

Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-15

Version: 1.0

Stand: 30.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1567

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.02.2023

Interne Projektnummer

A23-15

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochen Schneider, Saarland University Medical Center & University of Luxembourg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Beratern für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Lukas Gockel
- Simone Heß
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Schlagwörter

Finerenon, Renale Insuffizienz – Chronische, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT02545049, NCT02540993

Keywords

Finerone, Renal Insufficiency – Chronic, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT02545049, NCT02540993

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Finerenon wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 und 4 mit Albuminurie. Die Bewertung bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 1 und 2 mit Albuminurie erfolgt in der Nutzenbewertung A23-14.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schneider, Jochen	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.25
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.26
I 6 Literatur	I.27
I Anhang A Suchstrategien.....	I.30
I Anhang B Ergänzende Darstellung der Studie FIGARO-DKD	I.31
I Anhang C Ergänzende Darstellung der Studie FIDELIO-DKD	I.53
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.76

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Finerenon	I.10
Tabelle 3: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Finerenon	I.16
Tabelle 5: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.26
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie FIGARO-DKD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.31
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.33
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie FIGARO-DKD) sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.34
Tabelle 9: Angaben zur medikamentösen Behandlung zur Baseline (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.36
Tabelle 10: Angaben zur Begleitbehandlung (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.37
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.	I.39
Tabelle 12: Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.40
Tabelle 13: Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.42
Tabelle 14: Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.44
Tabelle 15: ergänzend dargestellte Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.45
Tabelle 16: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie FIDELIO-DKD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.53

Tabelle 17: Charakterisierung der Intervention (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.55
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie. I.56	I.56
Tabelle 19: Angaben zur medikamentösen Behandlung zur Baseline (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.59
Tabelle 20: Angaben zur Begleitbehandlung (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.60
Tabelle 21: Angaben zum Studienverlauf (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie. I.62	I.62
Tabelle 22: Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.63
Tabelle 23: Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.65
Tabelle 24: Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.67
Tabelle 25: ergänzend dargestellte Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.68

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD	I.46
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt renale Morbidität mit eGFR Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.47
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.47
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente ESRD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD	I.48
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.48
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.49
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.49
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.50
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD	I.50
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.51

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR Abnahme $\geq 40\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD	I.51
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD	I.52
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD.....	I.52
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD	I.69
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt renale Morbidität mit eGFR Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD	I.69
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD	I.70
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf $< 15\text{ mL/min/1,73 m}^2$ – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD	I.70
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente ESRD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD	I.71
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD	I.71
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDLEIO-DKD	I.72
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDLEIO-DKD.....	I.72
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDLEIO-DKD.....	I.73

- Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDLEIO-DKD I.73
- Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD I.74
- Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR Abnahme $\geq 40\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD I.74
- Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD I.75
- Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD I.75

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Konvertierungsenzym
ARB	Angiotensin Rezeptorblocker
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CYP	Cytochrom P450
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ESRD	End-Stage Renal Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
UACR	Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (Urin Albumin-Kreatinin-Quotient)

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 ^a
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) ^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 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) ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer 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 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 m². 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 m² 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Finerenon

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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) ^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 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2. Diese Fragestellung ist Bestandteil der Nutzenbewertung A23-14 [2] 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Finerenon (Stand zum 16.12.2022)
- bibliografische Recherche zu Finerenon (letzte Suche am 16.12.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Finerenon (letzte Suche am 16.12.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Finerenon (letzte Suche am 16.12.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Finerenon (letzte Suche am 13.03.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

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 [3,4] und FIGARO-DKD [5,6] 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. Dazu werden zunächst die vom pU berücksichtigten Studien und Teilpopulationen beschrieben. Danach wird erläutert, warum die Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind. Die Studienergebnisse sind ergänzend in I Anhang B und I Anhang C dargestellt.

Vom pU vorgelegte Evidenz

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

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. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Screening einen Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/l aufweisen. 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 $> 12\%$. Zudem waren Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika 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. Stratifiziert wurde nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis < 300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥ 300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) und eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²).

Die Behandlung mit Finerenon wurde in der Studie FIDELIO-DKD zulassungskonform verabreicht [7]. 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. Eine detaillierte Diskussion der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich weiter unten.

Die Studie war ereignisgesteuert und sollte nach 1068 Ereignissen des primären Endpunkts beendet werden. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation vorzeitig abbrechen, wurden bis zum Studienende nachbeobachtet. Patientinnen und Patienten, die zu Studienende noch unter Finerenon-Therapie standen, wurden bis zu 33 Tage nach Studienende weiterbeobachtet.

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.

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: ≥ 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. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Screening einen Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/l aufweisen. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme 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 und HbA1c-Werten von > 12 %. Zudem waren Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika 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. Stratifiziert wurde nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden), dem UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis < 300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥ 300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) und eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²).

Finerenon wurde in der Studie FIGARO-DKD zulassungskonform verabreicht [7]. 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. Eine detaillierte Diskussion der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich weiter unten.

Die Studie war ereignisgesteuert und sollte nach 976 Ereignissen des primären Endpunkts beendet werden. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation vorzeitig abbrechen, wurden bis zum Studienende nachbeobachtet. Patientinnen und Patienten, die zu Studienende noch unter Finerenon-Therapie standen, wurden bis zu 33 Tage nach Studienende weiterbeobachtet.

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 [8] 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 m². Dieses Vorgehen ist 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).

Es ist anzumerken, dass der pU zur Bildung der Teilpopulationen die eGFR zum Zeitpunkt des Screenings statt der eGFR zu Studienbeginn heranzieht. Das führt dazu, dass insgesamt ca. 8 % der Patientinnen und Patienten dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet CKD Stadium 3 und 4 zugeteilt wurden, obwohl die eGFR zu Studienbeginn ≥ 60 ml/min/1,73 m² (Stadium 2) betrug (siehe Tabelle 8 und Tabelle 18). Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Zusätzlich sollte gemäß Fachinformation bei Patientinnen und Patienten mit einem Serumkaliumwert ≥ 5 mmol/l nicht mit einer Finerenon-Therapie begonnen werden. Zu Studienbeginn zeigten ca. 6 bis 7 % der Patientinnen und Patienten einen Serumkaliumwert oberhalb dieses Richtwertes. Es ist unklar, ob bei diesen Patientinnen und Patienten eine Therapie begonnen wurde oder die Therapieinitiierung verzögert begann. Für die vorliegende Nutzenbewertung haben diese beiden Aspekte keine Konsequenz, da sie zum einen weniger als 20 % der relevanten Patientinnen und Patienten betreffen und zum anderen die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vom pU vorgelegten Teilpopulationen nicht umgesetzt wurde (siehe nachfolgenden Abschnitt).

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. Die leitlinienkonforme Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARBs in maximal tolerierter Dosis ≥ 4 Wochen vor Screening war ein Einschlusskriterium. In beiden Studien gab es nach Randomisierung keine Einschränkungen bezüglich Therapiewechseln und Dosisanpassungen der Begleitbehandlung. Die vorgelegten Angaben zur Begleitbehandlung zu Studienbeginn sowie während des Studienverlaufs sind in Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 19 und Tabelle 20 dargestellt. 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 die CKD und der Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten mit einer, dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechenden, optimierten Standardtherapie behandelt werden. Zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der CKD-Progression soll Patientinnen und Patienten mit CKD und Diabetes mellitus Typ 2, nach Empfehlungen aktueller Leitlinien, eine Behandlung mit einem Natrium/Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT2-Inhibitor) angeboten werden [9-11]. Auch der G-BA hat für den SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit CKD ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität festgestellt [12]. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD umfassen zu einem überwiegenden Teil eben diese Patientinnen und Patienten. Es ist daher davon auszugehen, dass diese Patientinnen und Patienten von dem durch den G-BA festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD profitieren. Eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfordert daher einen umfänglichen Einsatz von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD. Zwar war der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren in der Studie FIDELIO-DKD grundsätzlich erlaubt, jedoch erhielten lediglich 4 % bzw. 6 % der Patientinnen und Patienten in den relevanten Teilpopulationen einen SGLT2-Inhibitor zur Baseline. Auch die Initiierung einer Therapie mit SGLT2-Inhibitoren erfolgte im Studienverlauf nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten (6 % bzw. 13 %, siehe Tabelle 10 und Tabelle 20). Die im statistischen Analyseplan präspezifizierten Subgruppenanalysen zum Einsatz von SGLT2-Inhibitoren zur Baseline (ja vs. nein) legt der pU nicht vor, eine Auswertung der potenziell relevanten Teilpopulation mit SGLT2-Inhibitor-Therapie zur Baseline steht somit für die Nutzenbewertung nicht zur Verfügung. Die Bedeutung dieser Subgruppenanalysen zur Bewertung des Behandlungseffekts von Finerenon ergibt sich auch aus anderen nationalen Nutzenbewertungsverfahren, in denen Finerenon hauptsächlich als Add-on zu einer bestehenden Therapie mit Dapagliflozin gesehen wird [13,14]. Diese Subgruppenanalysen können jedoch grundsätzlich nur die Fragestellung zu Finerenon als Zusatztherapie (Finerenon plus SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten vs. SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten) adressieren und nicht den Vergleich zwischen Finerenon und SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten. Auch der pU scheint diese Add-on Fragestellung als relevant zu erachten und adressiert diese in seiner laufenden Phase 2 Studie

CONFIDENCE zum Vergleich von Finerenon + Empagliflozin gegenüber einer Monotherapie mit Empagliflozin bzw. Finerenon [15].

Insgesamt 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. Die KDIGO Praxisleitlinie zur Behandlung des Blutdrucks bei der CKD von 2012 [16] empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit CKD und Diabetes mellitus Typ 2 einschließlich einer Albuminurie (UACR ≥ 30 mg/g) einen Blutdruck von 130 / 80 mmHg. Gemäß der aktualisierten KDIGO Praxisleitlinie von 2021 wird sogar ein systolischer Blutdruck von < 120 mmHg [17] für diese Patientinnen und Patienten empfohlen.

Der pU richtet sich in seinen Studienunterlagen nach der Empfehlung der KDIGO Leitlinie von 2012 [16] und gibt einen 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. Damit standen den Patientinnen und Patienten vor allem im Vergleichsarm mehrere Wirkstoffe zur Therapie der arteriellen Hypertonie, aber auch von Ödemen und potenziell auftretender Herzinsuffizienz nicht zur Verfügung. 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 > 140 mmHg (siehe Tabelle 8 und Tabelle 18). 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 2 bis 3 mmHg höher als im Interventionsarm, was potenziell auf die blutdrucksenkende Wirkung von Finerenon im Interventionsarm zurückzuführen ist [5,18].

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.

SGLT2-Inhibitoren und Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD wiesen neben der CKD alle einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Laut aktuellen Leitlinien soll Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitig bestehender

kardiovaskulärer Vorerkrankungen SGLT2-Inhibitoren oder Liraglutid angeboten werden. Die diesen Empfehlungen zugrunde liegenden Studien (DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG und LEADER) unterscheiden sich allerdings von der relevanten Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD deutlich, da die Mehrzahl der dort eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine eGFR > 60 ml/min/1,73 m² aufwies. Daher liegt für Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nur begrenzte Evidenz für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit SGLT2-Inhibitoren vor. Es ist allerdings anzumerken, dass entsprechend den aktuellen Empfehlungen für Patientinnen und Patienten mit einer CKD, unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie z. B. Komorbiditäten, ein patientenindividueller Zielwert des HbA1c im Referenzbereich von 6,5 % bis 8,5 % vereinbart werden soll [19,20]. In den Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wiesen knapp 19 % bzw. 24 % der relevanten Teilpopulation einen HbA1c-Wert oberhalb des empfohlenen Referenzbereichs auf. Eine Anpassung der Behandlung des Diabetes im Studienverlauf war erlaubt. Dennoch veränderte sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit HbA1c-Werten über 8,5 % in der Gesamtpopulation im Studienverlauf kaum (Angabe für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor).

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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Finerenon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/927/#nutzenbewertung>].
3. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383(23): 2219-2229. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
4. Bayer. CSR FIDELIO-DKD 2020: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease. 2020.
5. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2021; 385(24): 2252-2263. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
6. Bayer. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, eventdriven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care; study 17530; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
7. Bayer. Kerendia 10 mg/20 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. International Society of Nephrology. KDIGO 2012; Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; Kidney International Supplements [online]. 2013 [Zugriff: 09.05.2023]. URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2022; Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2022; 102(5S): S1-S127. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.

10. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S191-S202. <https://dx.doi.org/10.2337/dc23-S011>.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management: NICE guideline [online]. 2022 [Zugriff: 18.04.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz) [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5282/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_BAnz.pdf.
13. Canadian's Drug and Health Technology Agency. Finerenone (Kerendia); CADTH Reimbursement Recommendation; *Canadian Journal of Health Technologies* [online]. 2023 [Zugriff: 02.05.2023]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0737REC-Kerendia.pdf>.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes; Technology appraisal guidance [online]. 2023 [Zugriff: 27.04.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta877/resources/finerenone-for-treating-chronic-kidney-disease-in-type-2-diabetes-pdf-82613678191045>.
15. Bayer. A Study to Learn How Well the Treatment Combination of Finerenone and Empagliflozin Works and How Safe it is Compared to Each Treatment Alone in Adult Participants With Long-term Kidney Disease (Chronic Kidney Disease) and Type 2 Diabetes (CONFIDENCE) [online]. 2023 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05254002>.
16. International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease; *Kidney International Supplements* [online]. 2012 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>.
17. International Society of Nephrology. KDIGO 2021; Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease; Supplement to *kidney International* [online]. 2021 [Zugriff: 18.04.2023]. URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2021-BP-GL.pdf>.
18. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD et al. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension* 2022; 79(12): 2685-2695. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744>.

19. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie [online]. 2019 [Zugriff: 18.04.2023]. URL:

https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-048_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis/oeffentlich/053-048I_Versorgung%20von%20Patienten%20mit%20nicht-dialysepflichtiger%20Niereninsuffizienz%20in%20der%20Hausarztpraxis_redakt_29-01-2021.pdf.

20. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Typ-2-Diabetes; Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage, Version 1 [online]. 2021 [Zugriff: 18.04.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Finerenon

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
finerenone OR BAY-94-8862

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
finerenone* OR BAY-94-8862 OR BAY94-8862 OR (BAY 94-8862)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
finerenone OR BAY-94-8862 OR BAY94-8862 OR BAY 94-8862

