

Finierenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2)

Addendum zum Projekt A23-14
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters.

ADDENDUM

Projekt: A23-69

Version: 1.0

Stand: 28.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1606

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2) – Addendum zum Projekt A23-14

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.07.2023

Interne Projektnummer

A23-69

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabelle Paulußen
- Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Daniela Preukschat
- Christoph Schürmann

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	3
2.2 Ergebnisse	5
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	5
2.2.2 Verzerrungspotenzial	9
2.2.3 Ergebnisse.....	10
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	17
2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	18
2.3 Zusammenfassung.....	18
3 Literatur	19
Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und Nebenwirkungen	20
Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der Teilpopulation mit Begleitbehandlung von SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline.....	23
Anhang C Grafische Darstellung zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan- Meier-Kurven)	26
C.1 Kaplan-Meier-Kurven der Studie FIDELIO-DKD	26
C.2 Kaplan-Meier-Kurven der Studie FIGARO-DKD	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	3
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	4
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo	6
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	10
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	11
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	15
Tabelle 7: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 8: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	20
Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo	22
Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Population mit Begleitbehandlung mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD.....	26
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD.....	26
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	27
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 vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	27
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente ESRD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD.....	28
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD.....	28
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	29
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	29
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	30
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	30
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	31
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 40\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD.....	31
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	32

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt Gesamthospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD	32
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	33
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	33
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	34
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 vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD	34
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für die Einzelkomponente ESRD – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	35
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	35
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD	36
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	36
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD	37
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	37
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	38
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 40\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD.....	38
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD	39

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt
Gesamthospitalisierung – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie
FIGARO-DKD..... 39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ESRD	End-Stage Renal Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDQOL	Kidney Disease Quality Of Life
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.07.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-14 (Finerenon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Dossier vorgelegten Daten der Studien FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD [2] unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren [3,4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung A23-14 [1] ausführlich begründet, wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zum Vergleich von Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie nicht umgesetzt wurde.

Dies war zum einen dadurch begründet, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. kardiovaskulärem Risiko in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Stadium 1 und 2) der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht dem Therapiealgorithmus der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Diabetes mellitus Typ 2 entsprechend mit Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren bzw. Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten behandelt wurde. Zum anderen war eine optimierte Behandlung der arteriellen Hypertonie insbesondere für Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen der beiden Studien nicht gewährleistet. Des Weiteren standen mehrere Wirkstoffe zur Therapie von Ödemen oder potenziell im Verlauf auftretender Herzinsuffizienz nicht zur Verfügung. Diese Kritikpunkte sind auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens nicht behoben. Vielmehr wurde in der mündlichen Anhörung [5] deutlich, dass der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren auch bei einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 und 2 (d. h. nicht nur im Stadium 3 und 4) den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Dies bedeutet, dass die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß heutigem Versorgungsstandard einen SGLT2-Inhibitor nicht primär nur wegen ihrer Diabeteserkrankung, sondern ebenso für die Behandlung ihrer CKD erhalten sollten. Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD werden daher weiterhin als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft.

Potenziell relevant für die Nutzenbewertung ist jedoch die anteilig kleine Teilpopulation (9,8 % erhielten einen SGLT2-Inhibitor und 7,6 % einen GLP-1-Rezeptoragonisten zu Studienbeginn) der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn an eine Begleitbehandlung mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten erhalten haben. Jedoch gelten auch für diese Population die oben beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der optimierten Behandlung der arteriellen Hypertonie sowie von Ödemen oder potenziell im Verlauf auftretender Herzinsuffizienz. Die im statistischen Analyseplan präspezifizierten Subgruppenanalysen zum Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten zur Baseline (ja vs. nein) legte der pU im Dossier sowie in der Stellungnahme [3] nicht vor, reichte diese aber im Nachgang zur mündlichen Anhörung nach [4]. Die nachgereichten Subgruppenanalysen sind jedoch unvollständig (es fehlen Daten zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) und werden folglich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung liegen somit keine geeigneten Daten vor. Ergebnisse für ausgewählte

Nutzenendpunkte für die Population der Patientinnen und Patienten mit Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline sind in Anhang B dargestellt.

Im Folgenden werden auftragsgemäß die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren beschrieben und die Ergebnisse dargestellt.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD findet sich in der Dossierbewertung A23-14 [1]. Im Folgenden werden die in der Dossierbewertung A23-14 nicht dargestellten Angaben zum Studienverlauf und das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für beide Studien beschrieben.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 1 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon	Placebo	Finerenon	Placebo
Behandlungsdauer [Monate] ^a	N = 210 ^b	N = 221 ^b	N = 2326 ^b	N = 2302 ^b
Median [Min; Max]	34,3 [0,3; 50,4]	32,8 [0,6; 49,5]	35,8 [0,03; 61,0]	35,6 [0,2; 61,4]
Mittelwert (SD)	32,6 (11,4)	31,0 (12,7)	35,7 (14,5)	35,4 (14,4)
Beobachtungsdauer [Monate] ^c	N = 211	N = 221	N = 2327	N = 2304
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen ^d				
Median [Min; Max]	35,7 [1,4; 50,4]	36,0 [1,5; 49,5]	39,8 [1,0; 61,0]	39,4 [0,03; 61,6]
Mittelwert (SD)	36,0 (8,4)	35,7 (9,2)	40,0 (11,8)	39,7 (12,0)
<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 mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen der Endpunkte zu Nebenwirkungen gehen nur Ereignisse ein, die während oder bis zu 3 Tage nach einer Therapieunterbrechung oder einem Therapieabbruch auftraten. Für die im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Auswertungen, welche diese Problematik adressieren – jedoch unvollständig sind (siehe Abschnitt 2.2.1) – liegen keine Angaben zu Beobachtungsdauern vor.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>				

Die mediane Behandlungsdauer ist in der Studie FIDELIO-DKD geringfügig niedriger (im Interventionsarm 34,3 Monate und im Vergleichsarm 32,8 Monate) als in der Studie FIGARO-DKD (im Interventionsarm 35,8 Monate und im Vergleichsarm 35,6 Monate). Der pU definiert die Behandlungsdauer als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur dauerhaften Beendigung der Studientherapie. Gemäß dieser Definition geht auch eine Therapieunterbrechung, in der keine Behandlung mit der Studienmedikation stattfand, in die Berechnung der Behandlungsdauer ein. Der pU legt in Modul 4 B keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten eine Therapie unterbrechen und wie lange diese Unterbrechungen dauerten. Die angegebenen Behandlungsdauern sind somit potenziell deutlich überschätzt. Es bleibt außerdem unklar, inwieweit sich die Behandlungsdauer unter Nichtberücksichtigung der Zeiten einer Therapieunterbrechung zwischen den Studienarmen unterscheidet. Die mediane Beobachtungsdauer ist in der Studie FIDELIO-DKD etwas niedriger (im Interventionsarm 35,7 Monate und im Vergleichsarm 36,0 Monate) als in der Studie FIGARO-DKD (im Interventionsarm 39,8 Monate und im Vergleichsarm 39,4 Monate).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 2 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
FIDELIO-DKD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Nierenversagen (kombinierter Endpunkt)
 - kardiovaskuläre Morbidität / schwere kardiovaskuläre Ereignisse
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des Kidney Disease Quality Of Life – 36 (KDQOL-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
 - Hyperkaliämie (bevorzugter Begriff [PT], SUE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) ^a	Kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Hyperkaliämie (PT, SUEs)	Weitere spezifische UEs
FIDELIO-DKD	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e
FIGARO-DKD	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e

a. Nierenversagen (definiert als bestätigt anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m² oder ESRD [Bedarf einer chronischen Dialyse-Behandlung > 30 Tage, sofern nicht erkennbar ist, dass die Dialysebehandlung nach 90 Tagen beendet werden kann, oder einer Nierentransplantation])

b. operationalisiert als kardiovaskuläre Hospitalisierung. Dies umfasst die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, andere kardiovaskuläre Hospitalisierung (instabile Angina pectoris, Arrhythmien, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder adjudiziertes kardiovaskuläres Ereignis verbunden mit einer Hospitalisierung (kardiovaskulärer Tod, neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, transiente ischämische Attacke)

c. keine geeigneten Daten vorhanden; der vom pU vorgelegte kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und schweren Herzinsuffizienzereignissen (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) wird nur ergänzend dargestellt, zur Begründung siehe nachfolgender Textabschnitt.

d. keine geeigneten Daten vorhanden, zur Begründung siehe nachfolgender Textabschnitt

e. keine geeigneten Auswertungen zu übergeordneten UE-Endpunkten vorhanden (siehe nachfolgender Textabschnitt); Auswahl spezifischer UEs ist daher ebenfalls nicht möglich

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Kombinierter Endpunkt zur renalen Morbidität

Der kombinierte Endpunkt der Studien zur renalen Morbidität umfasst die Einzelkomponenten Nierenversagen (definiert als bestätigt anhaltende Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) auf < 15 ml/min/1,73 m² oder ESRD [Bedarf einer chronischen Dialyse-Behandlung > 30 Tage, sofern nicht erkennbar ist, dass die Dialysebehandlung nach 90 Tagen beendet werden kann, oder einer Nierentransplantation]), eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ und renal bedingter Tod. Aufgrund der hohen mittleren eGFR-Ausgangswerte (ca. 80 ml/min/1,73 m²) der Patientinnen und Patienten kann in der vorliegenden Datensituation nicht von einer hinreichenden Patientenrelevanz der

Komponente eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ ausgegangen werden. Der kombinierte Endpunkt wird folglich im Rahmen dieses Addendums nicht als geeignete Auswertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt.

