

## **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 24.02.2023 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 3 und 4 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 <sup>a</sup>
Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 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) <sup>b</sup>
<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"> <li>▫ 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.</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ 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.</li> </ul> <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 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2. Diese Fragestellung ist Bestandteil der Nutzenbewertung A23-14 und dieser Teil des Dokuments 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)  $\geq 30$  bis  $< 300$  mg/g und einer eGFR von  $\geq 25$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einem UACR von  $\geq 300$  mg/g und einer eGFR von  $\geq 25$  bis  $< 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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  $\geq 40$  % 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  $\geq 30$  bis  $< 300$  mg/g und einer eGFR von  $\geq 25$  bis  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder mit einem UACR von  $\geq 300$  mg/g und einer eGFR von  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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 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 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. Das verwendete Kriterium für eine CKD im Stadium 3 und 4 ist dabei eine eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich sachgerecht. Durch die Einteilung des pU ergibt sich aus der Studie FIDELIO-DKD eine Teilpopulation mit 5242 Patientinnen und Patienten (2622 im Interventions- und 2620 im Vergleichsarm) und aus der Studie FIGARO-DKD eine Teilpopulation mit 2721 Patientinnen und Patienten (1359 im Interventions- und 1362 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 der CKD sowie der Hypertonie nicht einer optimierten Standardtherapie entspricht. Dies wird im Folgenden begründet.

#### *Behandlung der CKD*

Gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten sowohl die CKD, der Diabetes mellitus Typ 2 wie auch eventuelle Komorbiditäten mit einer, dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden, patientenindividuellen Therapie behandelt werden. Zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der CKD-Progression soll Patientinnen und Patienten mit CKD und Diabetes mellitus Typ 2 eine Behandlung mit einem Natrium/Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT2-Inhibitor) z. B. Dapagliflozin angeboten werden. Auch der G-BA hat für Dapagliflozin einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit CKD ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität festgestellt. Die in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> entsprechen weitestgehend den Patientinnen und Patienten für die der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat (Erwachsene mit CKD ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität). Eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfordert daher einen umfänglichen Einsatz von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD. Es erhielt jedoch nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten einen SGLT2-Inhibitor (4 % bis 6 % zur Baseline, 6 % bis 13 % neu begonnene Therapien im Studienverlauf). Somit wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der CKD in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht umgesetzt.

#### *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 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 mehr als 25 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen systolischen Blutdruck von > 144 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 durchweg um 2 bis 3 mmHg höher als im Interventionsarm.

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*

Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurde die CKD nicht mit SGLT2-Inhibitoren behandelt, für die der G-BA in dieser Indikation einen beträchtlichen Zusatznutzen (Dapagliflozin) festgestellt hat und deren Einsatz durch aktuelle Leitlinien empfohlen wird. 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 3 und 4 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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 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.