I Anhang B Ergänzende Darstellung der Studie FIGARO-DKD

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie FIGARO-DKD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FIGARO-DKD	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und CKD (Stadium 1–4 mit Albuminurie) ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR \geq 25 ml/min/1,73 m² und ▪ Albuminurie (UACR \geq 30–\leq 5000 mg/g) 	Finerenon + optimierte Standardtherapie (N = 3723) Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 3714) Davon relevante Teilpopulation ^c : Finerenon + optimierte Standardtherapie (n = 1359) Placebo + optimierte Standardtherapie (n = 1362)	Run-in: 4–16 Wochen ^d Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: ereignisgesteuerte Studie (Studienende nach mindestens 976 Ereignissen des primären Endpunkts) Nachbeobachtung: maximal bis 33 Tage nach Studienende	1019 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Litauen, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vietnam 09/2015–02/2021 Datenschnitt: 19.04.2021 ^{e, f}	primär: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie FIGARO-DKD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mussten entweder einen UACR ≥ 30 bis < 300 mg/g mit einer eGFR ≥ 25 bis ≤ 90 ml/min/1,73 m² oder ein UACR ≥ 300 bis ≤ 5000 mg/g mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² aufweisen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem UACR ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² wurde auf 10 % der Population mit einem UACR ≥ 30 – < 300 mg/g beschränkt. Ebenso wurde die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem UACR ≥ 30 bis < 300 mg/g ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung auf ca. 40 % der Population mit einem UACR ≥ 30 bis < 300 mg/g zum Zeitpunkt des Screenings beschränkt.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 definiert über eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>d. Ein Wechsel zwischen den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war während der Run-in- und Screening-Phase einmalig erlaubt. Die Run-in-Phase umfasst eine Optimierungsphase zum Erreichen der maximal tolerierten zugelassenen Dosis sowie eine anschließende Erhaltungsphase.</p> <p>e. Präspezifiziert war ein formaler Interim-Datenschnitt nach dem Auftreten von zwei Dritteln der benötigten Gesamtereignisse des primären Endpunkts.</p> <p>f. Das Datum der letzten Visite des letzten Patienten bzw. der letzten Patientin ist der 02.02.2021. Der finale Database-Lock erfolgte am 19.04.2021.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
FIGARO-DKD	Finerenon 10 mg ^a bzw. 20 mg ^b 1-mal täglich, oral ▪ + optimierte Standardtherapie	Placebo 1-mal täglich ^{a, b} , oral + optimierte Standardtherapie
Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosiserhöhung auf 20 mg pro Tag ab Visite 2 erlaubt, vorausgesetzt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kaliumwert von ≤ 4,8 mmol/l ▫ Abnahme der eGFR maximal 30 % gegenüber der letzten Messung ▪ Dosisreduktion bzw. Unterbrechung ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken erlaubt ▪ Unterbrechung der Studienmedikation bei einem Kaliumwert von > 5,5 mmol/l 		
Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemäß lokal anerkannten Leitlinien <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapie der kardiovaskulären Erkrankungen und der chronischen Nierenerkrankung ▫ Behandlung mit Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Betablockern ▫ Therapien zur glykämischen Kontrolle ▪ ACE-Hemmer und / oder ARB seit ≥ 4 Wochen vor Run-in Visite ▪ ACE-Hemmer oder ARB in maximal tolerierter und zugelassener Dosis seit ≥ 4 Wochen vor Screening^c ▪ Falls nötig, Kaliumersatz oder kaliumsenkende Wirkstoffe während Studie ▪ nicht kaliumsparende Diuretika und Antihypertensiva (wenn der Prüfarzt / die Prüffärztin den Blutdruck als unkontrolliert beurteilt) 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitor oder kaliumsparendes Diuretikum ≥ 4 Wochen vor Screening ▪ Dialyse bei akutem Nierenversagen ≤ 12 Wochen vor Run-in Visite ▪ vorhandenes Nieren-Allotransplantat oder geplante Nierentransplantation innerhalb von 12 Monaten nach Run-in Visite ▪ Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparaten^d ▪ potente CYP3A4-Inhibitoren oder-Induktoren ≥ 7 Tage vor Studienbeginn 		
a. Anfangsdosis für Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² zum Zeitpunkt des Screenings. Darreichungsform: 1 Tablette (10 mg Finerenon oder Placebo) b. Anfangsdosis für Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² zum Zeitpunkt des Screenings. Darreichungsform: 1 Tablette (20 mg Finerenon oder Placebo) c. Optimierung der Behandlung mit entweder einem ACE-Hemmer oder einem ARB während der Run-in-Phase. Die vor dem Screening zu erreichende maximal tolerierte zugelassene Dosis sollte nicht unter der minimalen zugelassenen Dosis liegen (Erhaltungsphase). Die Erhaltungsphase sollte vorzugsweise ohne Anpassung der Dosis, der Wahl des Wirkstoffs oder einer anderen blutdrucksenkenden oder blutzuckersenkenden Behandlung auskommen. d. zeitgleich oder innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung; außer Teilnahme an der Run-in und Screening Phase der Studie FIDELIO-DKD		
ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; CKD: chronische Nierenerkrankung; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; CYP: Cytochrom P450; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie FIGARO-DKD) sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a = 1359	N ^a = 1362
FIGARO-DKD		
Alter [Jahre], MW (SD)	69 (8)	70 (8)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	31 / 69
Abstammung, n (%)		
weiß	1013 (75)	992 (73)
schwarz oder afroamerikanisch	43 (3)	71 (5)
asiatisch	251 (19)	253 (19)
andere ^b	49 (4)	42 (3)
nicht berichtet	3 (< 1)	4 (< 1)
Region, n (%)		
Nordamerika	267 (20)	271 (20)
Lateinamerika	102 (8)	101 (7)
Europa	640 (47)	639 (47)
Asien	288 (21)	292 (21)
andere	62 (5)	59 (4)
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, n (%)		
ja	865 (64)	851 (62)
nein	494 (36)	511 (38)
Dauer des Bestehens des Typ 2 Diabetes [Jahre]		
MW (SD)	16,1 (9,4)	16,1 (9,2)
Median [Q1; Q3]	15,2 [9,2; 21,2]	15,2 [9,2; 21,3]
Serumkaliumwert zu Studienbeginn [mmol/l] n (%)		
≤ 4,8	1175 (87)	1197 (88)
> 4,8 bis ≤ 5,0	104 (8)	86 (6)
> 5,0	80 (6)	78 (6)
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn [mmHg], n (%)		
MW (SD)	134,4 (14,6)	134,5 (14,6)
Median [Q1; Q3]	134,0 [125,0; 144,7]	135,3 [125,3; 145,0]
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn [mmHg], n (%)		
MW (SD)	74,0 (9,9)	73,6 (9,7)
Median [Q1; Q3]	74,0 [67,0; 80,7]	73,7 [67,3; 80,3]
eGFR zum Zeitpunkt des Screenings [ml/min/1,73 m ²]		
MW (SD)	44,9 (9,3)	45,2 (9,2)
Median [Q1; Q3]	45,7 [37,3; 52,9]	46,1 [37,7; 53,0]

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie FIGARO-DKD) sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a = 1359	N ^a = 1362
eGFR zum Zeitpunkt des Screenings [ml/min/1,73 m ²], n (%)		
< 25 ml/min/1,73 m ²	0 (0)	1 (< 1)
25 bis < 45 ml/min/1,73 m ²	639 (47)	629 (46)
45 bis < 60 ml/min/1,73 m ²	720 (53)	731 (54)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	0 (0)	0 (0)
eGFR zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m ²]		
MW (SD)	46,2 (11,4)	46,4 (11,2)
Median [Q1; Q3]	46,0 [37,5; 54,0]	46,5 [38,4; 53,8]
eGFR zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m ²], n (%)		
< 25	14 (1)	12 (< 1)
25 bis < 45	618 (46)	600 (44)
45 bis < 60	575 (42)	614 (45)
≥ 60	152 (11)	135 (10)
UACR zu Baseline [mg/g]		
geom. MW (SD)	99,7 (2,3)	105,0 (2,2)
Median [Q1; Q3]	101,0 [55,0; 184,1]	107,8 [61,0; 180,9]
UACR zu Baseline [mg/g], n (%)		
normale Albuminurie (< 30 mg/g)	87 (6)	72 (5)
hohe Albuminurie (30 mg/g bis < 300 mg/g)	1178 (87)	1184 (87)
sehr hohe Albuminurie (≥ 300mg/g)	94 (7)	106 (8)
HbA1c zu Studienbeginn [%]		
MW (SD)	7,6 (1,3)	7,5 (1,2)
Median [Q1; Q3]	7,4 [6,6; 8,3]	7,3 [6,6; 8,1]
HbA1c zu Studienbeginn [%], n (%)		
≤ 8,5	1066 (78) ^c	1128 (83) ^c
> 8,5	290 (21)	231 (17)
Therapieabbruch, n (%)	455 (34) ^d	424 (31) ^d
Studienabbruch, n (%)	2 (< 1)	7 (< 1)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. Ureinwohner Amerikas, Alaskas, Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln und mehrere c. eigene Berechnung d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: unerwünschte Ereignisse (11 % vs. 9 %), Tod (8 % vs. 7 %), Einverständnis zurückgezogen (6 % vs. 7 %).</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; w: weiblich</p>		

Tabelle 9: Angaben zur medikamentösen Behandlung zur Baseline (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Wirkstoffkategorie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung n (%)	
	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 1359	N = 1362
Antidiabetische Behandlung		
jegliche antidiabetische Behandlung	k. A.	k. A.
Insulin und Analoga	738 (54,3)	715 (52,5)
DPP-4-Inhibitoren	377 (27,7)	383 (28,1)
GLP-1-RA	117 (8,6)	88 (6,5)
SGLT2-Inhibitoren	83 (6,1)	80 (5,9)
Biguanide	716 (52,7)	733 (53,8)
Sulfonylharnstoffe	397 (29,2)	357 (26,2)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	50 (3,7)	55 (4,0)
Meglitinide	48 (3,5)	54 (4,0)
Thiazolidinedione	61 (4,5)	65 (4,8)
Nicht antidiabetische Behandlung		
jegliche nicht antidiabetische Behandlung	k. A.	k. A.
ARB	802 (59,0)	816 (59,9)
ACE-Inhibitor	556 (40,9)	547 (40,2)
Betablocker	790 (58,1)	765 (56,2)
Diuretika	778 (57,2)	779 (57,2)
Statine	1051 (77,3)	1071 (78,6)
kaliumsupplementierende Wirkstoffe	58 (4,3)	54 (4,0)
kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)	12 (0,9)	11 (0,8)
ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; DPP: Dipeptidyl-Peptidase; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonist; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2		

Tabelle 10: Angaben zur Begleitbehandlung (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffkategorie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleitbehandlung n (%)	
	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 1359	N = 1362
Neu begonnene antidiabetische Behandlung^{a, b}		
jegliche antidiabetische Behandlung	884 (65,0)	875 (64,2)
Insulin und Analoga	616 (45,3)	585 (43,0)
DPP-4-Inhibitoren	247 (18,2)	235 (17,3)
GLP-1-RA	165 (12,1)	171 (12,6)
SGLT2-Inhibitoren	173 (12,7)	154 (11,3)
Biguanide	312 (23,0)	306 (22,5)
Sulfonylharnstoffe	189 (13,9)	176 (12,9)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	42 (3,1)	36 (2,6)
Meglitinide	48 (3,5)	54 (4,0)
Thiazolidinedione	45 (3,3)	50 (3,7)
Neu begonnene nicht antidiabetische Behandlung^{a, b}		
jegliche nicht antidiabetische Behandlung	1103 (81,2)	1114 (81,8)
ACE-Inhibitor	210 (15,5)	225 (16,5)
ARB	349 (25,7)	366 (26,9)
RAAS-Hemmer	513 (37,7)	547 (40,2)
Betablocker	395 (29,1)	407 (29,9)
Diuretika	538 (39,6)	576 (42,3)
Schleifendiuretika	374 (27,5)	408 (30,0)
Thiaziddiuretika	134 (9,9)	158 (11,6)
kaliumsupplementierende Wirkstoffe	98 (7,2)	123 (9,0)
kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)	98 (7,2)	56 (4,1)
Alphablocker	363 (26,7)	379 (27,8)
Kalziumkanalblocker	392 (28,8)	445 (32,7)
zentral wirkende Antihypertensiva	73 (5,4)	82 (6,0)
starke CYP3A4-Inhibitoren	80 (5,9)	70 (5,1)
moderate CYP3A4-Inhibitoren	216 (15,9)	192 (14,1)
schwache CYP3A4-Inhibitoren	509 (37,5)	534 (39,2)
nicht klassifizierte CYP3A4-Inhibitoren	74 (5,4)	65 (4,8)
Starke CYP3A4-Induktoren	19 (1,4)	20 (1,5)
moderate CYP3A4-Induktoren	103 (7,6)	108 (7,9)
schwache CYP3A4-Induktoren	111 (8,2)	114 (8,4)
nicht klassifizierte CYP3A4-Induktoren	66 (4,9)	52 (3,8)

Tabelle 10: Angaben zur Begleitbehandlung (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffkategorie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleitbehandlung n (%)	
	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 1359	N = 1362
orale Antikoagulanzen	163 (12,0)	161 (11,8)
Acetylsalicylsäure und deren Salze	225 (16,6)	243 (17,8)
Statine	393 (28,9)	413 (30,3)
erythropoetinstimulierende Wirkstoffe	30 (2,2)	22 (1,6)
NSAIDS (ohne Acetylsalicylsäure)	439 (32,3)	407 (29,9)
Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Blocker	2 (0,1)	1 (< 0,1)
kaliumsparende Diuretika	77 (5,7)	81 (5,9)
Thrombozytenaggregationshemmer (außer Heparin)	345 (25,4)	339 (24,9)
Trimethoprim und Derivate	57 (4,2)	45 (3,3)

a. einschließlich Therapiewechsel
 b. Bestimmte Wirkstoffe können in mehrere Wirkstoffklassen eingruppiert werden, sodass ggf. für eine Patientin bzw. einen Patienten derselbe Wirkstoff in mehreren Wirkstoffklassen gezählt wird.

ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; CYP: Cytochrom P450; DPP: Dipeptidyl-Peptidase; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonist; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSAIDS: Nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf (Studie FIGARO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
FIGARO-DKD		
Behandlungsdauer [Monate] ^a	N = 1357 ^b	N = 1356 ^b
Median [Min; Max]	36,3 [0,1; 60,2]	37,3 [0,03; 60,6]
Mittelwert (SD)	34,4 (15,5)	35,3 (15,0)
Beobachtungsdauer [Monate] ^c	N = 1359	N = 1362
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen ^d		
Median [Min; Max]	42,8 [0,9; 60,2]	43,0 [0,4; 60,6]
Mittelwert (SD)	40,6 (11,6)	40,7 (11,7)
<p>a. Die Behandlungsdauer umfasst auch den Zeitraum vorübergehender Therapieunterbrechungen und ist damit potenziell überschätzt.</p> <p>b. Da wenige Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation erhielten, ergibt sich eine abweichende Anzahl für die Behandlungsdauer.</p> <p>c. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.</p> <p>d. In die Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen gehen nur Ereignisse ein, die während oder bis zu 3 Tage nach einer vorübergehenden Therapieunterbrechung oder einem dauerhaften Therapieabbruch auftraten.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 12: Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FIGARO-DKD (Studienende 02.02.2021)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	1359	n. e. 167 (12,3)	1362	n. e. 159 (11,7)	1,05 [0,85; 1,31]; 0,648
Morbidität					
renale Morbidität mit eGFR Abnahme ≥ 57 % (kombinierter Endpunkt)	1359	n. e. 35 (2,6)	1362	n. e. 31 (2,3)	1,15 [0,71; 1,87]; 0,569
Nierenversagen ^{b, c}	1359	n. e. 24 (1,8)	1362	n. e. 24 (1,8)	0,96 [0,54; 1,70]; 0,887
anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m ² ^b	1359	n. e. 16 (1,2)	1362	n. e. 17 (1,2)	0,90 [0,45; 1,81]; 0,772
ESRD ^{b, d}	1359	n. e. 15 (1,1)	1362	n. e. 15 (1,1)	0,98 [0,48; 2,01]; 0,964
eGFR Abnahme ≥ 57 % ^b	1359	n. e. 21 (1,5)	1362	n. e. 19 (1,4)	1,11 [0,59; 2,07]; 0,746
renal bedingter Tod ^{b, e}	1359	n. e. 0 (0)	1362	n. e. 1 (< 0,1)	n. b. 0,296
<i>kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)^f (ergänzend dargestellt)</i>	1359	n. e. 195 (14,3)	1362	n. e. 228 (16,7)	0,84 [0,69; 1,02]; 0,072
<i>kardiovaskulärer Tod^b</i>	1359	n. e. 89 (6,5)	1362	n. e. 90 (6,6)	0,99 [0,74; 1,32]; 0,932
<i>nicht tödlicher Myokardinfarkt^b</i>	1359	n. e. 48 (3,5)	1362	n. e. 53 (3,9)	0,89 [0,60; 1,31]; 0,548
<i>nicht tödlicher Schlaganfall^b</i>	1359	n. e. 32 (2,4)	1362	n. e. 46 (3,4)	0,70 [0,44; 1,10]; 0,116
<i>schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)^b</i>	1359	n. e. 58 (4,3)	1362	n. e. 72 (5,3)	0,79 [0,56; 1,12]; 0,187

Tabelle 12: Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte; p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren)</p> <p>b. Die Darstellung der Einzelkomponenten umfasst nicht die qualifizierenden Ereignisse, sondern alle Ereignisse, die während des Studienverlaufs aufgetreten sind.</p> <p>c. Nierenversagen war definiert als Auftreten von ESRD oder eine eGFR < 15 ml/min/1,73 m², bestätigt durch eine zweite Messung ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung.</p> <p>d. Eine ESRD war gemäß Modul 4A (abweichende Definition in den Studienunterlagen) definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nierentransplantation ▫ Peritoneal- oder Hämodialyse, die für mindestens 30 Tage erforderlich ist und für die nicht erkennbar ist, dass die Behandlung nach 90 Tagen beendet werden kann. ▫ Akute Nierenschädigungen, die zur Dialyse oder zum Tod führen und während einer Dialysebehandlung auftreten. ▫ Nierenersatztherapie, die aufgrund von symptomatischer Urämie (eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² für mindestens 30 Tage) oder asymptomatischer Urämie (eGFR von < 8 ml/min/1,73 m²) indiziert, aber nicht verfügbar oder zugänglich ist, abgelehnt oder als aussichtslos betrachtet wird; die ESRD wird dann auch ohne Einleitung einer Nierenersatztherapie diagnostiziert. <p>e. Ein Todesfall wurde als renal bedingt klassifiziert, wenn der Patient oder die Patientin verstirbt und er oder sie eine klinisch indizierte Nierenersatztherapie nicht erhalten hat und es keine andere wahrscheinliche Todesursache gibt.</p> <p>f. Der in der Studie erhobene Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung umfasst neben der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz auch weitere Ereignisse (z. B. Hospitalisierung aufgrund von Vorhofflimmern) und bildet schwere kardiovaskuläre Ereignisse damit umfassender ab. Auswertungen für die kardiovaskuläre Hospitalisierung legt der pU für die interessierende Teilpopulation jedoch weder als eigenen Endpunkt, noch als Komponente eines kombinierten Endpunkts vor.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b [95 %-KI]	
FIGARO-DKD (Studienende 02.02.2021)							
Morbidity							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^c	1245	73,78 (15,96)	-0,58 [-1,42; 0,26]	123 4	72,92 (17,07)	-0,42 [-1,29; 0,46]	-0,16 [-1,18; 0,86]; 0,758
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KDQOL-36 ^d							
PCS	1237	41,35 (10,22)	-1,30 [-1,79; -0,80]	122 3	41,60 (10,30)	-1,39 [-1,89; -0,90]	0,10 [-0,49; 0,68]; 0,748
MCS	1237	52,18 (9,39)	-0,98 [-1,51; -0,45]	122 3	51,83 (9,59)	-1,50 [-2,03; -0,98]	0,53 [-0,10; 1,15]; 0,100
Krankheitslast der Nieren- erkrankung	1247	77,96 (24,02)	-0,68 [-1,92; 0,56]	123 6	77,20 (24,07)	-0,30 [-1,52; 0,91]	-0,37 [-1,81; 1,07]; 0,613
Symptome und Probleme der Nierenerkran- kung	1248	82,88 (14,36)	-1,54 [-2,20; -0,88]	123 8	83,24 (13,95)	-1,68 [-2,36; -1,00]	0,14 [-0,65; 0,93]; 0,722
Auswirkungen der Nieren- erkrankung auf das tägliche Leben	1246	87,79 (15,15)	-0,92 [-1,69; -0,15]	123 6	87,48 (14,87)	-0,74 [-1,49; 0,00]	-0,18 [-1,07; 0,71]; 0,694