Nierenversagen (Komponente des kombinierten Endpunkts renale Morbidität)

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zum Endpunkt Nierenversagen, bestehend aus den Komponenten ESRD und einer anhaltenden Abnahme der eGFR auf $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, vor. Für die Komponente ESRD wurde in der Dossierbewertung A23-15 beschrieben, dass es eine gegenüber Modul 4 A abweichende Definition in den Studienunterlagen gibt [6].

Der pU legt mit der Stellungnahme dar, dass die in den Modulen 4 A und 4 B wiedergegebenen Definitionen und Kriterien zur Identifikation von Ereignissen für renale und kardiovaskulär bedingte Endpunkte den für die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD a priori festgelegten Vorgaben entsprechen, die im studienübergreifenden Clinical Event Committee Charter ausführlich beschrieben seien [7].

Die Auswertungen zum Endpunkt Nierenversagen werden im vorliegenden Addendum als hinreichend geeignete Auswertungen herangezogen.

Kardiovaskuläre Morbidität / schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Der kombinierte Endpunkt der Studien zur kardiovaskulären Morbidität umfasst die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz). In die Auswertungen gehen jedoch nicht Hospitalisierungen aus anderen kardiovaskulären Gründen (z. B. Hospitalisierung aufgrund von Vorhofflimmern, instabile Angina pectoris oder Arrhythmien) ein, die z. B. in der Studie FIGARO-DKD mehr als doppelt so häufig wie Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz auftraten. Der kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität deckt somit nur einen Teil der relevanten kardiovaskulären Ereignisse ab.

Der pU hat mit seiner Stellungnahme Auswertungen für die kardiovaskuläre Hospitalisierung nachgereicht, die grundsätzlich dafür geeignet sind, schwere kardiovaskuläre Ereignisse abzubilden. Diese Auswertungen sind jedoch unvollständig (es liegen keine Ergebnisse zu den Einzelstudien vor und für die relevanten Teilpopulationen liegen keine Angaben dazu vor, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die verschiedenen Komponenten [z. B. kardiovaskuläre Mortalität, transiente Ischämische Attacke, andere kardiovaskuläre Hospitalisierungen] verteilen).

Insgesamt werden die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts kardiovaskuläre Morbidität sowie zu schweren kardiovaskulären Ereignissen, operationalisiert als kardiovaskuläre

Hospitalisierung, im vorliegenden Addendum aufgrund der beschriebenen Mängel lediglich ergänzend dargestellt.

Weitere Morbiditätsendpunkte

Der kombinierte Endpunkt zur renalen Morbidität, bestehend aus den Einzelkomponenten Nierenversagen, renal bedingtem Tod und einer eGFR-Abnahme $\geq 40\%$, der Endpunkt der bestätigten Verschlechterung der CKD in das Stadium 4 oder 5 sowie die Gesamthospitalisierung sind jeweils in Anhang A ergänzend dargestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)

Der pU legt für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KDQOL-36) Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. der Verbesserung mit dem Responsekriterium 15 % der Skalenspannweite (EQ-5D VAS: 15 Punkte; KDQOL-36: körperlicher Summenscore [PCS] = 8 Punkte; psychischer Summenscore [MCS] = 9 Punkte; Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung und Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben jeweils 15 Punkte) vor. Zwar entsprechen die verwendeten Responsekriterien den Vorgaben der Allgemeinen Methoden 6.1 des Instituts [8], jedoch berechnet der pU das relative Risiko für die Verschlechterung bzw. Verbesserung gegenüber Baseline über den gesamten Erhebungszeitraum und nicht zu einem definierten Erhebungszeitpunkt, z. B. zu Monat 24. Eine Patientin / ein Patient wird in den Analysen des pU somit als Responder gewertet, wenn er zu (irgend-)einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Verschlechterung bzw. Verbesserung aufwies. Diese Auswertung ist nicht aussagekräftig, da in den vom pU vorgelegten Auswertungen der Zeitpunkt einer Verschlechterung oder Verbesserung unberücksichtigt bleibt. Für das vorliegende Addendum werden daher die vom pU vorgelegten Mixed Model for repeated Measurements-Analysen (MMRM-Analysen) herangezogen.

SUEs, Abbruch wegen UEs, Hyperkaliämie (PT, SUE) und spezifische UEs

UEs wurden in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD über den gesamten Beobachtungszeitraum erhoben, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten noch eine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten. In die vom pU vorgelegten Auswertungen zu UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs gehen jedoch nur Ereignisse ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zu 3 Tage nach einer Therapieunterbrechung oder einem Therapieabbruch aufgetreten sind. Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Therapieunterbrechung (> 3 Tage) und der entsprechenden Unterbrechungsdauer legt der pU nicht vor. In der Gesamtpopulation der Studie FIDELIO-DKD unterbrach ein Anteil von 53,6 % im Interventionsarm und 45,0 % im Vergleichsarm die Therapie; in der Gesamtpopulation der Studie FIGARO-DKD unterbrach ein Anteil von 50,3 % im Interventionsarm und 47,4 % im Vergleichsarm die Therapie [6]. Es ist

nicht zu erwarten, dass sich dieser Anteil in der für das vorliegende Addendum relevanten Teilpopulation unterscheidet. UEs, die während einer Therapieunterbrechung von mehr als 3 Tagen aufgetreten sind, gehen somit bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung ein. Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation abbrechen (22–24 % in der Studie FIDELIO-DKD und 24–26 % in der Studie FIGARO-DKD, siehe Dossierbewertung A23-14 [1]), nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in den Auswertungen berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Prinzipiell sind für die Nutzenbewertung Auswertungen notwendig, in die alle Ereignisse im Beobachtungszeitraum eingehen.

Der pU reicht mit der Stellungnahme zwar Daten nach, in denen gemäß seiner Angabe alle UEs bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation berücksichtigt werden. Es liegen jedoch lediglich Effektschätzer und p-Werte für die Gesamtrate SUE vor, Daten zu Abbruch wegen UEs und spezifischen UEs fehlen vollständig. Die nachgereichten Daten sind somit unvollständig.

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Hyperkaliämie (PT, SUE) und weitere spezifische UEs liegen daher keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse der mit dem Dossier vorgelegten – nicht geeigneten – Daten (UE die bis zu 3 Tage nach einer Therapieunterbrechung oder einem Therapieabbruch aufgetreten sind) sind ergänzend in Anhang A dargestellt

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte.

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Nierenversagen ^a	Kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Hyperkaliämie (PT, SUEs)	Weitere spezifische UEs
FIDELIO-DKD	N	N	N	– ^c	– ^d	H ^e	H ^e	– ^f	– ^f	– ^f	– ^f
FIGARO-DKD	N	N	N	– ^c	– ^d	H ^e	H ^e	– ^f	– ^f	– ^f	– ^f

a. Nierenversagen (definiert als bestätigt anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m² oder ESRD [Bedarf einer chronischen Dialyse-Behandlung > 30 Tage, sofern nicht erkennbar ist, dass die Dialysebehandlung nach 90 Tagen beendet werden kann, oder einer Nierentransplantation])

b. operationalisiert als kardiovaskuläre Hospitalisierung

c. keine geeigneten Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.2.1); der vom pU vorgelegte kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und schweren Herzinsuffizienzereignissen (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) wird nur ergänzend dargestellt

d. keine geeigneten Daten (siehe Abschnitt 2.2.1)

e. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen

f. keine geeigneten Auswertungen zu übergeordneten UE-Endpunkten vorhanden (siehe Abschnitt 2.2.1); Auswahl spezifischer UEs ist daher ebenfalls nicht möglich

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; H: hoch; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Gesamtmortalität sowie zum Nierenversagen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Für die Ergebnisse der Endpunkte zum Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels KDQOL-36, ergibt sich aufgrund abnehmender Rückläufe der Fragebogen im Studienverlauf jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität (sowie zu schweren kardiovaskulären Ereignissen) und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1).

