

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Finerenon gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Finerenon

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten umfasst, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten sind somit (in der Therapiesituation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen. ▫ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung, insbesondere des Diabetes mellitus Typ 2, und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und zugelassenen Wirkstoffen. ▫ Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z.B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patienten noch nicht angezeigt ist. <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AT-1: Angiotensin-1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU bearbeitet in seinem Dossier außerdem die Fragestellung zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2. Diese Fragestellung ist Bestandteil der Nutzenbewertung A23-15 und dieser Teil des Dossiers wird dort bewertet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Im Folgenden wird der Begriff CKD und Niereninsuffizienz gleichbedeutend verwendet.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der mit seiner Informationsbeschaffung die RCTs FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD identifiziert. Für diese Studien legt er jeweils Teilpopulationen sowie eine präspezifizierte Metaanalyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) vor, die er für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon heranzieht.

Die vom pU eingeschlossenen Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie FIDELIO-DKD

Bei der Studie FIDELIO-DKD handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Finerenon. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemäß der American Diabetes Association und einer CKD mit einem Urin Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 25 bis ≤ 60 ml/min/1,73 m² oder einem UACR von ≥ 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m². Mindestens 4 Wochen vor Screening mussten die Patientinnen und Patienten mit einer maximal tolerierten und stabilen Dosis Angiotensin-converting-Enzyme(ACE)-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden, was im Rahmen einer Therapieoptimierung während der Run-in-Phase sichergestellt wurde. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer bekannten nicht-diabetischen Nierenerkrankung oder einer symptomatischen Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse II bis IV und reduzierter Ejektionsfraktion. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem unkontrollierten arteriellen Bluthochdruck von $\geq 160 / 100$ mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder glykierten-Hämoglobin(HbA1c)-Werten von > 12 %. Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika waren ab 4 Wochen vor Screening nicht erlaubt. Insgesamt wurden 5734 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Finerenon (N = 2866) oder der Placebogruppe (N = 2868) zugeordnet. Laut Studienprotokoll sollten die Studienteilnehmer mit einer individuell angepassten Therapie gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für CKD, Diabetes mellitus Typ 2 und ggf. weitere Komorbiditäten behandelt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt bestehend aus den Komponenten Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 40 % und renalem Tod.

Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie FIGARO-DKD

Bei der Studie FIGARO-DKD handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Finerenon. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemäß der American Diabetes Association und einer CKD mit einem UACR von ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 90 ml/min/1,73 m² oder mit einem UACR von ≥ 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m². Mindestens 4 Wochen vor Screening mussten die Patientinnen und Patienten mit einer maximal tolerierten und stabilen Dosis ACE-Hemmer oder ARB behandelt werden, was im Rahmen einer Therapieoptimierung während der Run-in-Phase sichergestellt wurde. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer bekannten nicht-diabetischen Nierenerkrankung oder einer symptomatischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV und reduzierter Ejektionsfraktion. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem unkontrollierten arteriellen Bluthochdruck von $\geq 160 / 100$ mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder HbA1c-Werten von > 12 %. Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika waren ab 4 Wochen vor Screening nicht erlaubt. Insgesamt wurden 7437 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Finerenon (N = 3723) oder der Placebogruppe (N = 3714) zugeordnet. Laut Studienprotokoll sollten die Studienteilnehmer mit einer individuell angepassten Therapie gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für CKD, Diabetes mellitus Typ 2 und ggf. weitere Komorbiditäten behandelt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU vorgelegte Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

Zur Beantwortung der Fragestellung des G-BA bildet der pU orientierend an den Diagnosekriterien der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie jeweils Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Die verwendeten Kriterien für eine CKD im Stadium 1 und 2 sind dabei eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² und ein UACR ≥ 30 mg/g. Da in beiden Studien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) eingeschlossen wurden, teilt der pU die Patientinnen und Patienten ausschließlich nach dem Kriterium eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² ein. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich sachgerecht. Durch die Einteilung des pU ergibt sich aus der Studie FIDELIO-DKD eine Teilpopulation mit 432 Patientinnen und Patienten (211 im Interventions- und 221 im

Vergleichsarm) und aus der Studie FIGARO-DKD eine Teilpopulation mit 4631 Patientinnen und Patienten (2327 im Interventions- und 2304 im Vergleichsarm).

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) festgelegt.

In den beiden Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sollten die Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Standardtherapie entsprechend den Empfehlungen der lokalen Leitlinien erhalten. Dies galt für die Behandlung der CKD sowie für Diabetes mellitus Typ 2 und die Behandlung von Komorbiditäten wie z. B. Hypertonie. In beiden Studien gab es nach Randomisierung keine Einschränkungen bezüglich Therapiewechsels und Dosisanpassungen der Begleitbehandlung. Die vom pU eingeschlossenen Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet, da insbesondere die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sowie der Hypertonie (hier vor allem in den Vergleichsarmen) nicht einer optimierten Standardtherapie entspricht. Dies wird im Folgenden begründet.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Nach der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) sollen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung zusätzlich Natrium-Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren oder Glukagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten angeboten werden.