Tabelle 13: Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b [95 %-KI]	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite: PCS 13 bis 69 Punkte; MCS 10 bis 70 Punkte; Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung sowie Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben jeweils 0 bis 100 Punkte).</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>							

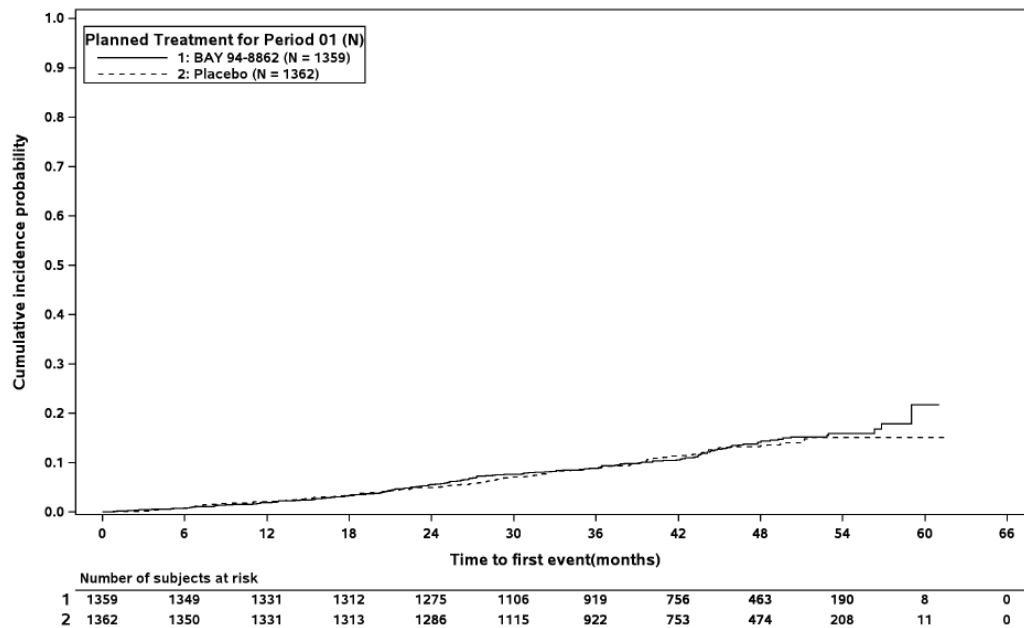
Tabelle 14: Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
FIGARO-DKD (Studienende 02.02.2021)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^{b, c}	1357	1186 (87,4)	1356	1183 (87,2)	–
SUEs (ergänzend dargestellt) ^{b, c}	1357	484 (35,7)	1356	500 (36,9)	0,97 [0,88; 1,07]; 0,514
Abbruch wegen UEs (ergänzend dargestellt) ^b	1357	122 (9,0)	1356	89 (6,6)	1,37 [1,05; 1,78]; 0,019
Hyperkaliämie (PT, SUE) (ergänzend dargestellt) ^b	1357	14 (1,0)	1356	2 (0,1)	7,00 [1,59; 30,72]; 0,010
<p>a. berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte</p> <p>b. Es liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten vor. In die Auswertungen gehen nur Ereignisse ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zu 3 Tage nach einer vorübergehenden Therapieunterbrechung oder einem dauerhaften Therapieabbruch aufgetreten sind. Dies ist in der vorliegenden Datensituation ein relevantes Problem, da in der Gesamtpopulation der Studie FIGARO-DKD ein Anteil von 50,3 % im Interventionsarm und 47,4 % im Vergleichsarm vorübergehend die Therapie unterbrach (keine Angaben für die relevante Teilpopulation). Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation vorzeitig abbrechen (31–34 %, siehe Tabelle 8), nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in den Auswertungen berücksichtigt.</p> <p>c. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 15: ergänzend dargestellte Ergebnisse Studie FIGARO-DKD (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

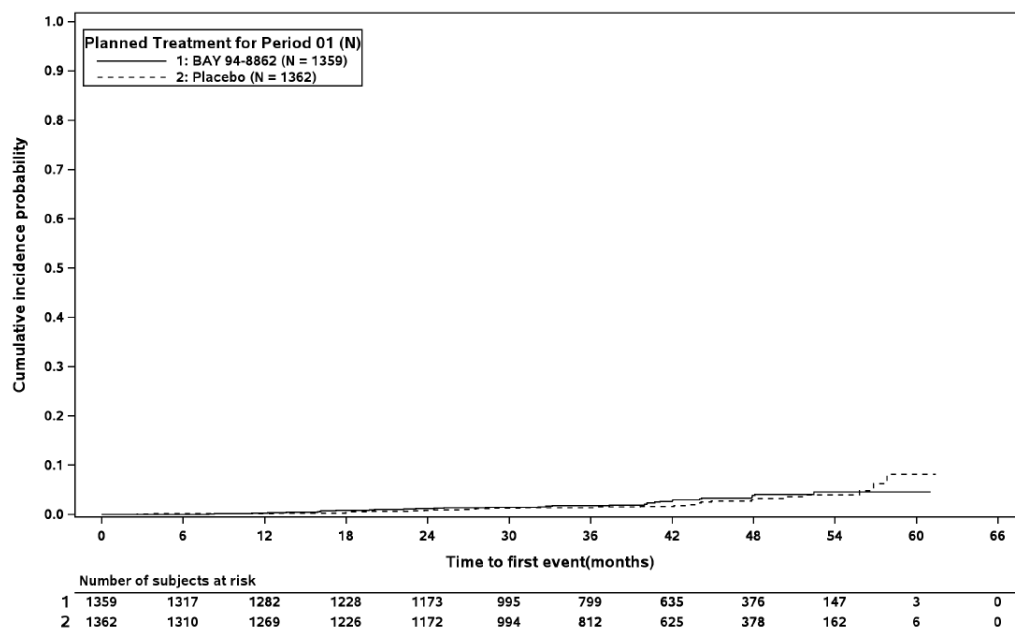
Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FIGARO-DKD (Studienende 02.02.2021)					
Morbidität					
<i>Renale Morbidität mit eGFR Abnahme ≥ 40 % (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)^{b, c}</i>	1359	<i>n. e.</i> 133 (9,8)	1362	<i>n. e.</i> 114 (8,4)	1,18 [0,92; 1,51]; 0,200
<i>Bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzend dargestellt)^d</i>	1359	<i>n. e.</i> 104 (7,7)	1362	<i>n. e.</i> 81 (5,9)	1,30 [0,97; 1,75]; 0,074
<i>Gesamthospitalisierung (ergänzend dargestellt)</i>	1359	43,2 [39,4; 49,1] 670 (49,3)	1362	41,2 [37,5; 45,7] 687 (50,4)	0,97 [0,87; 1,07]; 0,521
<p>a. HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte; p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren)</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 40 % gegenüber der Baseline, wobei die Abnahme mindestens 4 Wochen andauern muss und renal bedingtem Tod.</p> <p>c. Daten für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 40 % gegenüber der Baseline liegen nicht vor. Für Ergebnisse zu den Einzelkomponenten Nierenversagen und renal bedingter Tod siehe renale Morbidität mit eGFR Abnahme ≥ 57 % (Tabelle 12).</p> <p>d. Abnahme der eGFR um ≥ 25 % auf < 30 ml/min/1,73 m² oder auf < 15 ml/min/1,73 m² gegenüber Baseline, die in einer zweiten Messung, ≥ 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Kaplan-Meier-Kurven (FIGARO-DKD)



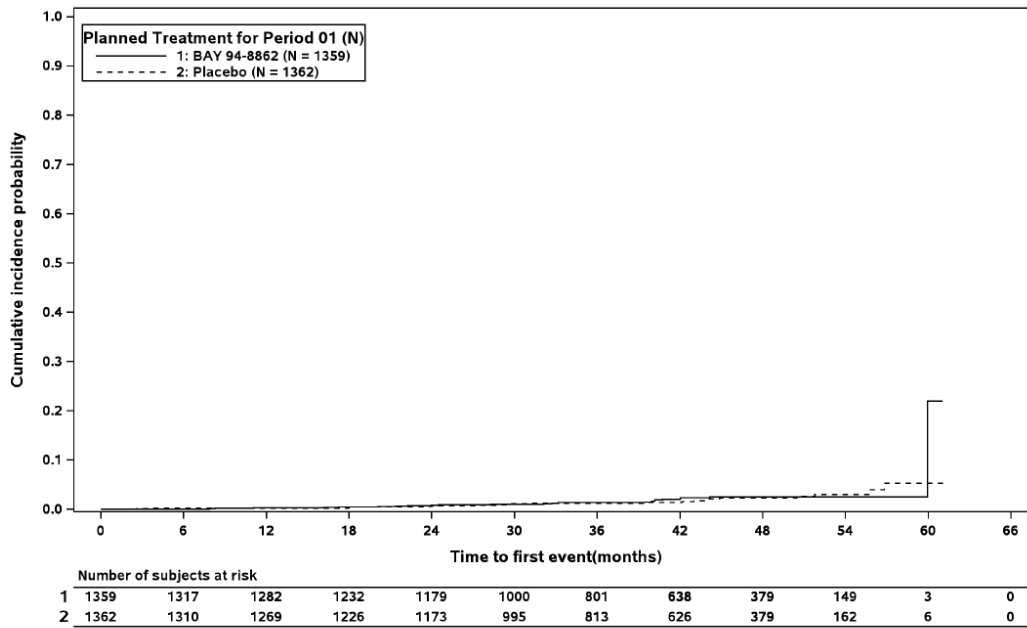
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



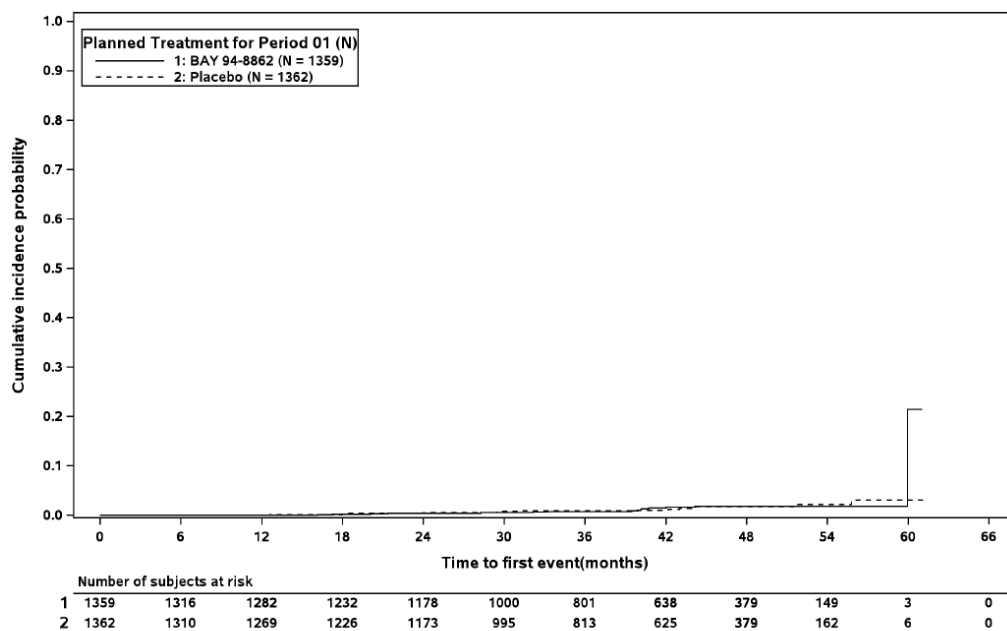
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt renale Morbidität mit eGFR Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



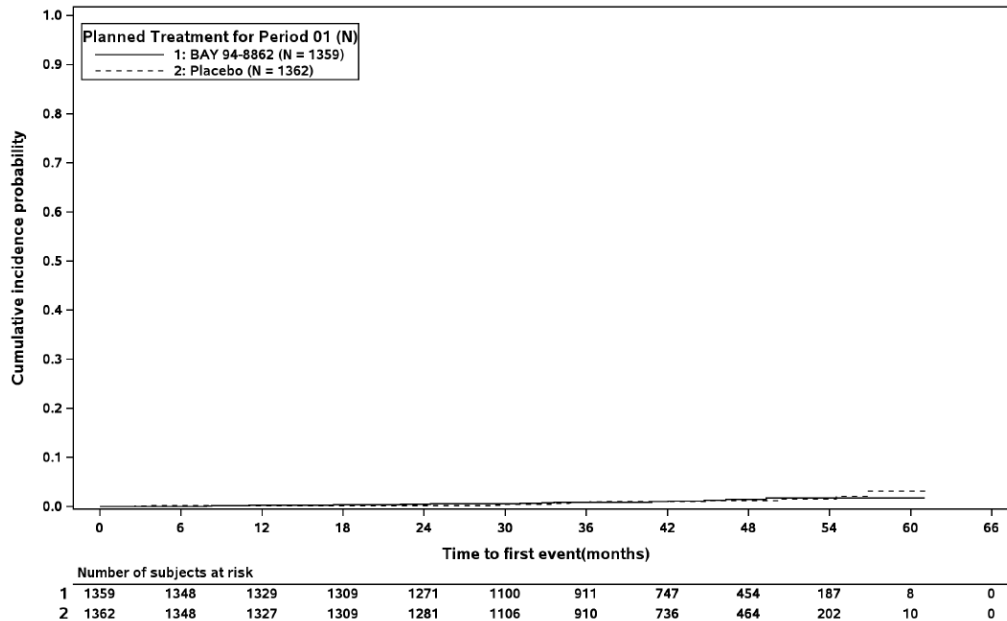
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



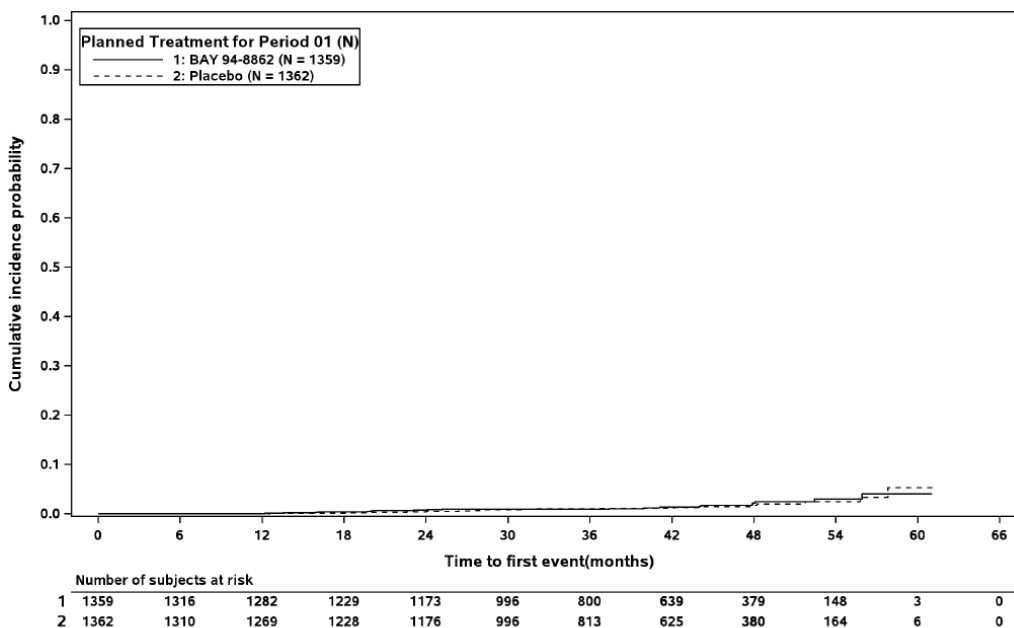
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m² – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



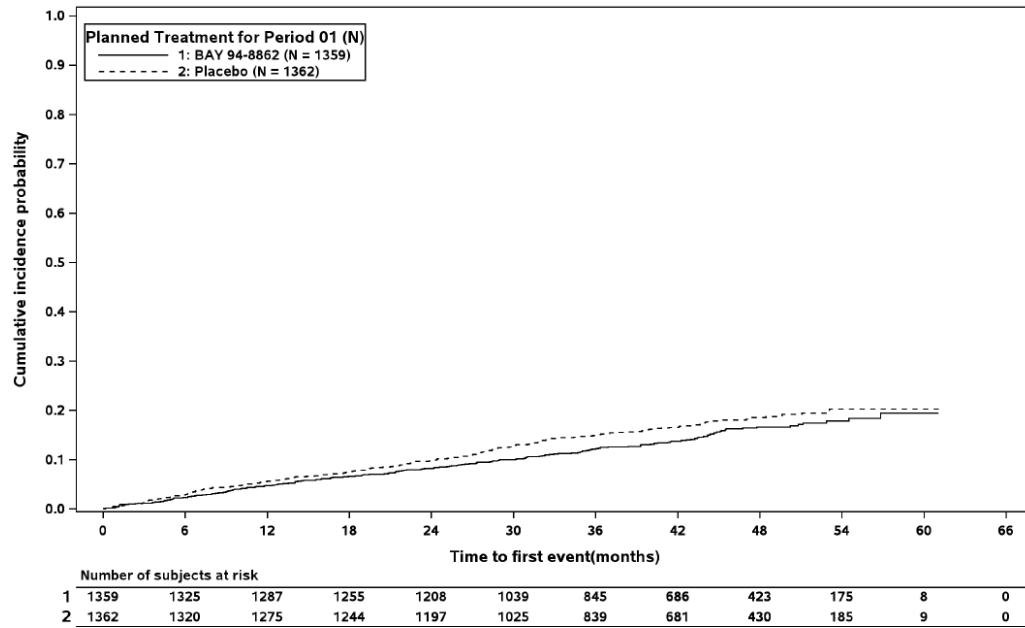
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente ESRD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