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Finerenon mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen. Endpunkte zur

renalen Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 40\%$, zur bestätigten Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5, die Gesamthospitalisierung sowie Daten zu Nebenwirkungen sind ergänzend in Anhang A und Endpunkte zur Teilpopulation mit Begleitbehandlung von SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline in Anhang B dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo 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 (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
FIDELIO-DKD	211	n. e. 17 (8,1)	221	n. e. 14 (6,3)	1,28 [0,63; 2,60]; 0,490
FIGARO-DKD	2327	n. e. 166 (7,1)	2304	n. e. 211 (9,2)	0,77 [0,63; 0,95]; 0,013
Gesamt ^b					0,80 [0,66; 0,98]; 0,029
Morbidität					
Renale Morbidität					
<i>renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)</i>					
FIDELIO-DKD	211	n. e. 7 (3,3)	221	n. e. 16 (7,2)	0,43 [0,18; 1,05]; 0,056
FIGARO-DKD	2327	61,90 [n. b] 73 (3,1)	2304	n. e. 108 (4,7)	0,66 [0,49; 0,89]; 0,006
Gesamt ^b					0,63 [0,48; 0,84]; 0,001
Nierenversagen ^{c, d}					
FIDELIO-DKD	211	n. e. 2 (0,9)	221	n. e. 8 (3,6)	0,25 [0,05; 1,20]; 0,062
FIGARO-DKD	2327	n. e. 22 (0,9)	2304	n. e. 38 (1,6)	0,57 [0,34; 0,96]; 0,032
Gesamt ^b					0,52 [0,32; 0,85]; 0,008

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo 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>anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m²^c</i>					
FIDELIO-DKD	211	n. e. 1 (0,5)	221	n. e. 6 (2,7)	0,17 [0,02; 1,43]; 0,064
FIGARO-DKD	2327	n. e. 12 (0,5)	2304	n. e. 21 (0,9)	0,56 [0,27; 1,13]; 0,102
Gesamt ^b					0,48 [0,25; 0,93]; 0,026
<i>ESRD^{c, e}</i>					
FIDELIO-DKD	211	n. e. 1 (0,5)	221	n. e. 5 (2,3)	0,21 [0,02; 1,81]; 0,118
FIGARO-DKD	2327	n. e. 17 (0,7)	2304	n. e. 34 (1,5)	0,49 [0,27; 0,87]; 0,013
Gesamt ^b					0,46 [0,26; 0,80]; 0,005
<i>eGFR-Abnahme ≥ 57 %^c (ergänzend dargestellt)</i>					
FIDELIO-DKD	211	n. e. 6 (2,8)	221	n. e. 16 (7,2)	0,37 [0,14; 0,95]; 0,031
FIGARO-DKD	2327	n. e. 69 (3,0)	2304	n. e. 97 (4,2)	0,70 [0,51; 0,95]; 0,021
Gesamt ^b					0,65 [0,48; 0,87]; 0,004
<i>Renal bedingter Tod^c (ergänzend dargestellt)</i>					
FIDELIO-DKD	211	n. e. 0 (0)	221	n. e. 0 (0)	n. b.
FIGARO-DKD	2327	n. e. 0 (0)	2304	n. e. 1 (< 0,1)	0,00 [0,00; k. A.]; 0,365
Gesamt ^b					–

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo 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 (%)	
Kardiovaskuläre Morbidität	keine geeigneten Daten				
<i>kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)</i>					
FIDELIO-DKD	211	<i>n. e.</i> 34 (16,1)	221	<i>n. e.</i> 33 (14,9)	1,08 [0,67; 1,75]; 0,740
FIGARO-DKD	2327	<i>n. e.</i> 263 (11,3)	2304	<i>n. e.</i> 291 (12,6)	0,89 [0,75; 1,05]; 0,169
Gesamt ^b					0,91 [0,78; 1,06]; 0,238
<i>kardiovaskulärer Tod^c</i>					
FIDELIO-DKD	211	<i>n. e.</i> 13 (6,2)	221	<i>n. e.</i> 12 (5,4)	1,15 [0,52; 2,52]; 0,729
FIGARO-DKD	2327	<i>n. e.</i> 105 (4,5)	2304	<i>n. e.</i> 124 (5,4)	0,83 [0,64; 1,08]; 0,166
Gesamt ^b					0,86 [0,67; 1,10]; 0,225
<i>nicht tödlicher Myokardinfarkt^c</i>					
FIDELIO-DKD	211	<i>n. e.</i> 8 (3,8)	221	<i>n. e.</i> 9 (4,1)	0,93 [0,36; 2,41]; 0,876
FIGARO-DKD	2327	<i>n. e.</i> 55 (2,4)	2304	<i>n. e.</i> 49 (2,1)	1,11 [0,75; 1,63]; 0,599
Gesamt ^b					1,10 [0,77; 1,57]; 0,608
<i>nicht tödlicher Schlaganfall^c</i>					
FIDELIO-DKD	211	<i>n. e.</i> 8 (3,8)	221	<i>n. e.</i> 11 (5,0)	0,77 [0,31; 1,91]; 0,572
FIGARO-DKD	2327	<i>n. e.</i> 76 (3,3)	2304	<i>n. e.</i> 65 (2,8)	1,15 [0,83; 1,61]; 0,400
Gesamt ^b					1,11 [0,81; 1,51]; 0,514
<i>schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)^c</i>					
FIDELIO-DKD	211	<i>n. e.</i> 9 (4,3)	221	<i>n. e.</i> 13 (5,9)	0,72 [0,31; 1,68]; 0,442
FIGARO-DKD	2327	<i>n. e.</i> 59 (2,5)	2304	<i>n. e.</i> 91 (3,9)	0,64 [0,46; 0,89]; 0,008
Gesamt ^b					0,65 [0,48; 0,88]; 0,005

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo 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 kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzend dargestellt)^g</i>					
FIDELIO-DKD	211	k. A ^h	221	k. A ^h	k. A.
FIGARO-DKD	2327	k. A ^h	2304	k. A ^h	k. A.
Gesamt ^d					0,99 [0,86; 1,13]; 0,839
Nebenwirkungen	keine geeigneten Daten				
<p>a. HR [95 %-KI] für die Einzelstudien aus Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte; p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren</p> <p>b. Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (zum Modell siehe Fußnote „a“); stratifiziert nach Region, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte</p> <p>c. Die Darstellung der Einzelkomponenten umfasst nicht die qualifizierenden Ereignisse, sondern alle Ereignisse, die während des Studienverlaufs aufgetreten sind.</p> <p>d. Nierenversagen war definiert als Auftreten von ESRD oder eine eGFR < 15 ml/min/1,73 m², bestätigt durch eine 2. Messung ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung.</p> <p>e. Eine ESRD war gemäß Modul 4 B 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>f. Ein Todesfall wurde als renal bedingt klassifiziert, wenn die Patientin oder der Patient verstirbt und sie oder er eine klinisch indizierte Nierenersatztherapie nicht erhalten hat und es keine andere wahrscheinliche Todesursache gibt.</p> <p>g. kombinierter Endpunkt, bestehend aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, andere kardiovaskuläre Hospitalisierung (instabile Angina pectoris, Arrhythmien, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder adjudiziertes kardiovaskuläres Ereignis verbunden mit einer Hospitalisierung (kardiovaskulärer Tod, neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, transiente ischämische Attacke)</p> <p>h. In der IPD-Metaanalyse hatten im Interventionsarm 428 (16,9 %) Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 430 (17,0 %) Patientinnen und Patienten ein Ereignis.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; 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; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin</p>					

