生率；⑩心血管病相关死亡发生率；⑪心力衰竭住院率；⑫非致死性心肌梗死发生率；⑬非致死性卒中发生率；⑭心力衰竭发生率；⑮全因死亡率；⑯全因住院率；⑰不良反应发生率；⑱严重不良反应发生率；⑲高钾血症发生率；⑳急性肾损伤发生率。

表2 纳入系统评价/Meta 分析的AMSTAR 2 量表评价结果
Table 2. AMSTAR 2 quality evaluation results of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	质量评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Ghosal 2023 ^[12]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	低
Yang 2023 ^[13]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Jyotsna 2023 ^[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Zhu 2023 ^[15]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	低
Dutta 2022 ^[16]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	低
Zheng 2022 ^[17]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Agarwal 2022 ^[18]	是	是	是	否	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	极低

注：①研究问题和纳入标准是否包括了PICO？②是否在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法？对于与研究方案不一致处是否进行说明？③是否说明纳入研究的类型？④是否采用了全面的检索策略？⑤是否采用双人重复式文献选择？⑥是否提供了排除文献清单并说明其原因？⑦是否详细描述了纳入的研究？⑧是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险？⑨报告纳入各个研究的资助来源？⑩如进行了Meta分析，是否使用了适当的统计方法进行合并分析？⑪如进行了Meta分析，是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响？⑫讨论每个研究结果时是否考虑了纳入研究的任何异常结果的解释和讨论？⑬是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响？⑭是否报告了所有潜在利益冲突的来源？

表3 纳入HTA报告的基本特征和质量评价结果
Table 3. General characteristics and quality evaluation results of included HTA report

纳入研究	国家	视角	患者人群	干预措施/对照措施	模型	研究方法	研究时间	货币	意愿支付阈值	质量评价结果
SMC 2022 ^[19]	英国	国家卫生系统	糖尿病肾病	非奈利酮+标准治疗/标准治疗	Markov	成本-效用分析	4个月	英镑	-	高
CADTH 2022 ^[20]	加拿大	医保支付方	糖尿病肾病	非奈利酮+标准治疗/标准治疗	Markov	成本-效用分析	35.2年	美元	50 000美元/QALY	高

注：SMC: Scottish Maintenance Centre, 苏格兰药物联盟；CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 加拿大健康药物和技术署。

表4 有效性指标评价结果
Table 4. Effectiveness evaluation results of finerenone in the treatment of diabetic kidney disease

有效性指标	Ghosal 2023 ^[12]	Yang 2023 ^[13]	Jyotsna 2023 ^[14]	Zhu 2023 ^[15]	Duttia 2022 ^[16]	Zheng 2022 ^[17]	Agarwal 2022 ^[18]
	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂/ 依普利酮	非奈利酮 vs. 安慰剂/ 依普利酮/螺内酯	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂
肾脏复合终点事件	-	-	-	-	-	-	HR=0.77, 95%CI (0.67, 0.88)
风险	HR=0.84, 95%CI (0.77, 0.92)	-	-	-	-	-	HR=0.77, 95%CI (0.67, 0.88)
肾功能衰竭发生率	$P < 0.05$	-	RR=0.91, 95%CI (0.81, 1.01)	-	-	-	$P < 0.001$ HR=0.84, 95%CI (0.71, 0.99)
终末期肾病发生率	-	-	RR=0.80, 95%CI (0.69, 0.93)	-	RR=0.79, 95%CI (0.62, 1.01)	-	$P=0.039$ HR=0.80, 95%CI (0.64, 0.99)
eGFR持续下降至≤ 15 mL · (min · 1.73 m ²) ⁻¹ 发生率	-	-	RR=0.82, 95%CI (0.72, 0.94)	-	$P=0.06$	-	$P=0.040$ HR=0.81, 95%CI (0.61, 0.98)
eGFR较基线持续降低 ≥40%发生率	-	-	RR=0.85, 95%CI (0.80, 0.90)	-	OR=0.83, 95%CI (0.75, 0.92)	RR=0.85, 95%CI (0.78, 0.93)	$P=0.026$ HR=0.85, 95%CI (0.77, 0.93)
eGFR较基线持续降低 ≥57%发生率	-	-	$P < 0.001$	-	$P < 0.01$	$P < 0.05$	$P < 0.001$ HR=0.70, 95%CI (0.60, 0.83)
肾性死亡发生率	-	-	RR=0.71, 95%CI (0.64, 0.79)	-	OR=0.70, 95%CI (0.60, 0.82)	-	$P < 0.001$ HR=0.70, 95%CI (0.60, 0.83)
UAACR变化情况	SMD=-0.49, 95%CI (-0.53, -0.46)	-	RR=0.56, 95%CI (0.17, 1.82)	-	$P < 0.01$	-	$P < 0.001$ HR=0.53, 95%CI (0.10, 2.91)
	$P < 0.05$	-	$P=0.34$	-	MD=-0.23, 95%CI (-0.24, -0.22)	MD=-0.30, 95%CI (-0.33, -0.27)	$P=0.46$ HR=0.68, 95%CI (0.66, 0.70)
					$P < 0.01$	$P < 0.05$	$P < 0.05$