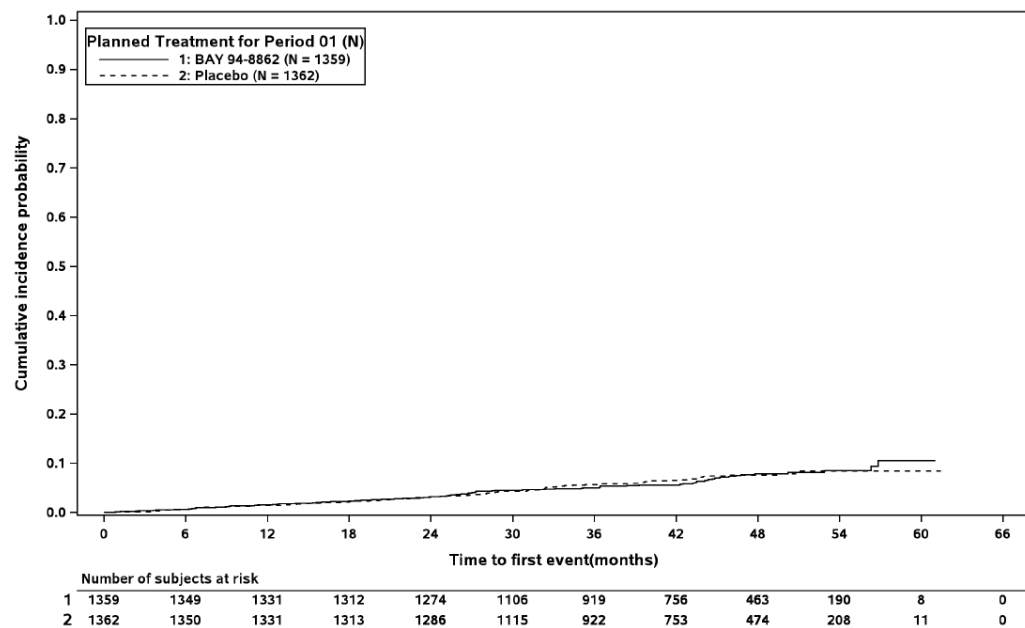
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



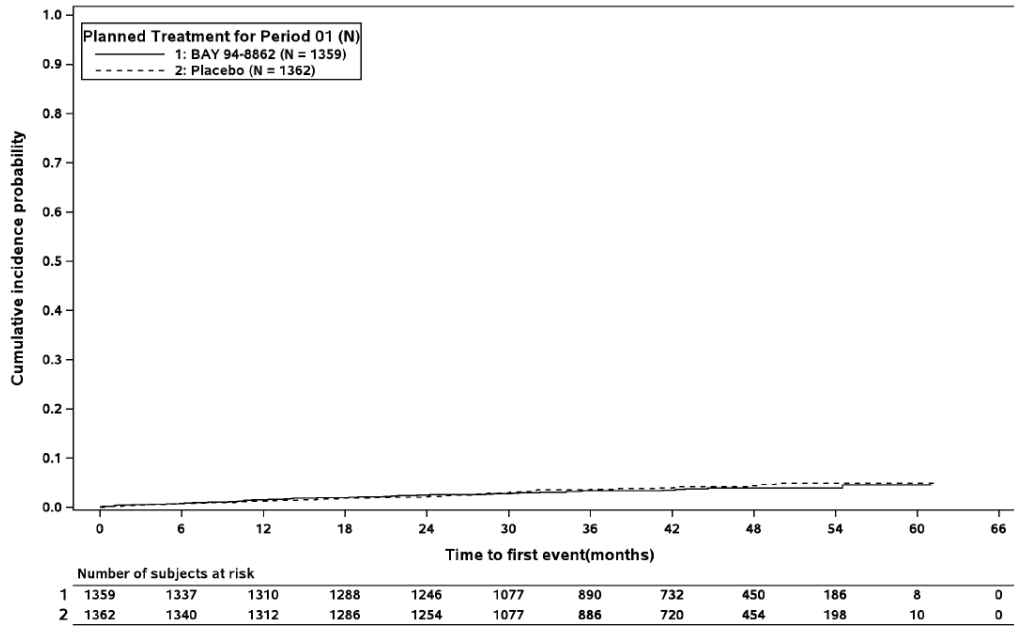
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



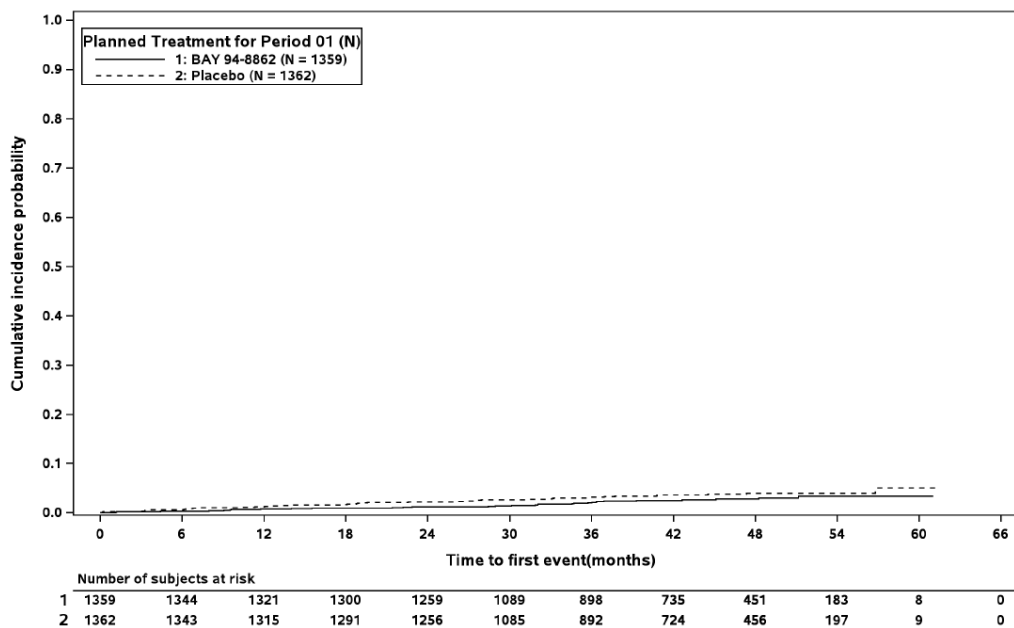
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



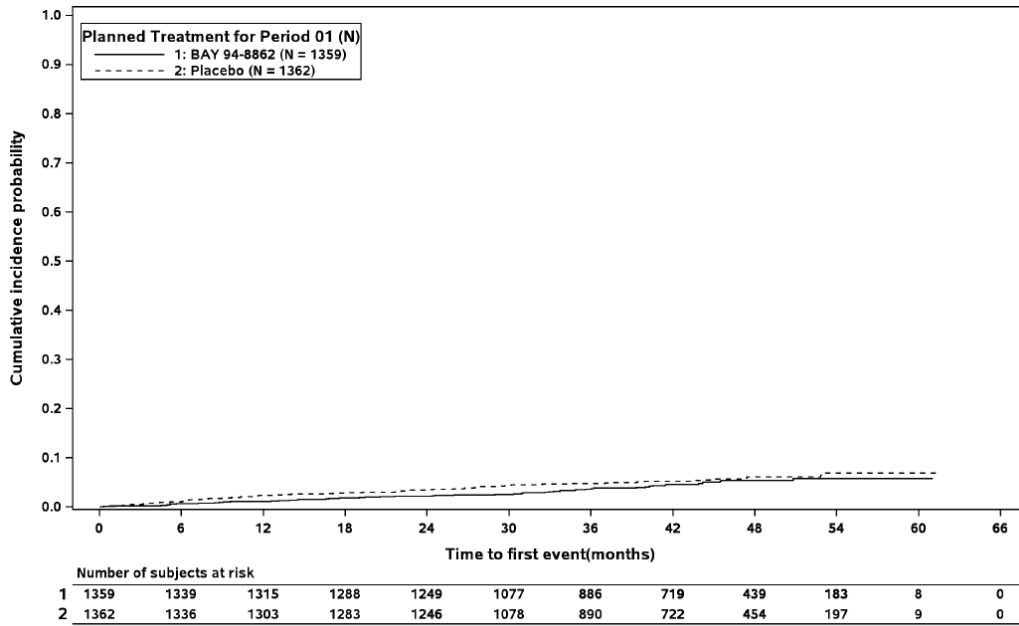
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



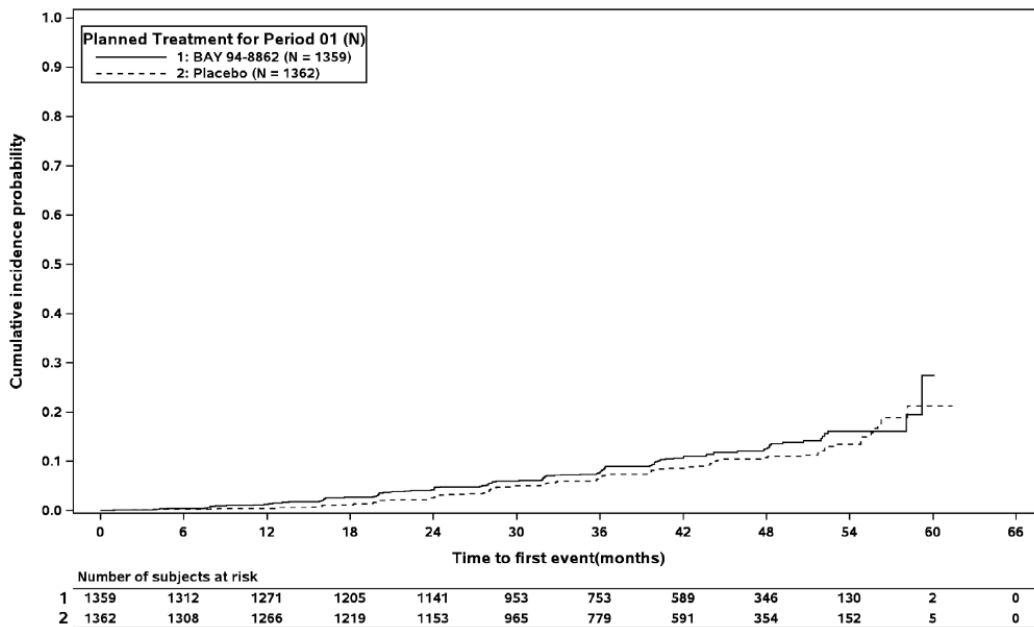
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



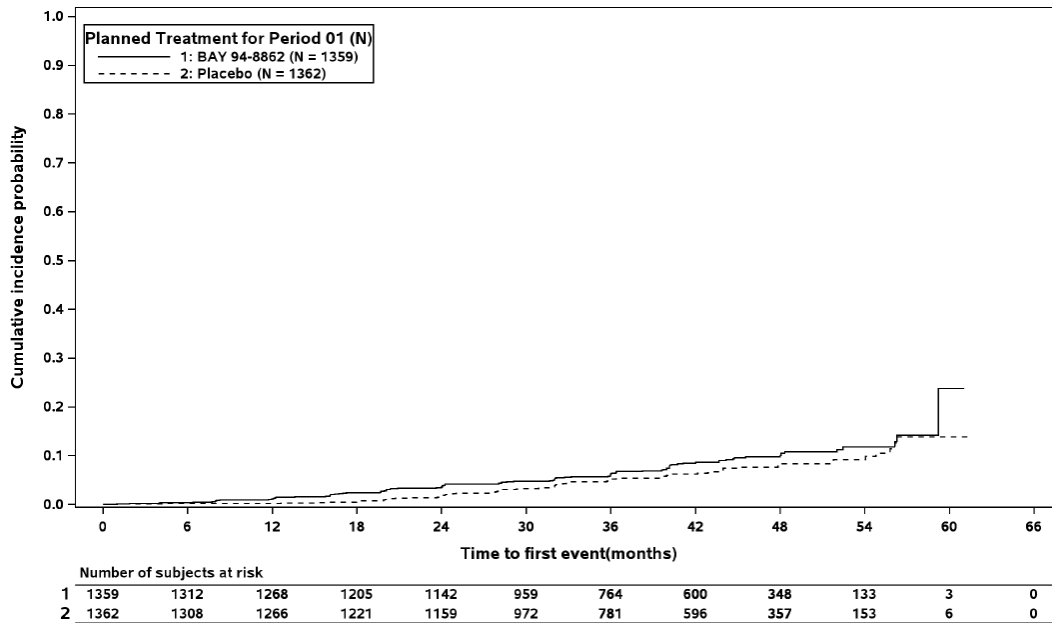
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



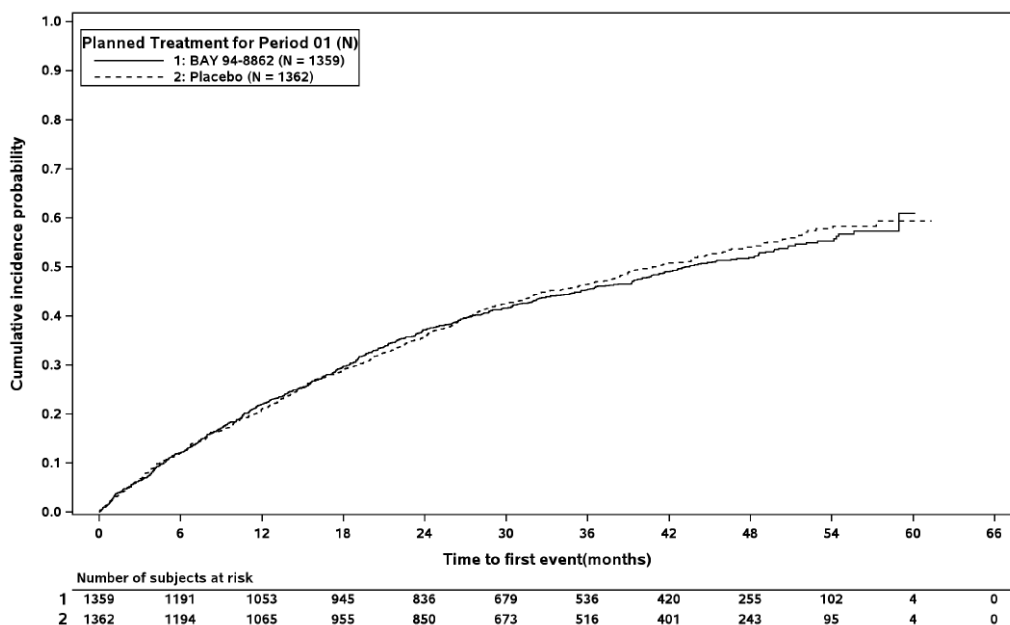
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR Abnahme $\geq 40\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIGARO-DKD