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b [95 %-KI]	
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c							
FIDELIO-DKD	194	74,6 (16,2)	0,12 [-2,22; 2,45]	205	75,0 (16,5)	0,04 [-2,10; 2,19]	0,07 [-2,28; 2,43]; 0,952
FIGARO-DKD	2151	73,1 (16,9)	0,43 [-0,26; 1,12]	2133	74,4 (16,5)	0,41 [-0,30; 1,12]	0,02 [-0,72; 0,77]; 0,956
Gesamt ^d							0,10 [-0,57; 0,77]; 0,766
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KDQOL-36 ^e							
PCS							
FIDELIO-DKD	193	43,4 (9,9)	-0,44 [-1,68; 0,81]	202	43,6 (9,9)	-2,24 [-3,59; -0,89]	1,80 [0,37; 3,24]; 0,014
FIGARO-DKD	2137	43,4 (9,8)	-1,25 [-1,66; -0,84]	2122	43,7 (9,8)	-1,24 [-1,66; -0,82]	-0,01 [-0,45; 0,43]; 0,964
Gesamt ^d							0,13 [-0,26; 0,52]; 0,509
MCS							
FIDELIO-DKD	193	51,3 (9,4)	-0,28 [-1,67; 1,12]	202	52,8 (9,3)	-1,37 [-2,72; -0,01]	1,09 [-0,36; 2,55]; 0,141
FIGARO-DKD	2137	50,8 (10,0)	-0,37 [-0,81; 0,06]	2122	51,0 (9,8)	-0,32 [-0,76; 0,13]	-0,06 [-0,53; 0,41]; 0,804
Gesamt ^d							0,04 [-0,38; 0,46]; 0,855
Krankheitslast der Nierenerkrankung							
FIDELIO-DKD	194	75,2 (25,9)	4,24 [1,11; 7,37]	205	76,2 (25,1)	2,88 [-0,49; 6,24]	1,37 [-2,05; 4,78]; 0,432
FIGARO-DKD	2148	75,4 (26,2)	1,47 [0,38; 2,55]	2128	76,1 (25,1)	0,95 [-0,15; 2,05]	0,51 [-0,63; 1,66]; 0,381
Gesamt ^d							0,60 [-0,49; 1,68]; 0,281 ^f

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b [95 %-KI]	
Symptome und Probleme der Nierenerkrankung							
FIDELIO-DKD	194	82,6 (15,4)	-0,19 [-1,82; 1,45]	205	84,5 (13,6)	-2,25 [-3,97; -0,53]	2,06 [0,24; 3,88]; 0,027
FIGARO-DKD	2151	83,1 (15,6)	-1,01 [-1,61; -0,42]	2133	83,9 (15,0)	-1,04 [-1,63; -0,44]	0,02 [-0,61; 0,65]; 0,944
Gesamt ^d							0,16 [-0,41; 0,73]; 0,586
Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben							
FIDELIO-DKD	194	87,5 (14,5)	0,62 [-1,11; 2,34]	205	88,7 (14,3)	-1,72 [-3,62; 0,18]	2,34 [0,36; 4,31]; 0,021
FIGARO-DKD	2143	87,2 (15,9)	0,46 [-0,18; 1,10]	2128	87,4 (15,4)	-0,05 [-0,72; 0,61]	0,52 [-0,17; 1,20]; 0,139
Gesamt ^d							0,34 [-0,28; 0,96]; 0,288
<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. Einzelstudien: MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich die Kovariaten UACR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable) und 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. IPD-Metaanalyse: MMRM mit den Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, UACR 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>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>f. Eigene Berechnung aus aggregierten Daten, Modell mit festem Effekt. Laut pU liegen wegen Konvergenzproblemen keine Ergebnisse vor.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IPD: individuelle Patientendaten; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; KI: Konfidenzintervall; 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; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Finerenon im Vergleich zu Placebo.

Morbidität

Nierenversagen

Für den Endpunkt Nierenversagen zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Finerenon im Vergleich zu Placebo.

Kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) und schwere kardiovaskuläre Ereignisse (operationalisiert als kardiovaskuläre Hospitalisierung)

Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und schwere kardiovaskuläre Ereignisse (operationalisiert als kardiovaskuläre Hospitalisierung) liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ausgewertet mittels MMRM

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KDQOL-36 ausgewertet mittels MMRM

PCS, MCS, Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung und Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben

Für die 5 Domänen des KDQOL-36, PCS, MCS, Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung und Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQOL-36 zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Auswertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. Andere)
- Albuminurie zur Screening Visite (hohe Albuminurie vs. sehr hohe Albuminurie)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkt Nierenversagen Vorteile von Finerenon in der Metaanalyse. Geeignete Daten für die kardiovaskuläre Morbidität sowie zu Nebenwirkungen fehlen.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Finerenon aus der Dossierbewertung A23-14 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Finerenon unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-14 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-14_finerenon_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bayer Vital. Finerenon (KERENDIA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/927/#dossier>.
3. Bayer. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1566: Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/927/#beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bayer Vital. Finerenon (KERENDIA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Nachreichung; Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) und Diabetes mellitus Typ II [unveröffentlicht]. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Finerenon (D-909 + D-908) [online]. 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-927/2023-07-10_Wortprotokoll_Finerenon_D-909.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-15_finerenon_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
7. Aci Clinical. CEC Charter 2019: Finerenone (BAY 94-8862) Phase III Program Clinical Event Committee Charter, Version 3.0.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und Nebenwirkungen

Tabelle 8: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo 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 (%)	
Morbidität					
<i>Renale Morbidität mit eGFR-Abnahme ≥ 40 % (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)^{b, c}</i>					
FIDELIO-DKD	211	<i>n. e.</i> 34 (16,1)	221	<i>n. e.</i> 36 (16,3)	0,98 [0,61; 1,56]; 0,919
FIGARO-DKD	2327	<i>n. e.</i> 217 (9,3)	2304	<i>n. e.</i> 281 (12,2)	0,75 [0,63; 0,90]; 0,002
Gesamt ^d					0,78 [0,66; 0,92]; 0,003
<i>Bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzend dargestellt)^e</i>					
FIDELIO-DKD	211	<i>n. e.</i> 11 (5,2)	221	<i>n. e.</i> 18 (8,1)	0,62 [0,29; 1,31]; 0,204
FIGARO-DKD	2327	<i>n. e.</i> 56 (2,4)	2304	<i>n. e.</i> 79 (3,4)	0,69 [0,49; 0,97]; 0,031
Gesamt ^d					0,67 [0,49; 0,91]; 0,011
<i>Gesamthospitalisierung (ergänzend dargestellt)</i>					
FIDELIO-DKD	211	47,43 [n. b.] 87 (41,2)	221	45,83 [n. b.] 94 (42,5)	0,94 [0,70; 1,26]; 0,662
FIGARO-DKD	2327	<i>n. e.</i> 903 (38,8)	2304	57,10 [n. b.] 918 (39,8)	0,97 [0,88; 1,06]; 0,506
Gesamt ^d					0,97 [0,78; 1,20]; 0,758

Tabelle 8: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo 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. Einzelstudien: HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region, sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach UACR 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 $\geq 40\%$ 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 $\geq 40\%$ gegenüber der Baseline liegen nicht vor. Für Ergebnisse zu den Einzelkomponenten Nierenversagen und renal bedingter Tod siehe renale Morbidity mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ (Tabelle 5).</p> <p>d. IPD-Metaanalyse: HR [95 %-KI] aus Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte; p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren</p> <p>e. Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ auf $< 30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder auf $< 15\text{ ml/min/1,73 m}^2$ gegenüber Baseline, die in einer 2. Messung, ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung, bestätigt werden musste</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; 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; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin</p>					

Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)^{b, c}</i>					
FIDELIO-DKD	210	176 (83,8)	221	177 (80,1)	–
FIGARO-DKD	2326	1926 (82,8)	2302	1924 (83,6)	–
<i>SUEs (ergänzend dargestellt)^{b, c}</i>					
FIDELIO-DKD	210	64 (30,5)	221	65 (29,4)	1,04 [0,78; 1,38]; 0,809
FIGARO-DKD	2326	661 (28,4)	2302	696 (30,2)	0,94 [0,86; 1,03]; 0,175
Gesamt ^d					0,95 [0,87; 1,03]; 0,221
<i>Abbruch wegen UEs (ergänzend dargestellt)^b</i>					
FIDELIO-DKD	210	10 (4,8)	221	11 (5,0)	0,96 [0,42; 2,21]; 0,917
FIGARO-DKD	2326	85 (3,7)	2302	94 (4,1)	0,90 [0,67; 1,19]; 0,449
Gesamt ^d					0,90 [0,69; 1,18]; 0,454
<i>Hyperkaliämie (PT, SUE) (ergänzend dargestellt)^b</i>					
FIDELIO-DKD	210	k. A.	221	k. A.	k. A.
FIGARO-DKD	2326	k. A.	2302	k. A.	k. A.
Gesamt ^d					k. A.
a. Einzelstudien: log-binomiales Regressionsmodell					
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 Therapieunterbrechung oder einem 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 und in der Gesamtpopulation der Studie FIGARO-DKD 50,3 % im Interventionsarm und 47,4 % im Vergleichsarm die Therapie unterbrach (keine Angaben für die relevante Teilpopulation). Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation abbrechen (22–24 % in der Studie FIDELIO-DKD, bzw. 24–26 % in der Studie FIGARO-DKD, siehe Dossierbewertung A23-14 [1]), nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in den Auswertungen berücksichtigt.					
c. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse					
d. IPD-Metaanalyse: log-binomiales Regressmodell mit Studie als Kovariate					
IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; 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; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der Teilpopulation mit Begleitbehandlung von SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Population mit Begleitbehandlung mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
FIDELIO-DKD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FIGARO-DKD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt	413	k. A. 18 (4,4)	374	k. A. 20 (5,3)	0,68 [0,35; 1,32]; 0,252
Morbidität					
Nierenversagen ^{b, c}					
FIDELIO-DKD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FIGARO-DKD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt	413	k. A. 2 (0,5)	374	k. A. 5 (1,3)	0,26 [0,05; 1,35]; 0,086
anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m ²				k. A.	
ESRD ^d				k. A.	
eGFR-Abnahme ≥ 57 %				k. A.	
renal bedingter Tod ^e				k. A.	
<i>kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)</i>					
FIDELIO-DKD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FIGARO-DKD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt	413	k. A. 38 (9,2)	374	k. A. 45 (12,0)	0,65 [0,42; 1,02]; 0,061