Insgesamt hatten ca. 35 % der Patientinnen und Patienten der interessierenden Teilpopulationen zu Studienbeginn eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Für diese Patientinnen und Patienten wäre somit eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten angezeigt gewesen. Gemäß den Angaben des pU erhielten nur 9,8 % der Patientinnen und Patienten einen SGLT2-Inhibitor und 7,6 % einen GLP-1-Rezeptoragonisten zu Studienbeginn. Dabei geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, welche Patientinnen und Patienten (mit oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung) unter einer Behandlung mit SGLT2-Inhibitor bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten standen. Während des Studienverlaufs wurde bei 17,4 % der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren und 10,7 % eine Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten initiiert. Selbst unter der Annahme, dass die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten zu Studienbeginn ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung

durchgeführt wurde, wäre nur ein geringer Anteil entsprechend dem Therapiealgorithmus der aktuellen NVL zum Diabetes mellitus Typ 2 behandelt worden.

Die übrigen 65 % der Patientinnen und Patienten in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wiesen laut NVL durch die bestehende klinisch relevante renale Erkrankung, sowie weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, ein hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und / oder renale Ereignisse auf. Für diese Patientinnen und Patienten kann laut NVL ebenfalls eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten angezeigt sein. So soll Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und / oder renale Ereignisse nach individueller Bewertung und gemeinsamer Entscheidungsfindung entweder Metformin in Kombination mit SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten oder zunächst nur Metformin angeboten werden. Sofern zunächst nur mit Metformin behandelt und das angestrebte Therapieziel nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht wird, erfolgt eine erneute Evaluation mit der Option einen weiteren Wirkstoff zu ergänzen. Die Auswahl eines weiteren Wirkstoffes soll sich dabei an den entsprechenden Effekten auf priorisierte Endpunkte orientieren. Nur für SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin, Dapagliflozin) und GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid) zeigt sich in den jeweiligen Studien (EMPA-REG Outcome, DECLARE-TIMI 58 und LEADER) eine Senkung des Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse. Diese sollten daher präferiert eingesetzt werden. Insgesamt wäre daher auch für einen Großteil der Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung - aber mit hohem kardiovaskulärem Risiko – in den relevanten Teilpopulationen eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten angezeigt gewesen.

Auswertungen der Patientinnen und Patienten mit SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten zu Studienbeginn wären potenziell für die Nutzenbewertung relevant. Diese sind daher für die Nutzenbewertung vorzulegen.

Zusammenfassend wurde nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko leitlinienkonform mit SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt. Somit entsprach die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in diesen Studien weder dem Therapiealgorithmus der aktuellen NVL zum Diabetes mellitus Typ 2 noch einer optimierten Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auswertungen in Form von Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten, die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, legt der pU nicht vor.

Behandlung der arteriellen Hypertonie

Gemäß den Hinweisen des G-BA sollten vor Studienbeginn für die Komorbiditäten Zielwerte definiert, erreicht und während des Studienverlaufs mittels patientenindividueller Therapie

gehalten werden. Der pU richtet sich in seinen Studienunterlagen zu beiden Studien nach der Empfehlung der KDIGO Leitlinie von 2012 mit einem Zielwert von 130 / 80 mmHg mit ggf. patientenindividueller Anpassung an. Für einen Studieneinschluss waren laut der Ausschlusskriterien jedoch Blutdruckwerte von bis zu 160 / 100 mmHg erlaubt. Zudem war eine Behandlung mit Aldosteronantagonisten (Eplerenon und Spironolacton) und weiteren kaliumsparenden Diuretika ab 4 Wochen vor Screening und während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt. Es zeigt sich insgesamt eine unzureichende Blutdruckeinstellung zu Studienbeginn. In den vorgelegten Teilpopulationen hatten 25 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen systolischen Blutdruck von > 146 mmHg. Angaben zu Blutdruckwerten während des Studienverlaufs legt der pU nur für die Gesamtpopulationen der Studien vor. Hier zeigt sich im Studienverlauf keine relevante Verbesserung der Blutdruckwerte. Vor allem blieb der Blutdruck im Vergleichsarm im Mittel durchweg um 2 bis 3 mmHg höher als im Interventionsarm, was potenziell auf die blutdrucksenkende Wirkung von Finerenon zurückzuführen ist.

Insgesamt war vor allem in den Vergleichsarmen in den vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eine optimierte Behandlung der arteriellen Hypertonie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet.

Fazit

Ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. kardiovaskulärem Risiko in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden nicht dem Therapiealgorithmus der aktuellen NVL zum Diabetes mellitus Typ 2 entsprechend mit SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt. Zudem war eine optimierte Behandlung der arteriellen Hypertonie insbesondere für Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen der beiden Studien nicht gewährleistet. Mehrere Wirkstoffe zur Therapie von Ödemen oder potenziell im Verlauf auftretender Herzinsuffizienz standen nicht zur Verfügung. Zusammengefasst ist somit die zweckmäßige Vergleichstherapie einer optimierten Standardtherapie in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht umgesetzt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung von Finerenon bei Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Finerenon.

Tabelle 3: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.