I Anhang C Ergänzende Darstellung der Studie FIDELIO-DKD

Tabelle 16: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie FIDELIO-DKD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FIDELIO-DKD	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und CKD (Stadium 2–4 mit Albuminurie) ^b : <ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR ≥ 25–≤ 75 ml/min/1,73 m² und ▪ Albuminurie (UACR ≥ 30–≤ 5000 mg/g) 	Finerenon + optimierte Standardtherapie (N = 2866) Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 2868) davon relevante Teilpopulation ^c : Finerenon + optimierte Standardtherapie (n = 2622) Placebo + optimierte Standardtherapie (n = 2620)	Run-in: 4–16 Wochen ^d Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: ereignisgesteuerte Studie (Studienende nach mindestens 1068 Ereignissen des primären Endpunkts) Nachbeobachtung: maximal bis 33 Tage nach Studienende	1024 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Litauen, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Philippinen, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vietnam 09/2015–04/2020 Datenschnitt: 29.07.2020 ^{f, g}	primär: kombinierter Endpunkt aus Nierenversagen ^e , anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 40 %, oder renalem Tod sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 16: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie FIDELIO-DKD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mussten entweder einen UACR ≥ 30–300 mg/g mit einer eGFR ≥ 25 – < 60 ml/min/1,73 m² und eine diabetische Retinopathie oder einen UACR ≥ 300 – ≤ 5000 mg/g mit einer eGFR ≥ 25–< 75 ml/min/1,73 m² aufweisen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer diabetischen Retinopathie wurde auf 10 % der Gesamtpopulation beschränkt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem UACR ≥ 300 – ≤ 5000 mg/g und einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² wurde auf 10 % der Population mit einem UACR ≥ 300 – ≤ 5000 mg/g beschränkt.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 definiert über eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>d. Ein Wechsel zwischen den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war während der Run-in- und Screening-Phase einmalig erlaubt. Die Run-in-Phase umfasst eine Optimierungsphase zum Erreichen der maximal tolerierten zugelassenen Dosis sowie eine anschließende Erhaltungsphase.</p> <p>e. definiert als bestätigt anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder ESRD (Bedarf einer chronischen Dialyse-Behandlung > 90 Tage oder einer Nierentransplantation)</p> <p>f. Präspezifiziert war ein formaler Interim-Datenschnitt nach dem Auftreten von zwei Dritteln der benötigten Gesamtereignisse des primären Endpunkts.</p> <p>g. Das Datum der letzten Visite des letzten Patienten bzw. der letzten Patientin ist der 14.04.2020. Der finale Database-Lock erfolgte am 29.07.2020.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UACR: Urin Albumin-Kreatinin-Quotient; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 17: Charakterisierung der Intervention (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
FIDELIO-DKD	Finerenon 10 mg ^a bzw. 20 mg ^b 1-mal täglich, oral + optimierte Standardtherapie	Placebo 1-mal täglich ^{a, b} , oral + optimierte Standardtherapie
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosiserhöhung auf 20 mg pro Tag ab Visite 2 erlaubt, vorausgesetzt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kaliumwert von ≤ 4,8 mmol/l ▫ Abnahme der eGFR maximal 30 % gegenüber der letzten Messung ▪ Dosisreduktion bzw. Unterbrechung ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken erlaubt ▪ Unterbrechung der Studienmedikation bei einem Kaliumwert von > 5,5 mmol/l 		
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemäß lokal anerkannter Leitlinien <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapie der kardiovaskulären Erkrankungen und der chronischen Nierenerkrankung ▫ Behandlung mit Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Betablockern ▫ Therapien zur glykämischen Kontrolle ▪ ACE-Hemmer und / oder ARB seit ≥ 4 Wochen vor Run-in Visite ▪ ACE-Hemmer oder ARB in maximal tolerierter und zugelassener Dosis seit ≥ 4 Wochen vor Screening^c ▪ Falls nötig, Kaliumersatz oder kaliumsenkende Wirkstoffe während Studie ▪ nicht kaliumsparende Diuretika und Antihypertensiva (wenn der Prüfarzt / die Prüfarztin den Blutdruck als unkontrolliert beurteilt) 		
<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitor oder kaliumsparendes Diuretikum ≥ 4 Wochen vor Screening ▪ Dialyse bei akutem Nierenversagen ≤ 12 Wochen vor Run-in Visite ▪ vorhandenes Nieren-Allotransplantat oder geplante Nierentransplantation innerhalb von 12 Monaten nach Run-in Visite ▪ Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparaten^d ▪ potente CYP3A4-Inhibitoren oder-Induktoren ≥ 7 Tage vor Studienbeginn 		
<p>a. Anfangsdosis für Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings. Darreichungsform: 1 Tablette (10 mg Finerenon oder Placebo)</p> <p>b. Anfangsdosis für Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings. Darreichungsform: 1 Tablette (20 mg Finerenon oder Placebo)</p> <p>c. Optimierung der Behandlung mit entweder einem ACE-Hemmer oder einem ARB während der Run-in-Phase. Die vor dem Screening zu erreichende maximal tolerierte zugelassene Dosis sollte nicht unter der minimalen zugelassenen Dosis liegen (Erhaltungsphase). Die Erhaltungsphase sollte vorzugsweise ohne Anpassung der Dosis, der Wahl des Wirkstoffs oder einer anderen blutdrucksenkenden oder blutzuckersenkenden Behandlung auskommen.</p> <p>d. zeitgleich oder innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung; außer Teilnahme an der Run-in und Screening Phase der Studie FIGARO-DKD</p> <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; CKD: chronische Nierenerkrankung; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; CYP: Cytochrom P450; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a = 2622	N ^a = 2620
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (9)	66 (9)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	28 / 72
Abstammung, n (%)		
weiß	1637 (62)	1663 (64)
schwarz oder afroamerikanisch	130 (5)	115 (4)
asiatisch	678 (26)	679 (26)
andere ^b	168 (6)	154 (6)
nicht berichtet	9 (< 1)	9 (< 1)
Region, n (%)		
Nordamerika	425 (16)	437 (17)
Lateinamerika	274 (11)	274 (11)
Europa	1078 (41)	1064 (41)
Asien	751 (29)	748 (29)
andere	94 (4)	97 (4)
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, n (%)		
ja	1215 (46)	1213 (46)
nein	1407 (54)	1407 (54)
Dauer des Bestehens des Typ 2 Diabetes [Jahre]		
MW (SD)	16,7 (8,8)	16,6 (8,8)
Median [Q1; Q3]	16,1 [10,2; 21,3]	16,2 [10,2; 21,6]
Serumkaliumwert zu Studienbeginn [mmol/L] n (%)		
≤ 4,8	2257 (86)	2254 (86)
> 4,8 bis ≤ 5,0	178 (7)	181 (7)
> 5,0	186 (7)	184 (7)
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn [mmHg], n (%)		
MW (SD)	138,1 (14,4)	137,9 (14,5)
Median [Q1; Q3]	138,3 [128,7; 147,7]	138,3 [128,3; 148,3]
Diastolischer Blutdruck zu Studienbeginn [mmHg], n (%)		
MW (SD)	75,7 (9,7)	75,7 (9,7)
Median [Q1; Q3]	76,0 [69,3; 82,0]	76,3 [69,7; 82,3]
eGFR zum Zeitpunkt des Screenings [mL/min/1,73 m ²]		
MW (SD)	42,2 (9,6)	42,3 (9,5)
Median [Q1; Q3]	42,3 [34,3; 50,2]	42,0 [34,4; 50,2]

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a = 2622	N ^a = 2620
eGFR zum Zeitpunkt des Screenings [ml/min/1,73 m ²], n (%)		
< 25 ml/min/1,73 m ²	0 (0)	1 (< 1)
25 bis < 45 ml/min/1,73 m ²	1558 (59)	1546 (59)
45 bis < 60 ml/min/1,73 m ²	1062 (41)	1071 (41)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	0 (0)	1 (< 1)
eGFR zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m ²]		
MW (SD)	42,7 (11,2)	42,6 (11,2)
Median [Q1; Q3]	41,7 [33,9; 50,3]	41,7 [33,9; 50,1]
eGFR zu Studienbeginn [ml/min/1,73 m ²], n (%)		
< 25	66 (3)	69 (3)
25 bis < 45	1472 (56)	1500 (57)
45 bis < 60	915 (35)	871 (33)
≥ 60	168 (6)	179 (7)
UACR zu Baseline [mg/g]		
geom. MW (SD)	797,7 (2,7)	814,7 (2,7)
Median [Q1; Q3]	840,3 [438,6; 1643,2]	878,1 [448,5; 1689,3]
UACR zu Baseline [mg/g], n (%)		
normale Albuminurie (< 30 mg/g)	11 (< 1)	12 (< 1)
hohe Albuminurie (30 mg/g bis < 300 mg/g)	331 (13)	323 (12)
sehr hohe Albuminurie (≥ 300mg/g)	2278 (87)	2284 (87)
HbA1c zu Studienbeginn [%]		
MW (SD)	7,7 (1,3)	7,7 (1,4)
Median [Q1; Q3]	7,5 [6,7; 8,4]	7,4 [6,7; 8,5]
HbA1c zu Studienbeginn [%], n (%)		
≤ 8,5	2009 (77) ^c	2000 (76) ^c
> 8,5	606 (23)	616 (24)
Therapieabbruch, n (%)	775 (30) ^d	749 (29) ^d
Studienabbruch, n (%)	9 (< 1)	8 (< 1)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. Ureinwohner Amerikas, Alaskas, Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln und mehrere c. eigene Berechnung d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: unerwünschte Ereignisse (11 % vs. 11 %), Tod (5 % vs. 6 %), Einverständnis zurückgezogen (6 % vs. 6 %).</p>		

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
Charakteristikum		
Kategorie	N^a = 2622	N^a = 2620
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; w: weiblich		

Tabelle 19: Angaben zur medikamentösen Behandlung zur Baseline (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Wirkstoffkategorie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung n (%)	
	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 2622	N = 2620
Antidiabetische Behandlung		
jegliche antidiabetische Behandlung	k. A.	k. A.
Insulin und Analoga	1710 (65,2)	1664 (63,5)
DPP-4-Inhibitoren	718 (27,4)	709 (27,1)
GLP-1-RA	170 (6,5)	186 (7,1)
SGLT2-Inhibitoren	103 (3,9)	117 (4,5)
Biguanide	1107 (42,2)	1071 (40,9)
Sulfonylharnstoffe	599 (22,8)	619 (23,6)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	150 (5,7)	152 (5,8)
Meglitinide	158 (6,0)	149 (5,7)
Thiazolidinedione	112 (4,3)	97 (3,7)
Nicht antidiabetische Behandlung		
jegliche nicht antidiabetische Behandlung	k. A.	k. A.
ARB	1754 (66,9)	1717 (65,5)
ACE-Inhibitor	864 (33,0)	900 (34,4)
Betablocker	1365 (52,1)	1399 (53,4)
Diuretika	1474 (56,2)	1521 (58,1)
Statine	1962 (74,8)	1956 (74,7)
kaliumsupplementierende Wirkstoffe	82 (3,1)	78 (3,0)
kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)	69 (2,6)	66 (2,5)
ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; DPP: Dipeptidyl-Peptidase; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonist; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2		

Tabelle 20: Angaben zur Begleitbehandlung (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffkategorie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleitbehandlung n (%)	
	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 2622	N = 2620
Neu begonnene antidiabetische Behandlung^{a, b}		
jegliche antidiabetische Behandlung	1669 (63,7)	1708 (65,2)
Insulin und Analoga	1247 (47,6)	1290 (49,2)
DPP-4-Inhibitoren	442 (16,9)	450 (17,2)
GLP-1-RA	239 (9,1)	241 (9,2)
SGLT2-Inhibitoren	161 (6,1)	189 (7,2)
Biguanide	460 (17,5)	443 (16,9)
Sulfonylharnstoffe	272 (10,4)	311 (11,9)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	111 (4,2)	106 (4,0)
Meglitinide	119 (4,5)	138 (5,3)
Thiazolidinedione	76 (2,9)	77 (2,9)
Neu begonnene nicht antidiabetische Behandlung^{a, b}		
jegliche nicht antidiabetische Behandlung	2157 (82,3)	2176 (83,1)
ACE-Inhibitor	396 (15,1)	404 (15,4)
ARB	699 (26,7)	771 (29,4)
RAAS-Hemmer	1012 (38,6)	1049 (40,0)
Betablocker	715 (27,3)	800 (30,5)
Diuretika	1145 (43,7)	1209 (46,1)
Schleifendiuretika	883 (33,7)	934 (35,6)
Thiazididiuretika	269 (10,3)	296 (11,3)
kaliumsupplementierende Wirkstoffe	180 (6,9)	233 (8,9)
kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)	293 (11,2)	181 (6,9)
Alphablocker	751 (28,6)	821 (31,3)
Kalziumkanalblocker	939 (35,8)	1110 (42,4)
zentral wirkende Antihypertensiva	186 (7,1)	240 (9,2)
starke CYP3A4-Inhibitoren	151 (5,8)	138 (5,3)
moderate CYP3A4-Inhibitoren	335 (12,8)	346 (13,2)
schwache CYP3A4-Inhibitoren	1069 (40,8)	1129 (43,1)
nicht klassifizierte CYP3A4-Inhibitoren	117 (4,5)	130 (5,0)
Starke CYP3A4-Induktoren	32 (1,2)	31 (1,2)
moderate CYP3A4-Induktoren	163 (6,2)	196 (7,5)
schwache CYP3A4-Induktoren	183 (7,0)	198 (7,6)

Tabelle 20: Angaben zur Begleitbehandlung (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Wirkstoffkategorie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleitbehandlung n (%)	
	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 2622	N = 2620
nicht klassifizierte CYP3A4-Induktoren	124 (4,7)	115 (4,4)
orale Antikoagulanzen	201 (7,7)	209 (8,0)
Acetylsalicylsäure und deren Salze	413 (15,8)	443 (16,9)
Statine	775 (29,6)	797 (30,4)
erythropoetinstimulierende Wirkstoffe	175 (6,7)	203 (7,7)
NSAIDs (ohne Acetylsalicylsäure)	676 (25,8)	701 (26,8)
Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Blocker	6 (0,2)	11 (0,4)
kaliumsparende Diuretika	125 (4,8)	155 (5,9)
Thrombozytenaggregationshemmer (außer Heparin)	623 (23,8)	637 (24,3)
Trimethoprim und Derivate	69 (2,6)	78 (3,0)

a. einschließlich Therapiewechsel
 b. Bestimmte Wirkstoffe können in mehrere Wirkstoffklassen eingruppiert werden, sodass ggf. für eine Patientin bzw. einen Patienten derselbe Wirkstoff in mehreren Wirkstoffklassen gezählt wird.

ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; CYP: Cytochrom P450; DPP: Dipeptidyl-Peptidase; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonist; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSAIDs: Nicht steroidale entzündungshemmende Medikamente; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2

Tabelle 21: Angaben zum Studienverlauf (Studie FIDELIO-DKD) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Finerenon + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
FIDELIO-DKD		
Behandlungsdauer [Monate] ^a	N = 2617 ^b	N = 2610 ^b
Median [Min; Max]	26,1 (0,03; 51,5)	26,5 (0,1; 51,5)
Mittelwert (SD)	26,5 (12,3)	26,9 (12,1)
Beobachtungsdauer [Monate] ^c	N = 2622	N = 2620
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen ^d		
Median [Min; Max]	31,2 (0,03; 51,5)	31,3 (0,03; 51,5)
Mittelwert (SD)	31,6 (9,9)	31,5 (10,0)
<p>a. Die Behandlungsdauer umfasst auch den Zeitraum vorübergehender Therapieunterbrechungen und ist damit potenziell überschätzt.</p> <p>b. Da wenige Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation erhielten, ergibt sich eine abweichende Anzahl für die Behandlungsdauer.</p> <p>c. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.</p> <p>d. In die Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen gehen nur Ereignisse ein, die während oder bis zu 3 Tage nach einer vorübergehenden Therapieunterbrechung oder einem dauerhaften Therapieabbruch auftraten.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 22: Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FIDELIO-DKD (Studienende 14.04.2020)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	2622	n. e. 202 (7,7)	2620	n. e. 230 (8,8)	0,87 [0,72; 1,05]; 0,157
Morbidität					
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	2622	n. e. 245 (9,3)	2620	n. e. 310 (11,8)	0,78 [0,66; 0,92]; 0,004
Nierenversagen ^{b, c}	2622	n. e. 206 (7,9)	2620	n. e. 227 (8,7)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,228
anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m ² ^b	2622	n. e. 166 (6,3)	2620	n. e. 193 (7,4)	0,84 [0,69; 1,04]; 0,108
ESRD ^{b, d}	2622	n. e. 118 (4,5)	2620	n. e. 134 (5,1)	0,88 [0,69; 1,13]; 0,316
eGFR Abnahme ≥ 57 % ^b	2622	n. e. 161 (6,1)	2620	n. e. 229 (8,7)	0,70 [0,57; 0,85]; < 0,001
renal bedingter Tod ^{b, e}	2622	n. e. 2 (<0,1)	2620	n. e. 2 (<0,1)	1,02 [0,14; 7,24]; 0,985
<i>kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)^f (ergänzend dargestellt)</i>	2622	n. e. 333 (12,7)	2620	n. e. 387 (14,8)	0,84 [0,73; 0,97]; 0,020
<i>kardiovaskulärer Tod^b</i>	2622	n. e. 115 (4,4)	2620	n. e. 138 (5,3)	0,83 [0,65; 1,06]; 0,140
<i>nicht tödlicher Myokardinfarkt^b</i>	2622	n. e. 62 (2,4)	2620	n. e. 78 (3,0)	0,78 [0,56; 1,09]; 0,146
<i>nicht tödlicher Schlaganfall^b</i>	2622	n. e. 82 (3,1)	2620	n. e. 76 (2,9)	1,06 [0,78; 1,45]; 0,700

Tabelle 22: Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)^b</i>	2622	<i>n. e.</i> 130 (5,0)	2620	<i>n. e.</i> 149 (5,7)	0,87 [0,69; 1,10]; 0,242

a. HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings; p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren)

b. Die Darstellung der Einzelkomponenten umfasst nicht die qualifizierenden Ereignisse, sondern alle Ereignisse, die während des Studienverlaufs aufgetreten sind.

c. Nierenversagen war definiert als Auftreten von ESRD oder eine eGFR < 15 ml/min/1,73 m², bestätigt durch eine zweite Messung ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung.

d. Eine ESRD war gemäß Modul 4A (abweichende Definition in den Studienunterlagen) definiert als:

- Nierentransplantation
- Peritoneal- oder Hämodialyse, die für mindestens 30 Tage erforderlich ist und für die nicht erkennbar ist, dass die Behandlung nach 90 Tagen beendet werden kann.
- Akute Nierenschädigungen, die zur Dialyse oder zum Tod führen und während einer Dialysebehandlung auftreten.
- Nierenersatztherapie, die aufgrund von symptomatischer Urämie (eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² für mindestens 30 Tage) oder asymptomatischer Urämie (eGFR von < 8 ml/min/1,73 m²) indiziert, aber nicht verfügbar oder zugänglich ist, abgelehnt oder als aussichtslos betrachtet wird; die ESRD wird dann auch ohne Einleitung einer Nierenersatztherapie diagnostiziert.

e. Ein Todesfall wurde als renal bedingt klassifiziert, wenn der Patient oder die Patientin verstirbt und er oder sie eine klinisch indizierte Nierenersatztherapie nicht erhalten hat und es keine andere wahrscheinliche Todesursache gibt.