续表4

	Ghosal 2023 ^[12]	Yang 2023 ^[13]	Jyotsna 2023 ^[14]	Zhu 2023 ^[15]	Dutta 2022 ^[16]	Zheng 2022 ^[17]	Agarwal 2022 ^[18]
有效性指标	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂/依普利酮	非奈利酮 vs. 安慰剂/依普利酮/螺内酯	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂
心血管复合终点事件	-	RR=0.88, 95%CI (0.80, 0.96), P=0.003	-	-	OR=0.86, 95%CI (0.78, 0.95), P=0.003	-	HR=0.86, 95%CI (0.78, 0.95), P=0.002
心血管病相关死亡率	-	-	RR=0.86, 95%CI (0.80, 0.93), P<0.001	RR=0.88, 95%CI (0.76, 1.01), P=0.71	-	-	HR=0.88, 95%CI (0.76, 1.02), P=0.092
心力衰竭住院率	-	-	RR=0.77, 95%CI (0.70, 0.84), P<0.001	-	OR=0.78, 95%CI (0.66, 0.92), P=0.003	-	HR=0.78, 95%CI (0.66, 0.92), P=0.003
心力衰竭发生率	-	-	-	RR=0.78, 95%CI (0.67, 0.92), P=0.002	-	-	-
非致死性心肌梗死发生率	-	RR=0.79, 95%CI (0.67, 0.92), P=0.04	RR=0.89, 95%CI (0.78, 1.02), P=0.09	RR=0.91, 95%CI (0.75, 1.12), P=0.384	-	-	HR=0.91, 95%CI (0.74, 1.12), P=0.36
非致死性卒中发生率	-	RR=0.97, 95%CI (0.80, 1.22), P=0.90	RR=1.01, 95%CI (0.89, 1.14), P=0.93	-	-	-	HR=0.99, 95%CI (0.82, 1.21), P=0.95
全因死亡率	-	RR=0.89, 95%CI (0.80, 0.99), P=0.04	RR=0.90, 95%CI (0.83, 0.97), P=0.006	RR=0.90, 95%CI (0.82, 0.99), P=0.031	RR=0.89, 95%CI (0.79, 1.00), P=0.05	-	HR=0.89, 95%CI (0.79, >1.00), P=0.051
全因住院率	-	-	RR=0.97, 95%CI (0.94, 0.99), P=0.02	RR=0.97, 95%CI (0.93, 1.01), P=0.10	RR=0.94, 95%CI (0.88, 1.01), P=0.09	-	HR=0.96, 95%CI (0.91, 1.01), P=0.087