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Population mit Begleitbehandlung mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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>kardiovaskulärer Tod</i>					<i>k. A.</i>
<i>nicht tödlicher Myokardinfarkt</i>					<i>k. A.</i>
<i>nicht tödlicher Schlaganfall</i>					<i>k. A.</i>
<i>schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)</i>					<i>k. A.</i>
<p>a. IPD-Metaanalyse: Cox-Regressionsmodell mit Faktor Studie als fester Effekt, stratifiziert nach Region, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte; da für die Einzelstudien keine Angaben zu Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis vorliegen, werden diese für die Metaanalyse dargestellt.</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 2. Messung ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung.</p> <p>d. Eine ESRD war gemäß Modul 4 B 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 die Patientin oder der Patient verstirbt und sie oder er eine klinisch indizierte Nierenersatztherapie nicht erhalten hat und es keine andere wahrscheinliche Todesursache gibt.</p>					

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Population mit Begleitbehandlung mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten zu Baseline (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin					

Anhang C Grafische Darstellung zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

C.1 Kaplan-Meier-Kurven der Studie FIDELIO-DKD

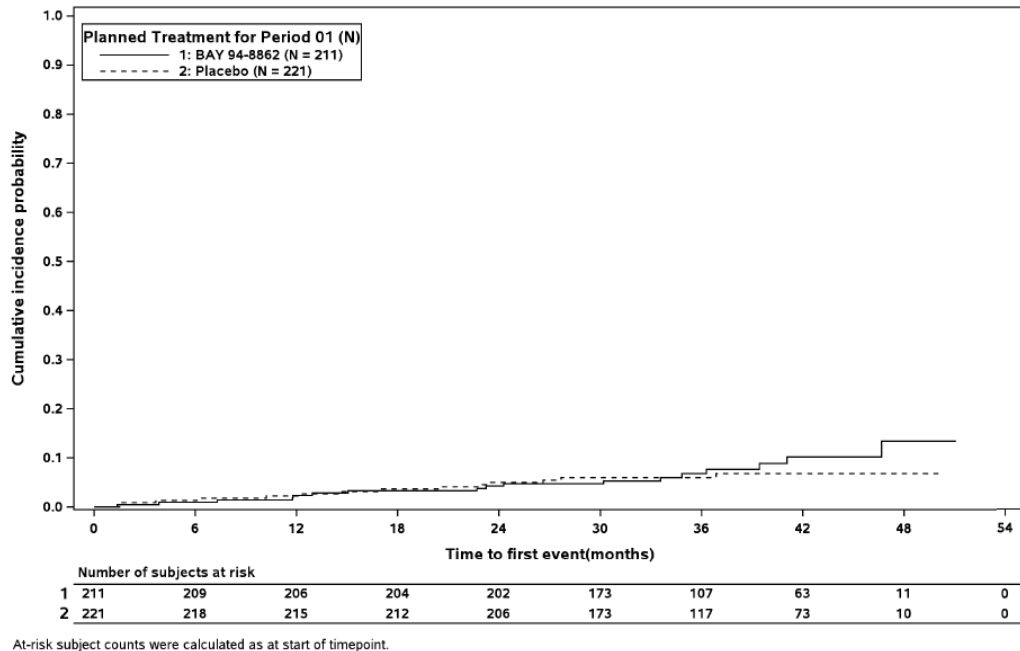


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD

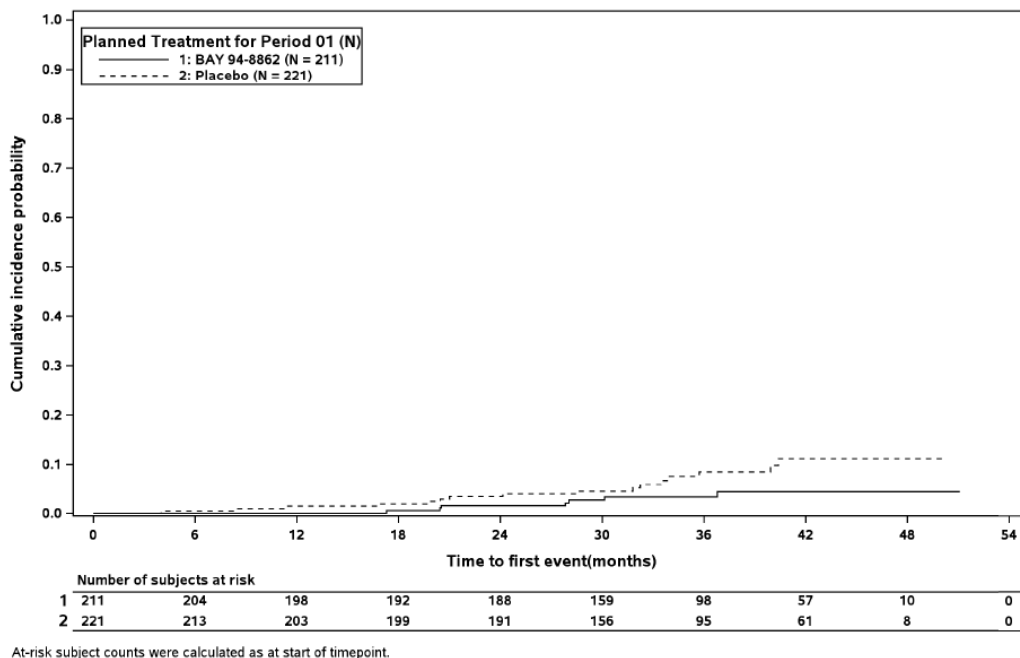
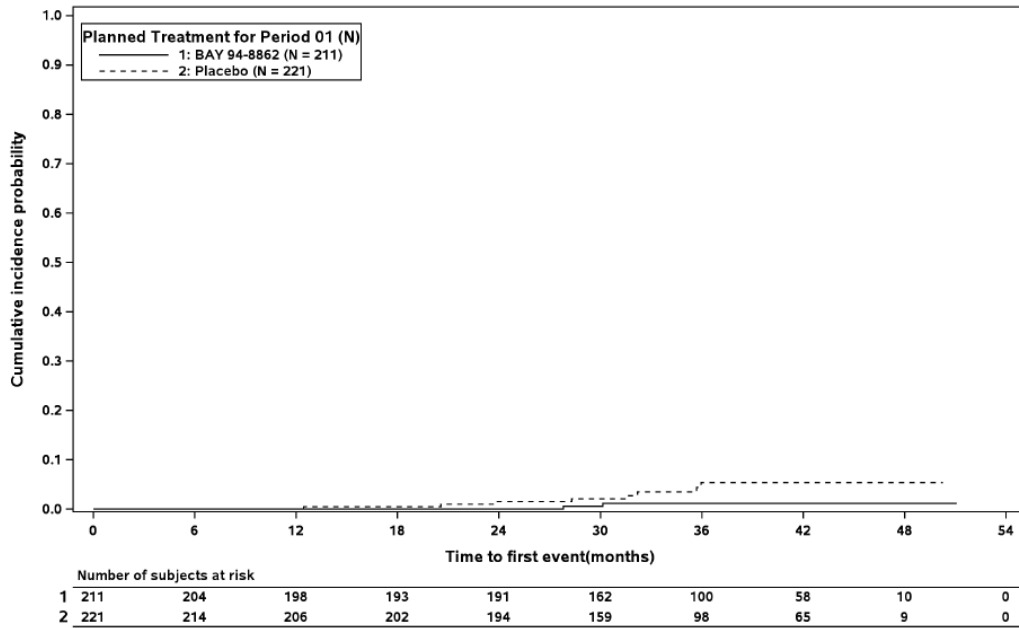
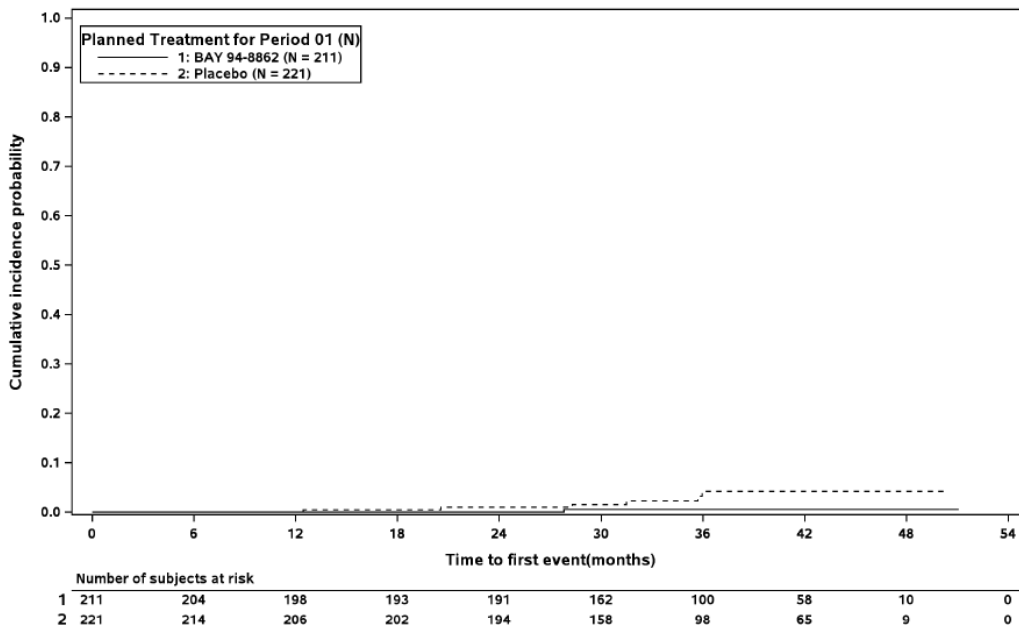