f. Der in der Studie erhobene Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung umfasst neben der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz auch weitere Ereignisse (z. B. Hospitalisierung aufgrund von Vorhofflimmern) und bildet schwere kardiovaskuläre Ereignisse damit umfassender ab. Auswertungen für die kardiovaskuläre Hospitalisierung legt der pU für die interessierende Teilpopulation jedoch weder als eigenen Endpunkt, noch als Komponente eines kombinierten Endpunkts vor.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 23: Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b [95 %-KI]	
FIDELIO-DKD (Studienende 14.04.2020)							
Morbidity							
Gesundheitszu- stand (EQ-5D VAS) ^c	2386	73,58 (16,77)	– ^d	2366	72,94 (16,80)	– ^d	– ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KDQOL-36 ^e							
PCS	2360	42,04 (10,09)	–0,81 [–1,26; –0,35]	2333	42,09 (9,99)	–1,29 [–1,75; –0,83]	0,49 [0,04; 0,93] 0,032 SMD: 0,04 [–0,01; 0,10]
MCS	2360	51,30 (9,66)	–1,14 [–1,64; –0,64]	2333	51,20 (9,70)	–1,03 [–1,52; –0,53]	–0,11 [–0,59; 0,37] 0,650
Krankheitslast der Nierenerkrank- ung	2381	71,62 (25,77)	0,93 [–0,34; 2,21]	2361	71,51 (26,46)	0,67 [–0,59; 1,94]	0,26 [–0,96; 1,48] 0,674
Symptome und Probleme der Nierenerkrank- ung	2383	82,69 (14,54)	–2,15 [–2,82; –1,49]	2366	82,58 (14,56)	–1,93 [–2,59; –1,26]	–0,23 [–0,87; 0,41] 0,485
Auswirkungen der Nierenerkrank- ung auf das tägliche Leben	2375	85,78 (15,94)	–0,40 [–1,17; 0,38]	2358	85,89 (15,60)	–1,04 [–1,83; –0,24]	0,64 [–0,13; 1,41] 0,102

Tabelle 23: Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie			Placebo + optimierte Standardtherapie			Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienver- lauf LS MW ^b [95 %-KI]	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Es liegen laut pU aufgrund von Konvergenzproblemen keine Ergebnisse vor.</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite: PCS 13 bis 69 Punkte; MCS 10 bis 70 Punkte; Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung sowie Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben jeweils 0 bis 100 Punkte)</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; VAS: visuelle Analogskala</p>							

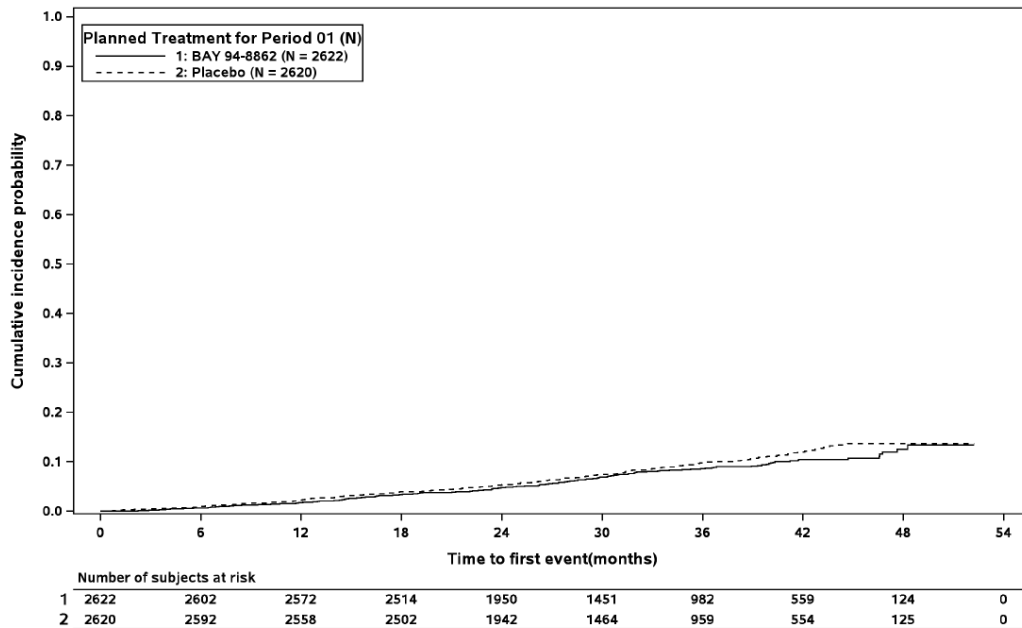
Tabelle 24: Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
FIDELIO-DKD (Studienende 14.04.2020)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^{b, c}	2617	2263 (86,5)	2610	2281 (87,4)	–
SUEs (ergänzend dargestellt) ^{b, c}	2617	814 (31,1)	2610	881 (33,8)	0,92 [0,85; 1,00]; 0,041
Abbruch wegen UEs (ergänzend dargestellt) ^b	2617	197 (7,5)	2610	157 (6,0)	1,25 [1,02; 1,53]; 0,030
Hyperkaliämie (PT, SUE) (ergänzend dargestellt) ^b	2617	40 (1,5)	2610	12 (0,5)	3,32 [1,75; 6,32]; < 0,001
<p>a. berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>b. Es liegen keine sinnvoll interpretierbaren Daten vor. In die Auswertungen gehen nur Ereignisse ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zu 3 Tage nach einer vorübergehenden Therapieunterbrechung oder einem dauerhaften Therapieabbruch aufgetreten sind. Dies ist in der vorliegenden Datensituation ein relevantes Problem, da in der Gesamtpopulation der Studie FIDELIO-DKD ein Anteil von 53,6 % im Interventionsarm und 45,0 % im Vergleichsarm vorübergehend die Therapie unterbrach (keine Angaben für die relevante Teilpopulation). Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation vorzeitig abbrechen (29–30 %, siehe Tabelle 18), nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in den Auswertungen berücksichtigt.</p> <p>c. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 25: ergänzend dargestellte Ergebnisse Studie FIDELIO-DKD (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

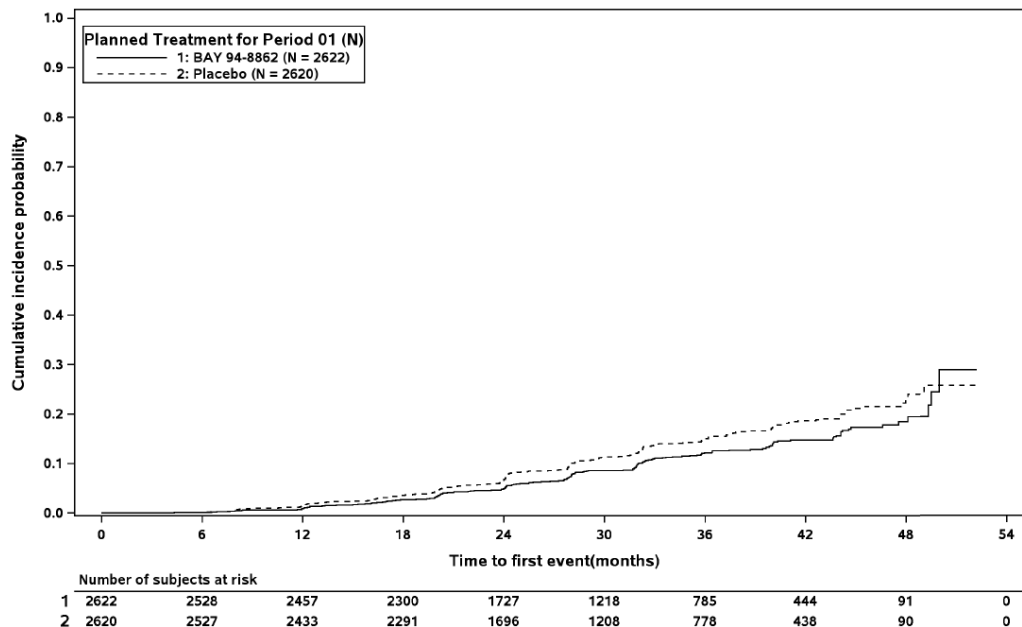
Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FIDELIO-DKD (Studienende 14.04.2020)					
Morbidity					
<i>Renale Morbidity mit eGFR Abnahme ≥ 40 % (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)^{b, c}</i>	2622	<i>n. e.</i> 470 (17,9)	2620	<i>n. e.</i> 564 (21,5)	0,82 [0,72; 0,92]; 0,001
<i>bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzend dargestellt)^d</i>	2622	<i>n. e.</i> 386 (14,7)	2620	<i>n. e.</i> 445 (17,0)	0,86 [0,75; 0,98]; 0,024
<i>Gesamthospitalisierung (ergänzend dargestellt)</i>	2622	38,9 [36,5; 41,1] 1176 (44,9)	2620	34,9 [32,7; 37,9] 1227 (46,8)	0,95 [0,87; 1,03]; 0,184
<p>a. HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings; p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren)</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 40 % gegenüber der Baseline, wobei die Abnahme mindestens 4 Wochen andauern muss und renal bedingtem Tod.</p> <p>c. Daten für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 40 % gegenüber der Baseline liegen nicht vor. Für Ergebnisse zu den Einzelkomponenten Nierenversagen und renal bedingter Tod siehe renale Morbidity mit eGFR Abnahme ≥ 57 % (Tabelle 22).</p> <p>d. Abnahme der eGFR um ≥ 25 % auf < 30 ml/min/1,73 m² oder auf < 15 ml/min/1,73 m² gegenüber Baseline, die in einer zweiten Messung, ≥ 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin</p>					

Kaplan-Meier-Kurven der Studie FIDELIO-DKD



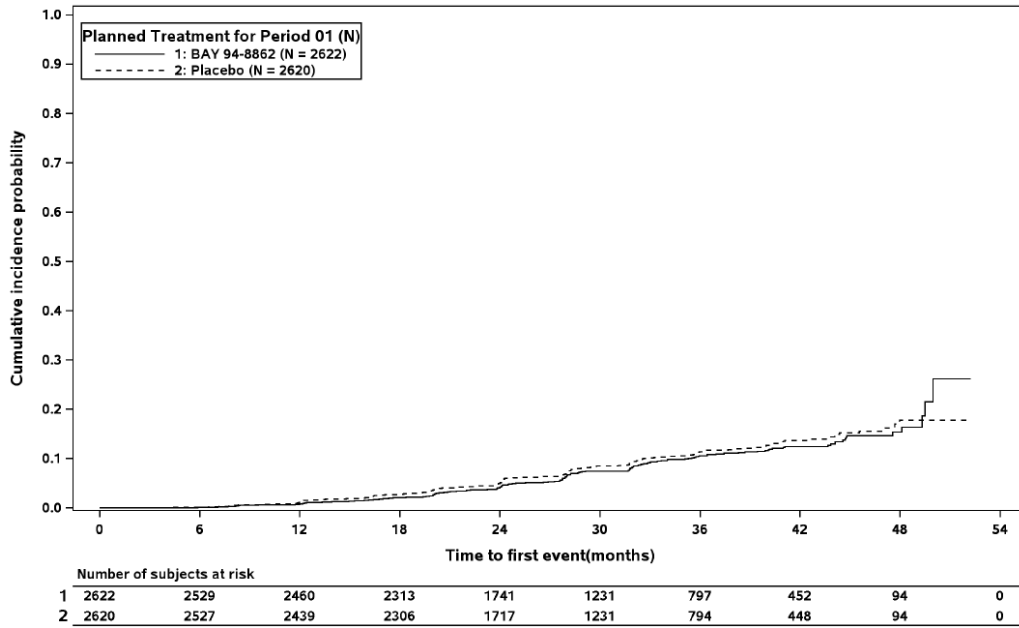
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt mortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



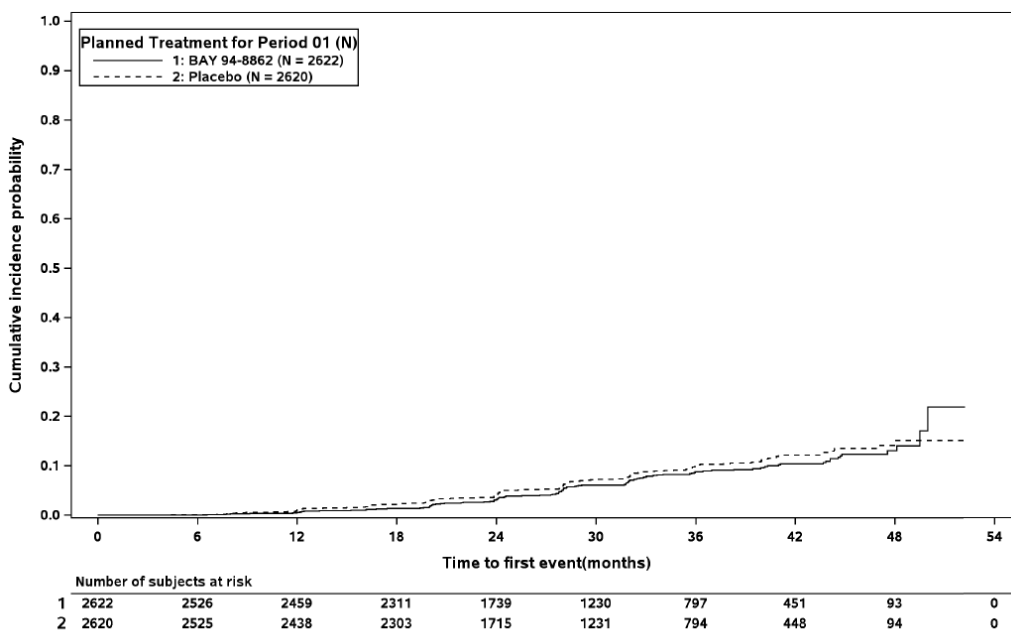
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt renale Morbidität mit eGFR Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



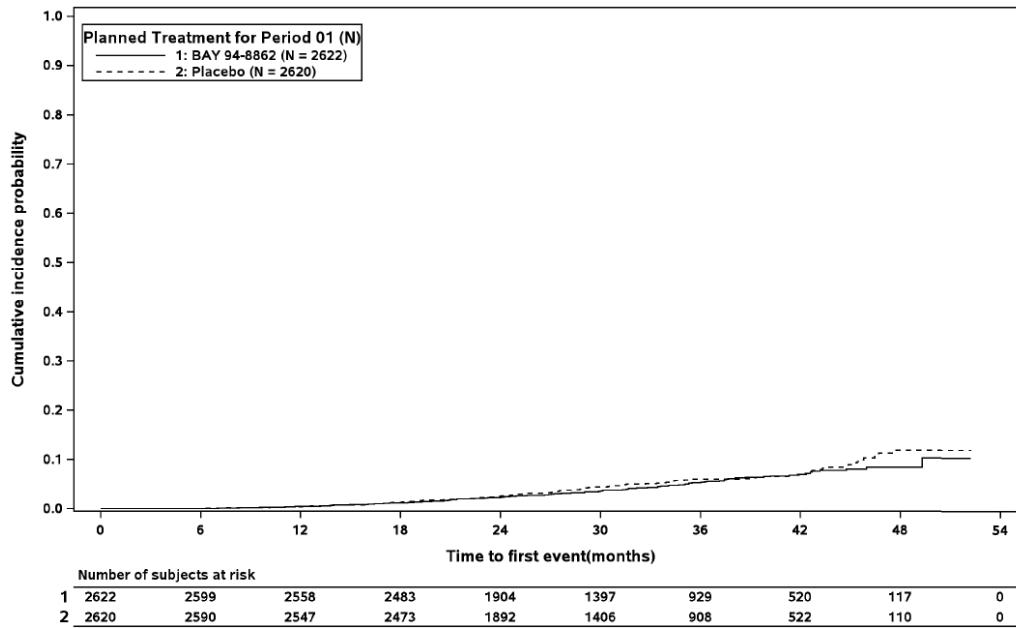
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



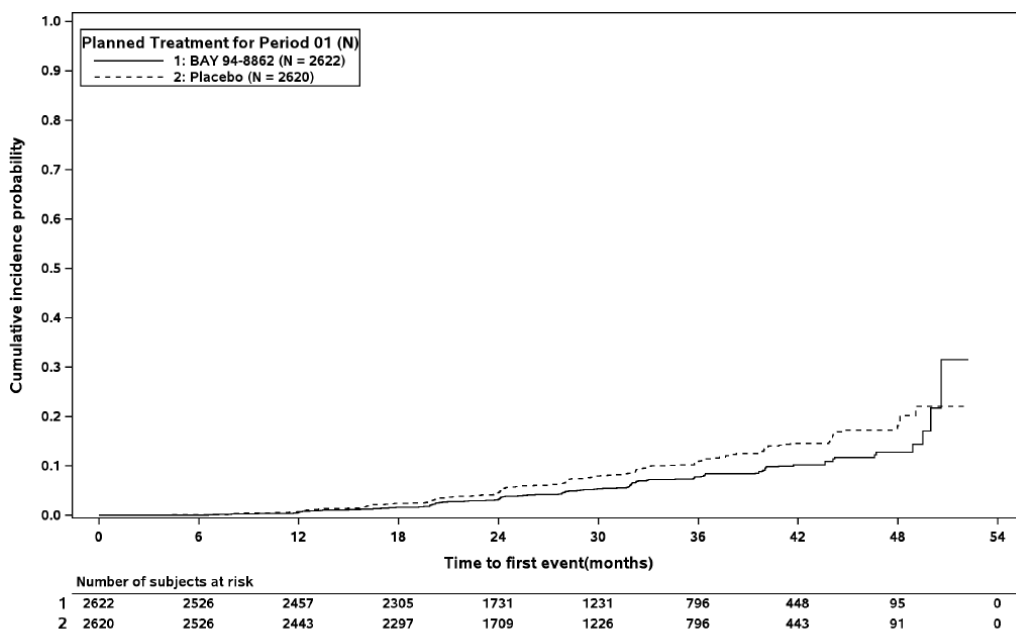
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m² – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