注: RR: 相对危险度; OR: 比值比; HR: 风险比; 95%CI: 95%置信区间; MD: 均数差; SMD: 标准化均数差。

酮患者的全因死亡率与安慰剂或传统 MRA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

(4) 全因住院率: 1 篇 Meta 分析^[14]显示, 与安慰剂相比, 非奈利酮能够显著降低糖尿病肾病患者的全因住院率 ($P < 0.05$); 而另外 3 篇 Meta 分析^[15-16,18]结果显示, 使用非奈利酮患者的全因住院率与安慰剂或传统 MRA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.1.4 安全性评价

(1) 不良反应发生率: 纳入的 7 篇系统评价 /Meta 分析^[12-18]均报道了不良反应发生率, 见表 5。涉及的不良反应包括高钾血症、血压降低、贫血、肾小球滤过率降低、外周水肿、腹泻、高尿酸血症、上呼吸道感染、头晕、关节痛等。研究结果均显示, 非奈利酮组的不良反应发生率与对照组相似, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另外, 纳入 2 篇 Meta 分析^[14,16]比较了非奈利酮组与安慰剂或传统 MRA 组的严重不良反应发生率, 结果与安慰剂或传统 MRA 相比, 非奈利酮的严重不良反应发生率显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

(2) 高钾血症发生率: 6 篇 Meta 分析^[12-14,16-18]的安全性结果显示, 与安慰剂相比, 糖尿病肾病患者使用非奈利酮导致高钾血症的发生率显著增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但均没有报道高钾血症导致的死亡事件。另外, 1 篇 Meta 分析^[18]结果显示, 非奈利酮导致高钾血症的发生率为 14.0%, 高于安慰剂组的 6.9%。

(3) 急性肾损伤发生率: 3 篇 Meta 分析报道了患者急性肾损伤发生率^[12,14,18], Ghosal 等^[12]分析结果显示, 与安慰剂相比, 非奈利酮没有增加急性肾损伤发生率 [RR=0.93, 95%CI (0.78, 1.11), $P=0.43$]。Jyotsna^[14]与 Agarwal 等^[18]的研究结果同样显示非奈利酮与安慰剂的急性肾损伤发生率差异无统计学意义。

2.1.5 经济性评价

共纳入 2 篇国外 HTA 报告对非奈利酮的成本-效用进行研究, 英国 SMC 的 HTA 报告^[19]中经济学评价结果显示, 对比标准治疗, 在考虑药品采购环节的成本、心脑血管健康事件管理、疾病的管理、不良事件的管理、透析和死亡的成本, 并且考虑不良事件发生率的前提下, 非奈利酮片的 ICUR 为 £11 578 /QALY, 整体具有经

表5 安全性指标评价结果

Table 5. Safety evaluation results of finerenone in the treatment of diabetic kidney disease

安全性指标	Ghosal 2023 ^[12]	Yang 2023 ^[13]	Jyotsna 2023 ^[14]	Zhu 2023 ^[15]	Dutta 2022 ^[16]	Zheng 2022 ^[17]	Agarwal 2022 ^[18]
	非奈利酮	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂/依普利酮	非奈利酮 vs. 安慰剂/依普利酮/螺内酯	非奈利酮 vs. 安慰剂	非奈利酮 vs. 安慰剂
不良反应	RR=1.00, 95%CI	RR=1.00, 95%CI	RR=1.00, 95%CI	RR=0.99, 95%CI	RR=0.97, 95%CI	RR=1.00, 95%CI	RR=1.00, 95%CI
发生率	(0.98, 1.01), $P=0.60$	(0.98, 1.01), $P=0.59$	(0.99, 1.01), $P=0.56$	(0.98, 1.01), $P=0.389$	(0.88, 1.07), $P=0.56$	(0.98, 1.01), $P=0.65$	(0.98, 1.01), $P=0.65$
严重不良反应	-	-	RR=0.95, 95%CI	-	RR=0.91, 95%CI	-	RR=0.91, 95%CI
发生率	-	-	(0.92, 0.97), $P<0.001$	-	(0.84, 0.97), $P<0.01$	-	(0.84, 0.97), $P<0.01$
高钾血症	RR=2.22, 95%CI	RR=2.04, 95%CI	RR=2.20, 95%CI	-	RR=2.19, 95%CI	RR=2.03, 95%CI	RR=2.03, 95%CI
发生率	(1.93, 2.54), $P<0.001$	(1.80, 2.30), $P<0.001$	(1.90, 2.55), $P<0.001$	-	(1.94, 2.48), $P<0.01$	(1.83, 2.26), $P<0.05$	(1.83, 2.26), $P<0.05$
急性肾损伤	RR=0.93, 95%CI	-	RR=0.94, 95%CI	-	-	-	-
发生率	(0.78, 1.11), $P=0.43$	-	(0.84, 1.05), $P=0.30$	-	-	-	-