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD



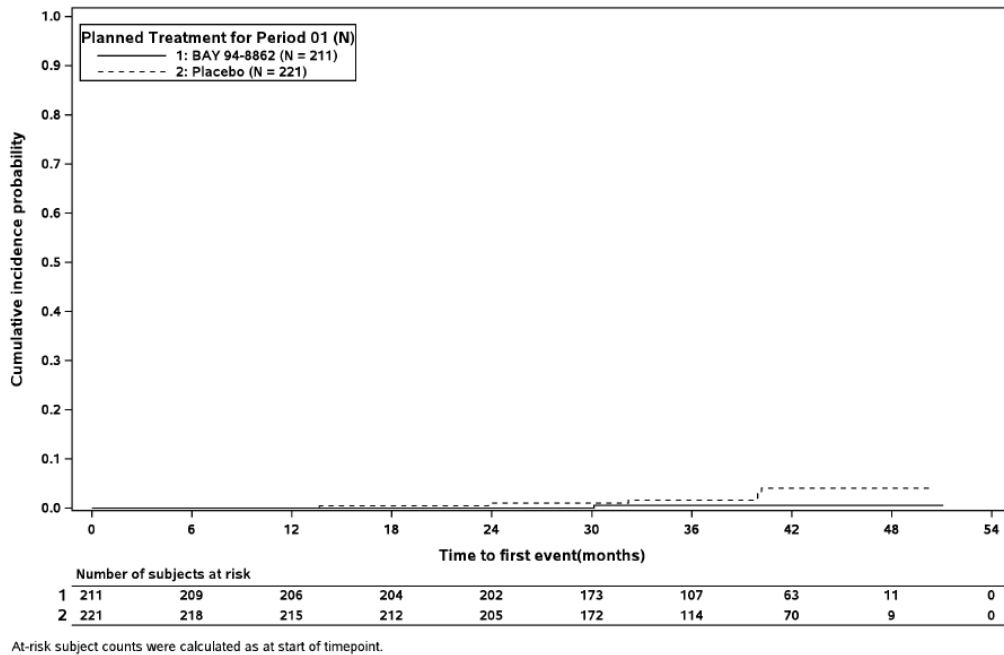
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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



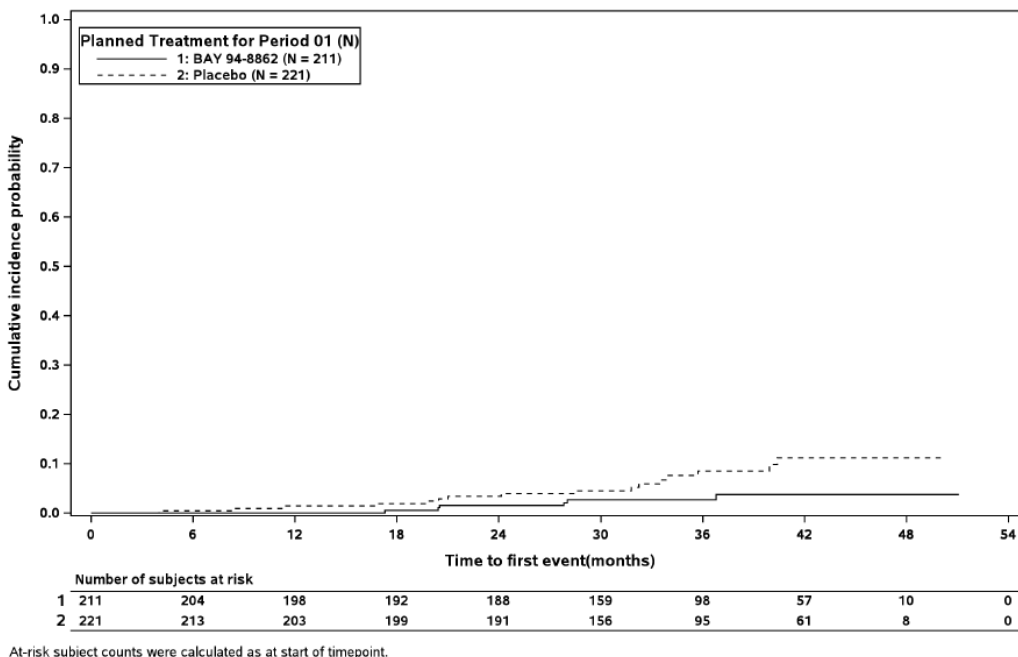
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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



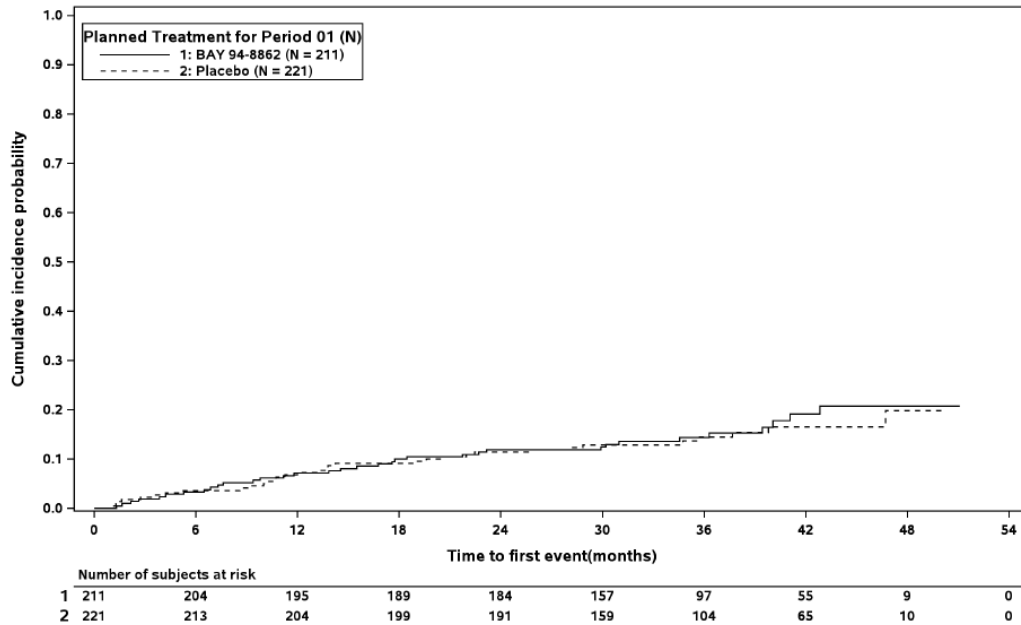
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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