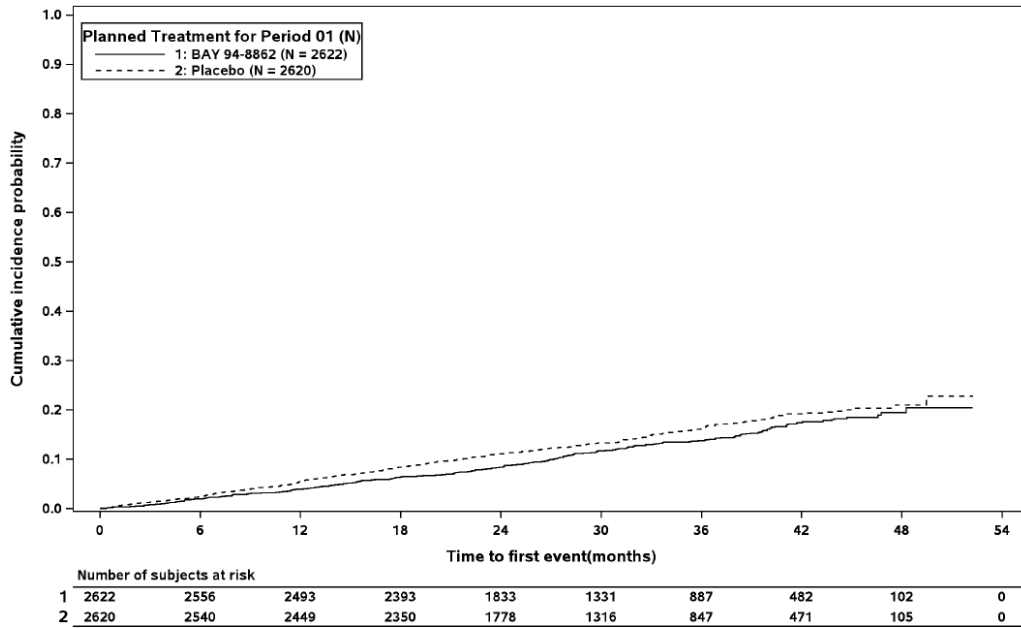
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente ESRD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



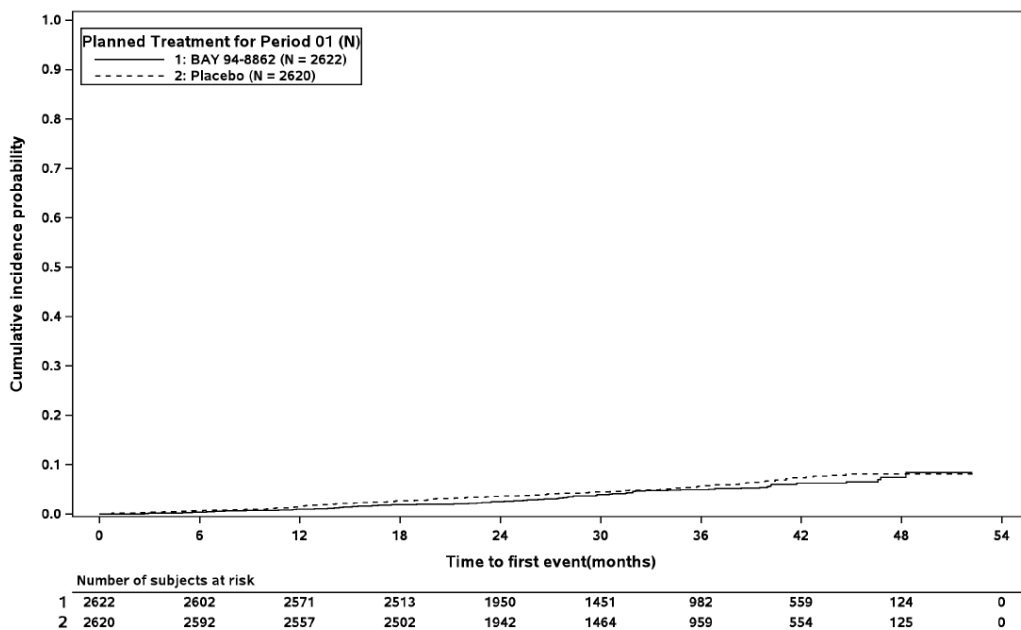
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 % gegenüber Baseline – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



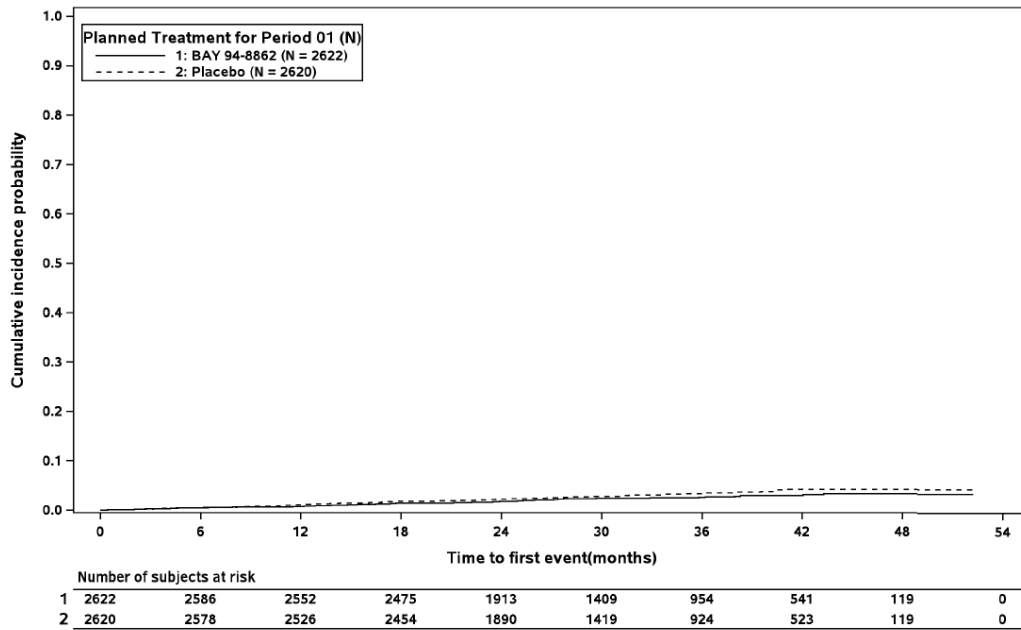
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDLEIO-DKD



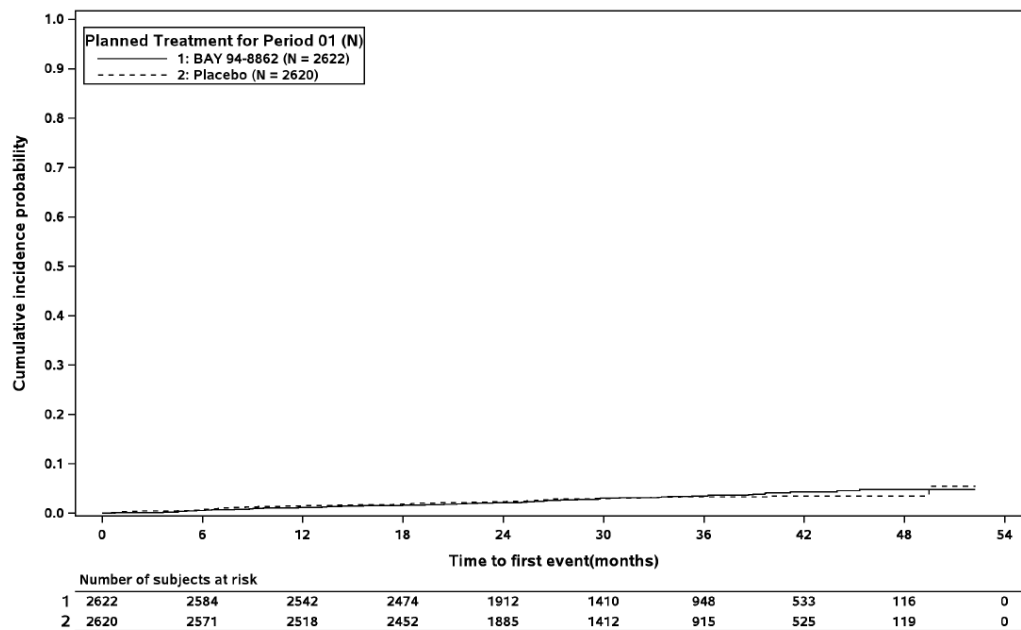
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDLEIO-DKD



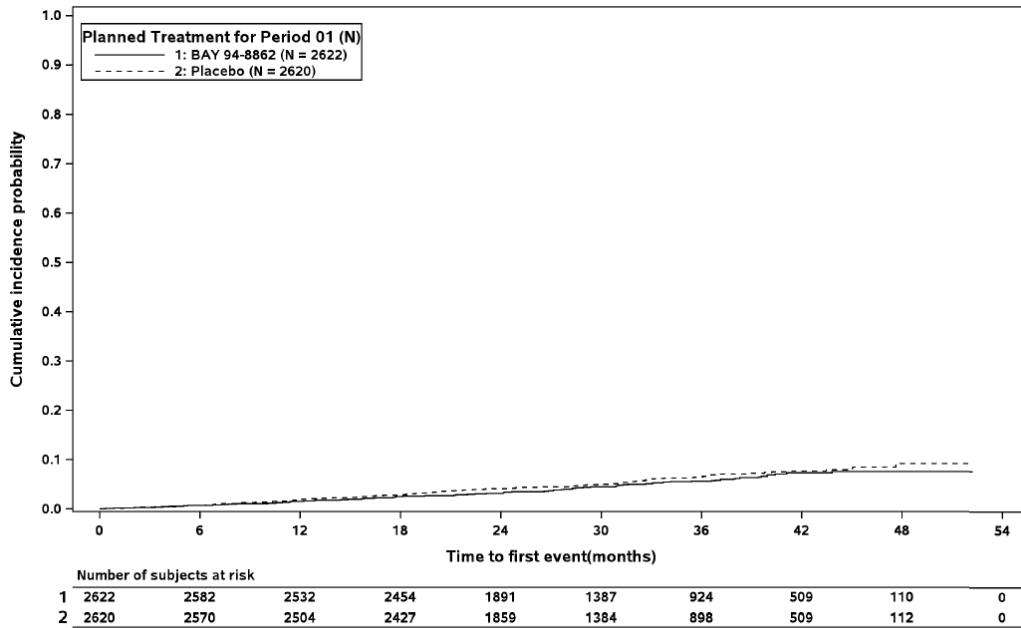
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDLEIO-DKD



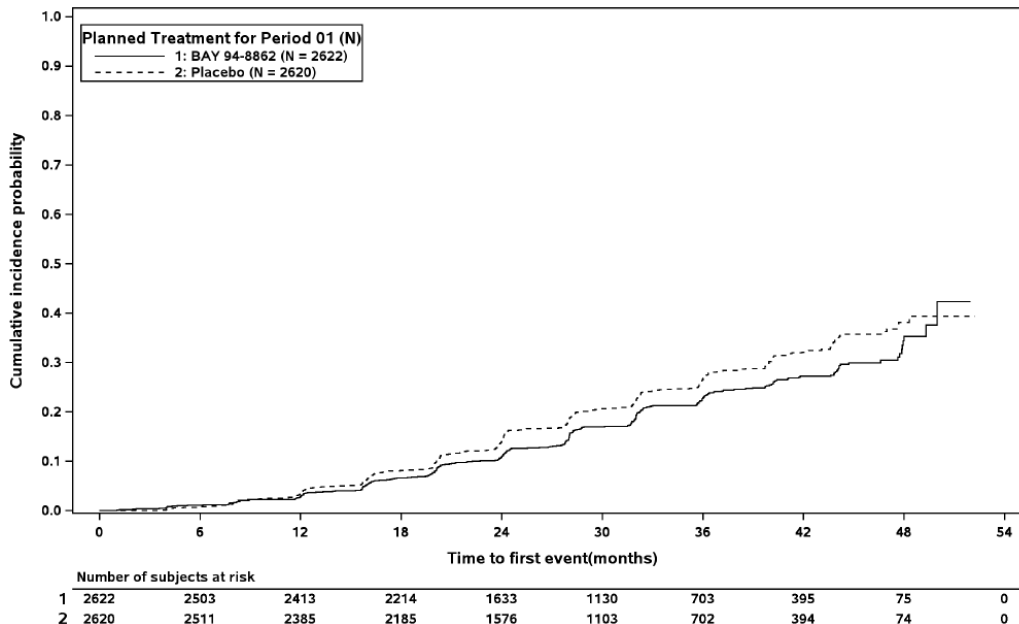
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDLEIO-DKD



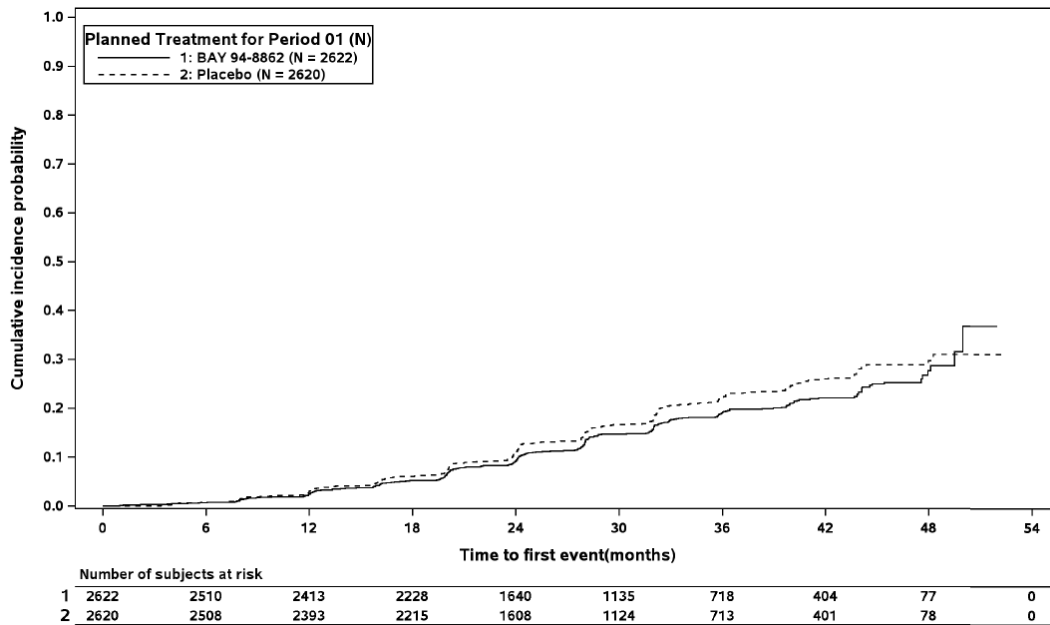
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



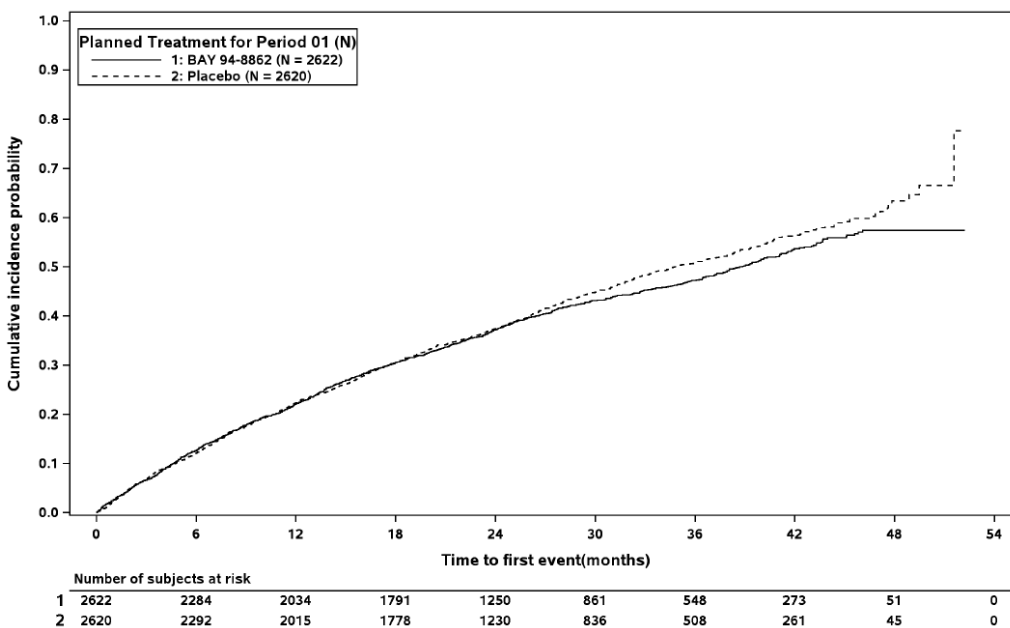
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR Abnahme $\geq 40\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie FIDELIO-DKD

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die nachfolgend zusammengefassten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Finerenon gelten für Anwendungsgebiet A wie auch Anwendungsgebiet B. Detaillierte Information zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung finden sich jeweils in Abschnitt 3.4 der Module 3A und 3B bzw. der Fachinformation zu KERENDIA®.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Tagesdosis, wie auch die Höchstdosis beträgt 20 mg Finerenon einmal täglich.