注: RR: 相对危险度; 95%CI: 95%置信区间。

济性,并获准在苏格兰国民保健服务协会(NHS Scotland)内使用。另外一篇来自加拿大的HTA报告^[20]结果显示,非奈利酮的ICUR在\$70 052/QALY和\$2 994 490/QALY之间,在所有情景分析中,非奈利酮需要降价才能达到意愿支付阈值,建议仅在未接受SGLT-2i治疗的患者中报销(有条件报销)。

国内目前尚未发表关于非奈利酮的经济学研究,2023年3月1日非奈利酮被纳入我国《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》,其国家医保谈判准入价格为10 mg×14片/98.42元,根据说明书推荐剂量计算,非奈利酮日均治疗费用为7.03~14.06元(每日1~2片)。查询药智网等专业网站上各厂家螺内酯、依普利酮等药品的最小中标价格以及对应规格,分别为20 mg×100片/13.8元、25 mg×14片/837.2元,根据说明书推荐剂量,计算得出螺内酯、依普利酮的日均治疗费用分别为0.276~0.828元(每日2~6片)、59.8~119.6元(每日1~2片)。与同类可替代药品比较,非奈利酮日均治疗费用居中。

2.2 创新性评价

非奈利酮为原研进口药品,在结构和作用机制方面,非奈利酮是全球首个获批用于治疗2型糖尿病相关DN的非甾体类选择性MRA类创新药物。与传统甾体类MRA药物(如螺内酯、依普利酮等)相比,非奈利酮对盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)具有更高的选择性、更强的亲和力,可阻断MR过度激活介导的炎症、纤维化及不良心血管和肾脏事件,进而延缓心脏、肾脏结构和功能的损伤;同时,其对雄激素、孕激素、雌激素和糖皮质激素受体没有亲和力,因此没有性激素相关的不良反应,安全性相对提高^[21]。在临床使用方面,非奈利酮作为创新结构非甾体高选择性MRA,独立于患者血糖、血压治疗用药,直接使肾脏和心血管双重获益,填补了临床治疗领域的空白。在技术国产化方面,非奈利酮化合物及用途专利、制备方法专利仍处在保护期内(到期日为2028年02月19日),查询国家药品监督管理局官网,目前暂未发现非奈利酮的国产仿制药开发上市。

2.3 适宜性评价

非奈利酮片药品说明书的标签标注信息齐全

明确,“成分”“规格”“用法用量”“注意事项”“药理作用”“药代动力学”等专业术语清楚、内容齐全,患者及专业医护人员容易理解和辨认。在临床使用便利性方面,非奈利酮开始用药前需要测量血清钾水平和eGFR,根据血清钾水平和eGFR确定推荐给药剂量,每日仅需要服用1次,对于无法吞咽整片片剂的患者,可在用药前将非奈利酮片压碎并与水或软食混合后立即口服,在药学特性和药品临床使用过程方面,非奈利酮片都具有较好的适宜性,对不同层级医院具有普遍适用性。