Zur Feststellung, ob mit der Finerenon-Behandlung begonnen werden darf, und zur Ermittlung der Anfangsdosis müssen das Serumkalium und die eGFR bestimmt werden.

Bei einem Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/l kann die Behandlung mit Finerenon begonnen werden. Bei einem Serumkaliumwert von $>4,8$ bis $5,0$ mmol/l kann der Beginn der Behandlung unter zusätzlicher Überwachung des Serumkaliums während der ersten vier Wochen erwogen werden. Bei einem Serumkaliumwert von $>5,0$ mmol/l sollte nicht mit einer Behandlung begonnen werden.

Die empfohlene Anfangsdosis ergibt sich aus der eGFR: Bei einer eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² ist eine Anfangsdosis von 20 mg, bei einer eGFR von ≥ 25 bis <60 mL/min/1,73 m² von 10 mg Finerenon einmal täglich empfohlen. Bei einer eGFR von <25 mL/min/1,73 m² ist die Einleitung der Behandlung mit Finerenon nicht empfohlen.

Serumkalium und eGFR müssen bei allen Patienten vier Wochen nach Beginn bzw. Wiederaufnahme der Behandlung oder einer Dosiserhöhung erneut gemessen werden. Danach muss das Serumkalium in regelmäßigen Abständen und nach Bedarf auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels erneut gemessen werden.

Die Behandlung mit Finerenon kann mit Dosisanpassung auf Basis des Serumkaliums bei Patienten mit einer eGFR von ≥ 15 mL/min/1,73 m² fortgesetzt werden. Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte die Behandlung bei Patienten mit Progression zu einer ESRD (eGFR von <15 mL/min/1,73 m²) beendet werden.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung sollte eine Behandlung mit Finerenon nicht begonnen werden.

Dosisanpassungen aufgrund des Alters oder des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Finerenon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Bei mit Finerenon behandelten Patienten wurde Hyperkaliämie beobachtet. Bei Patienten mit höherem Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln ist eine engmaschige Überwachung zu erwägen.

Bei einem Serumkaliumwert von $>5,0$ mmol/l sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden. Bei einem Serumkaliumwert von $>4,8$ bis $5,0$ mmol/l kann der Beginn der Behandlung unter zusätzlicher Überwachung des Serumkaliums während der ersten vier Wochen auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkaliumspiegels erwogen werden. Bei einem Serumkaliumwert von $>5,5$ mmol/l muss die laufende Behandlung ausgesetzt werden. Lokale Leitlinien für das Management der Hyperkaliämie müssen befolgt werden. Ab einem Serumkaliumwert von $\leq 5,0$ mmol/l kann die Behandlung mit 10 mg Finerenon einmal täglich wieder aufgenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Das Risiko für eine Hyperkaliämie erhöht sich mit abnehmender Nierenfunktion. Die Nierenfunktion sollte laufend nach Bedarf gemäß der üblichen klinischen Praxis überwacht werden. Bei einer eGFR von <25 mL/min/1,73 m² sollte nicht mit einer Behandlung begonnen werden, bei einer eGFR von <15 mL/min/1,73 m² sollte die Behandlung beendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung erfordert die Anwendung von Finerenon aufgrund des Anstiegs der Finerenon-Exposition möglicherweise eine zusätzliche Überwachung. Eine zusätzliche Überwachung des Serumkaliums sowie die Anpassung der Überwachung entsprechend der Patientencharakteristika ist zu erwägen.

Herzinsuffizienz

Patienten mit diagnostizierter HF mit reduzierter Ejektionsfraktion und Klasse II-IV laut New York Heart Association waren von den klinischen Phase III-Studien ausgeschlossen.

Embryofetale Toxizität

Finerenon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter und das Risiko für das ungeborene Kind wurden sorgfältig abgewogen. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Finerenon eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen und nicht stillen dürfen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung mit Itraconazol, Clarithromycin und anderen starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren ist kontraindiziert.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

KERENDIA® sollte nicht gleichzeitig mit Rifampicin und anderen starken CYP3A4-Induktoren oder mit Efavirenz und anderen moderaten CYP3A4-Induktoren angewendet werden.

KERENDIA® sollte nicht gleichzeitig mit kaliumsparenden Diuretika und anderen Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten angewendet werden.

Grapefruits oder Grapefruitsaft sollten während der Behandlung mit Finerenon nicht verzehrt werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht

Bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten und schwachen CYP3A4-Inhibitoren wird eine Überwachung des Serumkaliums empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und bei Dosierungsänderung von Finerenon oder des Inhibitors.

Bei Anwendung zusammen mit Kaliumergänzungsmitteln und Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist ein Anstieg des Hyperkaliämie-Risikos zu erwarten. Eine Überwachung des Serumkaliums ist erforderlich. Unter Umständen muss KERENDIA® während der Behandlung mit Trimethoprim oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol vorübergehend abgesetzt werden.

Das Risiko für eine Hypotension steigt bei gleichzeitiger Anwendung von mehreren anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Literatur.....	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DIVE	Diabetes-Versorgungs-Evaluation
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
eGFR	estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) sowie die chronische Nierenerkrankung (CKD) in den Stadien 3 und 4 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Finerenon wird angewendet zur Behandlung von CKD (mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM bei Erwachsenen [1]. Die Zielpopulation der vorliegenden Dossierbewertung ist dabei beschränkt auf die CKD-Stadien 3 und 4 mit Albuminurie. Dies entspricht der vom pU vorgenommenen Charakterisierung der Zielpopulation.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht insbesondere für Patientinnen und Patienten, bei denen das Behandlungsziel unter der höchstverträglichen Dosis an Angiotensin-Konvertierungsenzym-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker nicht erreicht werden konnte, weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf, da es für diese Patientengruppe bisher keine Therapieempfehlungen gab.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personenzahl)
1	erwachsene Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2020	–	69 411 087
2	Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD	2,60 ^a	1 804 170
3	Patientinnen und Patienten mit Albuminurie im CKD-Stadium 3 oder 4	19,16 ^a –20,29 ^a	345 635–365 997
4	Patientinnen und Patienten in der GKV	88,12 ^a	304 565–322 508

a. Angaben im Dossier beziehen sich – sofern vorliegend – auf 1 Nachkommastelle; für die Darstellung in der vorliegenden Bewertung erfolgte eine eigene Berechnung der Anteilswerte auf 2 Nachkommastellen
CKD: chronische Nierenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Schritt 1: erwachsene Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2020

Zunächst entnimmt der pU einer Quelle des Statistischen Bundesamts [2] eine Anzahl von 69 411 087 Erwachsenen in der Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2020. Diese Angabe basiert auf Ergebnissen der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD

Der pU zieht eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) aus dem Jahr 2020 heran [3]. Auf Basis dieser Datenbank wurde für die Analyse eine nach Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe von 3 336 459 Personen extrahiert, die am 01.01.2018 mindestens 18 Jahre alt waren und im Jahr 2018 durchgehend oder – sofern zutreffend – bis zum Tod im Jahr 2018 versichert waren.

Anschließend operationalisiert der pU das Vorliegen von T2DM und CKD über die folgenden Kriterien (jeweils Codes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation [ICD-10-GM], dokumentiert als eine gesicherte ambulante Diagnose oder als primäre oder sekundäre stationäre Diagnose):

- E11 (T2DM) und im gleichen Jahr N18.1 (CKD-Stadium 1),
- E11 (T2DM) und im gleichen Jahr N18.2 (CKD-Stadium 2),
- E11 (T2DM) und im gleichen Jahr N18.3 (CKD-Stadium 3),
- E11 (T2DM) und im gleichen Jahr N18.4 (CKD-Stadium 4),
- E11 (T2DM) und im gleichen Jahr N18.5 (CKD-Stadium 5) und
- E11 (T2DM) und im gleichen Jahr N08.3* (glomeruläre Krankheiten bei Diabetes mellitus [E10-E14, vierte Stelle .2+]) oder N18.8- (sonstige chronische Nierenkrankheit).

Der pU ermittelt dadurch eine Anzahl von 86 723 Personen in der Stichprobe, die im Jahr 2018 mindestens 1 der genannten Kriterien erfüllt haben. Dies entspricht einem Anteilswert von 2,60 % in der Stichprobe.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Albuminurie im CKD-Stadium 3 oder 4

Untere Grenze

Der pU zieht erneut die Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der InGef-Forschungsdatenbank [3] heran. Sofern verschiedene CKD-Stadien innerhalb des Jahres 2018 festgestellt wurden, wurde die betroffene Patientin bzw. der betroffene Patient ausschließlich für das höchste festgestellte CKD-Stadium gezählt.

Von den 86 723 Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD (siehe Schritt 2) ist bei 15 462 (17,83 %) das CKD-Stadium unbekannt. Die weitere Berechnung impliziert die Annahme, dass

die Verteilung der CKD-Stadien auf diese Patientinnen und Patienten mit unbekanntem CKD-Stadium derjenigen Verteilung bei Patientinnen und Patienten mit bekanntem CKD-Stadium 1, 2, 3 oder 4 entspricht. Zusätzlich nimmt der pU an, dass nur bei einem unwesentlichen Anteil der Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 5 die CKD zwar diagnostiziert, das Stadium aber nicht bekannt ist.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Annahmen ermittelt der pU zunächst den Anteil der Patientinnen und Patienten mit bekanntem CKD-Stadium 5 (4062 [4,68 %] der 86 723 Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD aus Schritt 2). Von den verbleibenden 95,32 % bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 3 oder 4, indem er die Anzahl von 45 304 Patientinnen und Patienten mit bekanntem CKD-Stadium 3 oder 4 durch die Anzahl von 67 199 Patientinnen und Patienten mit bekanntem CKD-Stadium 1, 2, 3 oder 4 teilt. Dies ergibt einen Anteilswert von 67,42 %.

Um von diesen Patientinnen und Patienten den Anteil derjenigen zu bestimmen, die eine Albuminurie aufweisen, zieht der pU eine Publikation zur kombinierten Analyse von Daten aus dem Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentations(DPV)-Register und dem Diabetes-Versorgungs-Evaluations(DIVE)-Register [4] heran. In die Register wurden Daten zu Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus aus deutschen Zentren (betrifft das DIVE-Register) bzw. hauptsächlich deutschen Zentren (betrifft das DPV-Register) aufgenommen.

In der Analyse wurden 125 997 Patientinnen und Patienten zum Datenstand März 2019 identifiziert, die alle folgenden Eigenschaften aufwiesen:

- mindestens 18 Jahre alt,
- T2DM,
- Aufnahme in das jeweilige Register zwischen den Jahren 2000 und 2017,
- Verfügbarkeit eines Werts zur geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), berechnet gemäß Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration(CKD-EPI)-Formel, sowie eines Werts zur Albuminurie und
- $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in Kombination mit Albuminurie von mindestens 30 mg/g oder $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Diese Patientinnen und Patienten wiesen somit T2DM und eine CKD auf. Bei 85 739 der Patientinnen und Patienten lag das CKD-Stadium 3 oder 4 vor. Von diesen wiederum lag bei 25 560 (29,81 %) eine Albuminurie von mindestens 30 mg/g vor.

Das Produkt der oben genannten Anteilswerte (95,32 %, 67,42 % und 29,81 %) ergibt 19,16 % (eigene Berechnung).

Obere Grenze

Der pU zieht erneut die Publikation zur kombinierten Analyse von Daten aus dem DPV- und dem DIVE-Register [4] heran. Von den 125 997 Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD (siehe Beschreibung zur unteren Grenze) lag bei 25 560 (20,29 %) das CKD-Stadium 3 oder 4 sowie eine Albuminurie von mindestens 30 mg/g vor.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 88,12 % [2,5] an den Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 ermittelt der pU eine Anzahl von 304 565 bis 322 508 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der eingeschlossenen Diagnosen ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist seine Angabe aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD

Die vom pU gelieferte Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der InGef-Forschungsdatenbank [3] zeigt einen stetigen und deutlichen Anstieg der Prävalenz von T2DM und CKD vom Jahr 2013 bis zum Jahr 2018. Dadurch entsteht eine Unsicherheit, inwieweit die vom pU herangezogene Prävalenz des Jahres 2018 auf das Jahr 2023 übertragbar ist.

Darüber hinaus ist unklar, weshalb der pU nicht auch den Code N18.9 (CKD, nicht näher bezeichnet) berücksichtigt, der auch in Verbindung mit T2DM auftreten könnte [6].

Andererseits schließt der pU Patientinnen und Patienten mit T2DM und CKD ein, unabhängig von der Ursache der CKD. Davon abweichend wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass – dem Wortlaut des Anwendungsgebiets [1] sowie den Ausführungen im European Public Assessment Report (EPAR) [7] entsprechend – bei Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Verbindung zwischen CKD (mit Albuminurie) und T2DM bestehen muss. Dies entspricht auch dem Ausschlusskriterium einer bekannten signifikanten nicht diabetischen Nierenerkrankung, einschließlich klinisch relevanter Nierenarterienstenose, in den Zulassungsstudien FIDELIO-DKD [8] und FIGARO-DKD [9].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Albuminurie im CKD-Stadium 3 oder 4

Für die obere Grenze wurde der Anteilswert für das Vorliegen der CKD-Stadien 3 und 4 mit Albuminurie auf Basis der Analyse der Daten des DIVE- und des DPV-Registers aus einer Grundgesamtheit abgeleitet, die in den CKD-Stadien 1 und 2 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Albuminurie umfasst [4]. Dieser Anteilswert wurde auf die Population aus

Schritt 2 übertragen, die sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne Albuminurie enthält. Die Übertragbarkeit ist dadurch unsicher, da das Patientenkollektiv aus Schritt 2 für die CKD-Stadien 1 und 2 nicht zunächst auf diejenigen mit einer Albuminurie eingeschränkt wurde.

Darüber hinaus gibt der pU selbst an, dass insbesondere die CKD-Stadien 1 und 2 häufig nicht erkannt und diagnostiziert werden. Daher sei bei Patientinnen und Patienten mit unbekanntem CKD-Stadium der Anteil derjenigen in den CKD-Stadien 3 und 4 vermutlich niedriger als bei denjenigen mit bekanntem CKD-Stadium.

Zusätzlich weisen die vom pU in die Zielpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im CKD-Stadium 4 eine eGFR von 15 ml/min/1,73m² bis 29 ml/min/1,73m² auf. Jedoch sollte gemäß Fachinformation bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 25 ml/min/1,73m² nicht mit einer Finerenon-Behandlung begonnen werden [1]. Es ist unklar, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies im gesamten Betrachtungsjahr zutrifft, sodass sie von der vom pU angegebenen Anzahl abgezogen werden müssten.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht bis zum Jahr 2028 von einer konstanten unteren Grenze der Prävalenz von T2DM und CKD bei Erwachsenen aus. Für die obere Grenze geht er von einem Anstieg der Prävalenz von 2,6 % im Jahr 2020 bis 3,5 % im Jahr 2028 aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Finerenon	Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2	304 565–322 508	<p>Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine möglicherweise inzwischen abweichende Prävalenz im Vergleich zur herangezogenen Prävalenz aus dem Jahr 2018, ▪ der potenzielle Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ohne Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 2, ▪ ein Anteilswert für das Stadium 3 oder 4 der chronischen Nierenerkrankung, der von der Spanne abweichen kann, die der pU veranschlagt, und ▪ der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 25 ml/min/1,73m², bei denen eine Behandlung mit Finerenon nicht begonnen werden sollte [1].
<p>a. Angabe des pU eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie). Der pU geht davon aus, dass die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Finerenon entsprechen der Fachinformation [1]. Er geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Finerenon entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Finerenon geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass bei der Anwendung von Finerenon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Daher veranschlagt der pU für Finerenon keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Finerenon Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1195,71 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten für Finerenon, welche plausibel sind. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass für Finerenon zusätzliche Kosten für die Behandlung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten entstehen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Finerenon ^b	Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2	1195,71	0	0	1195,71	Die Angaben sind plausibel.
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		patientenindividuell unterschiedlich				
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass zusätzliche Kosten für die Behandlung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten entstehen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU liegen keine Erkenntnisse und Erhebungen zu Patientenpräferenzen vor. Ihm zufolge kommen Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion häufig nicht für eine Therapie mit Finerenon infrage, sodass er einen geringen zugehörigen Versorgungsanteil annimmt. Darüber hinaus gibt der pU an, dass unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in der Regelversorgung die Therapie mit Finerenon aufgrund eines Verträglichkeitsproblems werden unterbrechen müssen. Eine Abschätzung der Versorgungsanteile sei mangels belastbarer Daten nicht möglich.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Bayer. Fachinformation KERENDIA. 2023.
2. Destatis. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011) [online]. 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
3. Bayer Vital. Epidemiology and healthcare resource utilization of patients with type 2 Diabetes Mellitus and chronic kidney disease in Germany. 2020.
4. Bramlage P, Lanzinger S, Hess E et al. Renal function deterioration in adult patients with type-2 diabetes. BMC Nephrol 2020; 21(1): 312. <https://dx.doi.org/10.1186/s12882-020-01952-0>.
5. BMG. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13; GKV - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
6. ICD10Data.com. 2023 ICD-10-CM Diagnosis Code N18.9; Chronic kidney disease, unspecified [online]. 2023 [Zugriff: 31.03.2023]. URL: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/N00-N99/N17-N19/N18-/N18.9>.
7. European Medicines Agency. Kerendia; Assessment report; International non-proprietary name: finerenone [online]. 2021 [Zugriff: 31.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. Bayer. Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease [online]. 2021. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540993>.
9. Bayer. Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease [online]. 2022. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545049>.