2.4 可及性评价

在药品价格水平方面,查询各国药品监督管理部门网站数据发现,目前非奈利酮片(规格10 mg×14片)在中国的售价为98.42元(药品价格数据来源于药智网),低于美国、欧洲及日本的售价。在可负担性方面,非奈利酮纳入我国医保目录后,临床可及性得到显著提高,极大地减轻了2型糖尿病相关DN患者的用药负担。在可获得性方面,国内32个省、自治区、直辖市均有配备非奈利酮片,市场覆盖率高,药品可获得性高,药品配备数据来源于国家医疗保险服务平台。

3 讨论

我国糖尿病患者中DN患病率约20%~40%,并且调查显示,糖尿病住院患者合并慢性肾脏疾病的人数还在快速上升,DN的防治至关重要^[22]。目前,DN的防治主要聚焦于严格的控制血糖、血压、蛋白尿以及合并症的处理,但是仍存在疾病进展风险,临床迫切需要新的治疗药物^[1]。两项全球多中心III期临床研究FIDELIO-DKD和FIGARO-DKD^[23-24]均提示非奈利酮可有效减缓肾功能恶化,降低心血管事件发生风险,可以改善DN患者的心肾结局。

血流动力学改变、代谢紊乱以及炎症纤维化是糖尿病患者肾脏病变的主要诱因,心肾组织MR过度激活,会进一步介导炎症反应及纤维化过程,促进心肾不良事件的发生^[2,4]。与传统MRA相比,非奈利酮属于第三代新型MRA,通过结构筛选和优化,对MR拮抗能力更强,选择性更高(对雌孕激素受体亲和力极低),因此,其抗炎、抗纤维化作用加强,同时,又避免了性激素相关不良反应。本研究评估结果显示,在有效性方面,与安慰剂组或传统MRA相比,非奈

利酮可以显著降低 DN 患者肾脏复合终点事件风险和心血管复合终点事件风险。安全性方面,文献报告结果显示非奈利酮不良反应发生率和急性肾损伤发生率,与安慰剂或传统 MRA 相似,差异不显著,但是,高钾血症的发生率高于安慰剂对照组。经济性方面,2 篇 HTA 报告来自英国苏格兰和加拿大,依据其结果,非奈利酮的 ICUR 远大于 3 倍我国 2022 年人均国内生产总值(我国 2022 年人均国内生产总值为 12 814 美元),国内有必要对非奈利酮治疗 DN 的经济性进行进一步评价。在创新性、适宜性及可及性方面,非奈利酮是全球首个获批的非甾体类选择性 MRA 类创新药物,填补了临床治疗领域的空白;非奈利酮每日仅需要服用 1 次,在药学特性和药品临床使用过程都具有较好的适宜性,对不同层级医院具有普遍适用性;另外,非奈利酮在国内的价格低于国际售价,已经进入医保,且市场覆盖率高,极大提高了药物的可及性。

本研究也存在一定的局限性,仅对纳入的研究作定性的描述性分析,且没有国内药物经济学研究,可能对研究的结果造成影响,后续研究仍需要综合使用基于文献数据的方法和大样本的基于真实世界数据的方法来保障和验证评价结果的可靠性。

综上所述,基于综合评估结果显示,非奈利酮在治疗 DN 的有效性和安全性均较好,但需注意高钾血症的发生风险。由于目前可得的经济学研究主要来自国外 HTA 报告,其成本和国内可能存在较大差异,因此,国内有必要对非奈利酮治疗 DN 的经济性进行评价,为临床用药选择提供更加充足的证据。作为全球首个获批的非甾体类、选择性 MRA 类创新药物,非奈利酮的创新型、适宜性和可及性均较好。

参考文献

- 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.
- Mohandes S, Doke T, Hu H, et al. Molecular pathways that drive diabetic kidney disease[J]. J Clin Invest, 2023, 133(4): e165654. DOI: 10.1172/JCI165654.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2020, 98(4Suppl): S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- Georgianos PI, Vaios V, Eleftheriadis T, et al. Therapeutic advances in diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2803. DOI: 10.3390/ijms24032803.
- 万瑾瑾,刁倩,徐菲,等. 治疗糖尿病肾病的新型醛固酮受体拮抗剂——非奈利酮[J]. 医药导报, 2022, 41(10):1486-1490. [Wan JJ, Diao Q, Xu F, et al. Finerenone: a novel aldosterone receptor antagonist for the treatment of diabetic nephropathy[J]. Herald of Medicine, 2022, 41(10): 1486-1490.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.10.018.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL]. (2021-07-28) [2024-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yaos/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(8): 771-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220106-00112.
- 张方圆,沈傲梅,曾宪涛,等. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 14-18. [Zhang FY, Shen AM, Zeng XT, et al. An introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2018, 10(1): 14-18.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03.
- 周建成,季春梅,房文通,等. 阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症的快速卫生技术评估[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(12): 1388-1400. [Zhou JC, Ji CM, Fang WT, et al. Alirocumab in the treatment of hypercholesterolemia: a rapid health technology assessment[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(12): 1388-1400.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312009.
- Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated

- reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 3–9. DOI: [10.1016/j.jval.2021.11.1351](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351).
- 12 Ghosal S, Sinha B. Finerenone in type 2 diabetes and renal outcomes: a random-effects model meta-analysis[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1114894. DOI: [10.3389/fendo.2023.1114894](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1114894).
- 13 Yang S, Shen W, Zhang HZ, et al. Efficacy and safety of finerenone for prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 81(1): 55–62. DOI: [10.1097/FJC.0000000000001364](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001364).
- 14 Jyotsna F, Mahfooz K, Patel T, et al. A systematic review and Meta-analysis on the efficacy and safety of finerenone therapy in patients with cardiovascular and chronic kidney diseases in type 2 diabetes mellitus[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e41746. DOI: [10.7759/cureus.41746](https://doi.org/10.7759/cureus.41746).
- 15 Zhu Y, Song M, Chen T, et al. Effect of finerenone on cardiovascular events in kidney disease and/or diabetes: a meta analysis of randomized control trials[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(5): 1373–1381. DOI: [10.1007/s11255-022-03432-w](https://doi.org/10.1007/s11255-022-03432-w).
- 16 Dutta D, Surana V, Bhattacharya S, et al. Efficacy and safety of novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in the management of diabetic kidney disease: a Meta-analysis[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2022, 26(3): 198–205. DOI: [10.4103/ijem.ijem_376_21](https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_376_21).
- 17 Zheng Y, Ma S, Huang Q, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of finerenone in diabetic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(4): 219–228. DOI: [10.1159/000521908](https://doi.org/10.1159/000521908).
- 18 Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6): 474–484. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab777](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777).
- 19 SMC. Finerenone (Kerendia[®]) is accepted for use within NHS Scotland [EB/OL]. (2022–10–07)[2023–09–25]. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/finerenone-kerendia-full-smc2486/>.
- 20 CADTH. Finerenone [EB/OL]. (2022–06–10) [2023–09–25]. <https://www.cadth.ca/finerenone>.
- 21 《中华内科杂志》编辑委员会, 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用共识专家组. 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识 (2022) [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(9): 981–999. DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20220622-00472](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20220622-00472).
- 22 张俊清, 苏白海, 张捷, 等. 糖尿病肾脏疾病早期预测与诊断专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(6): 522–532. [Zhang JQ, Su BH, Zhang J, et al. Expert consensus on early prediction and diagnosis of diabetic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2021, 60(6): 522–532.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20200603-00550](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20200603-00550).
- 23 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2219–2229. DOI: [10.1056/NEJMoa2025845](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845).
- 24 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2252–2263. DOI: [10.1056/NEJMoa2110956](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956).

收稿日期: 2024 年 01 月 02 日 修回日期: 2024 年 03 月 17 日
 本文编辑: 沈静怡 周璐敏