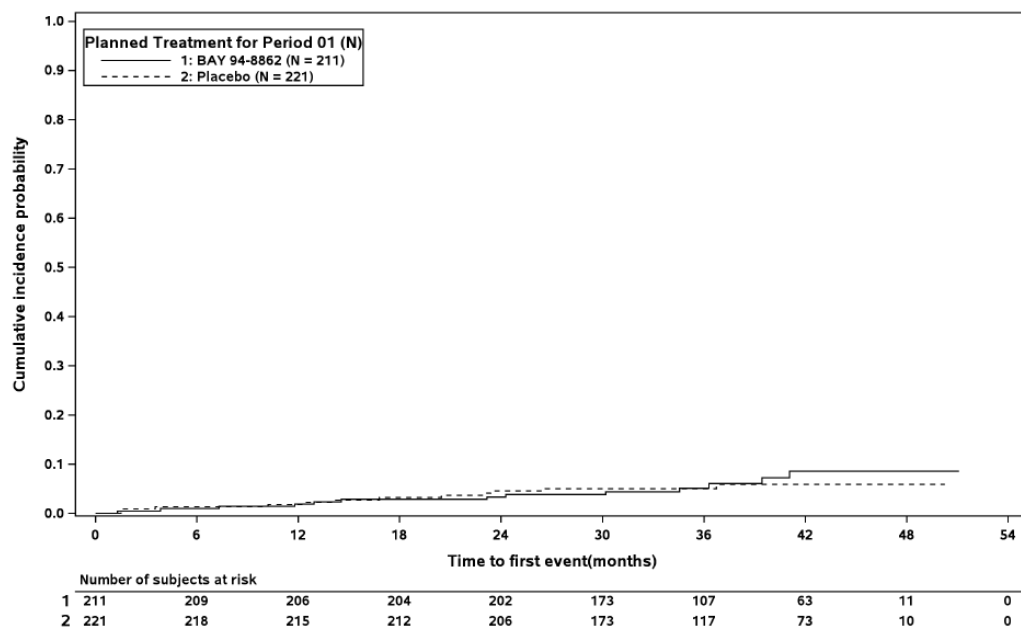
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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



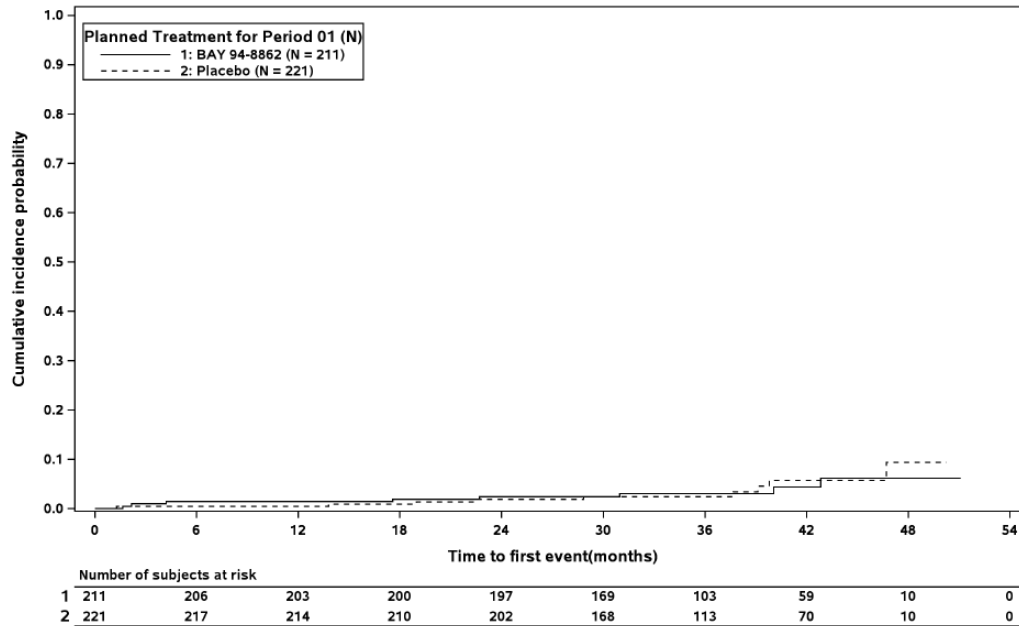
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD



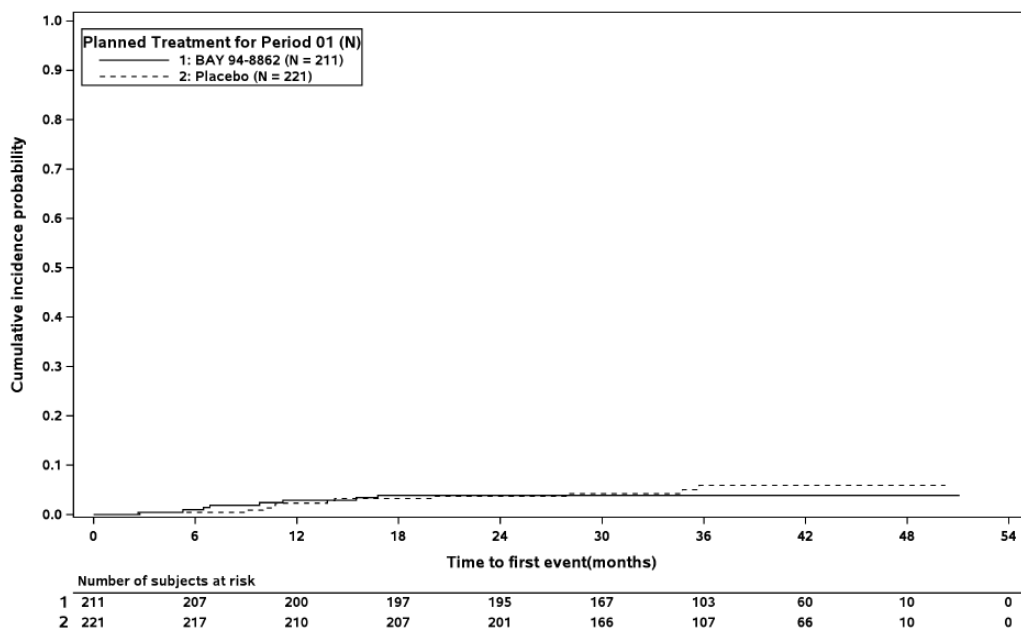
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD



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

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD



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

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD

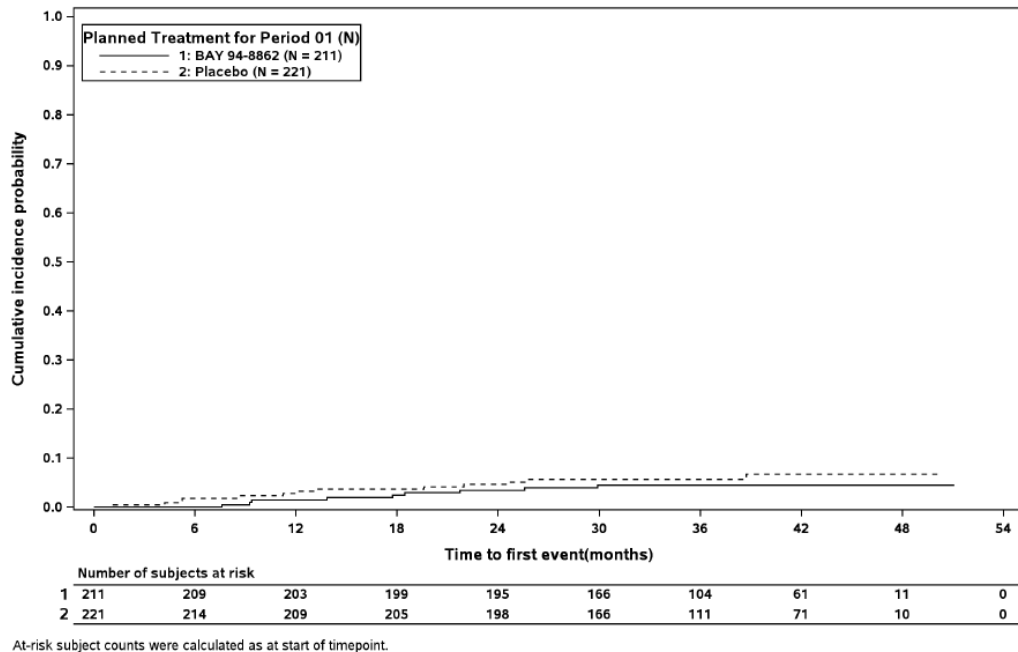


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD

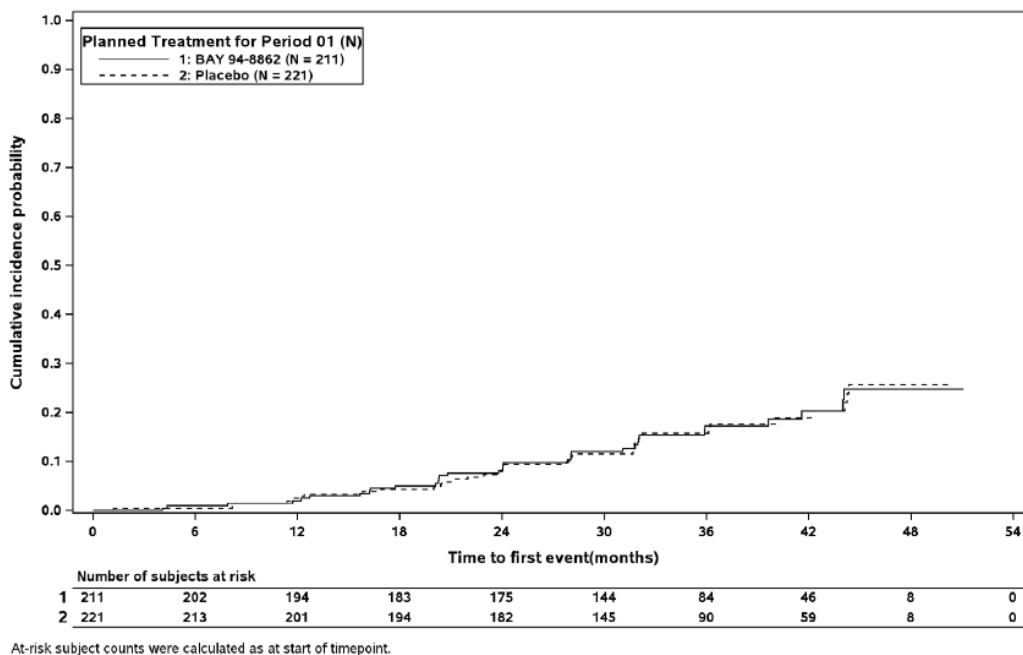
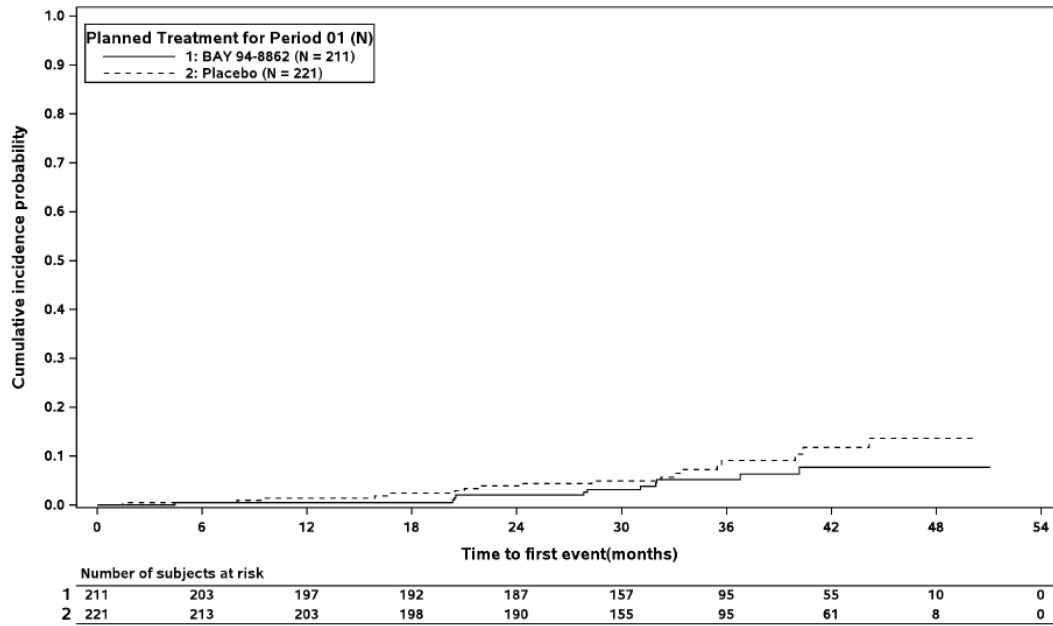
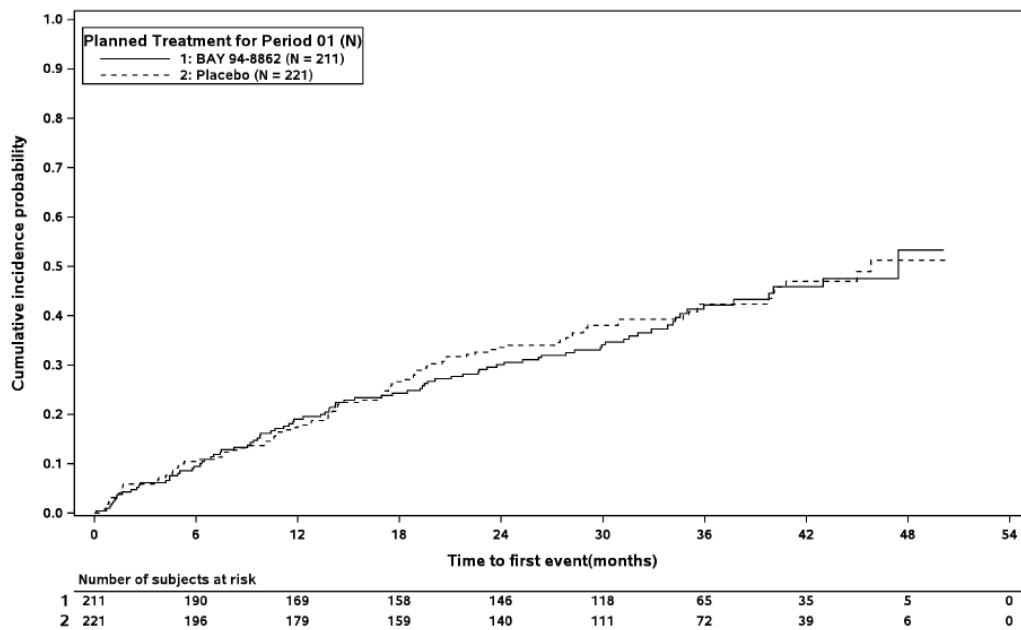


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 40\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD



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 vs. Placebo, Studie FIDELIO-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 vs. Placebo, Studie FIDELIO-DKD

C.2 Kaplan-Meier-Kurven der Studie FIGARO-DKD

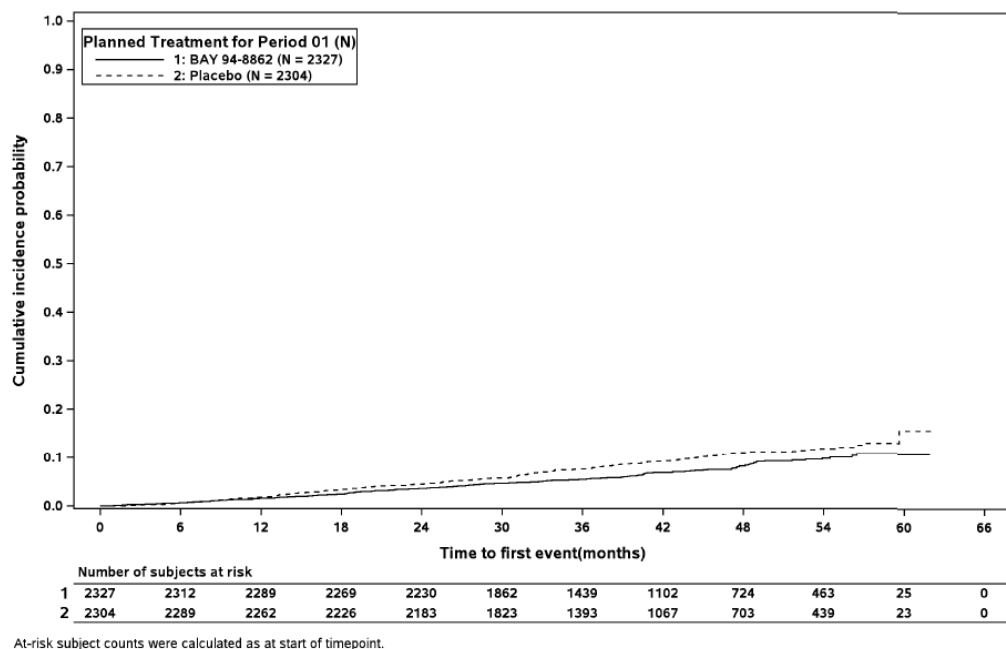


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD

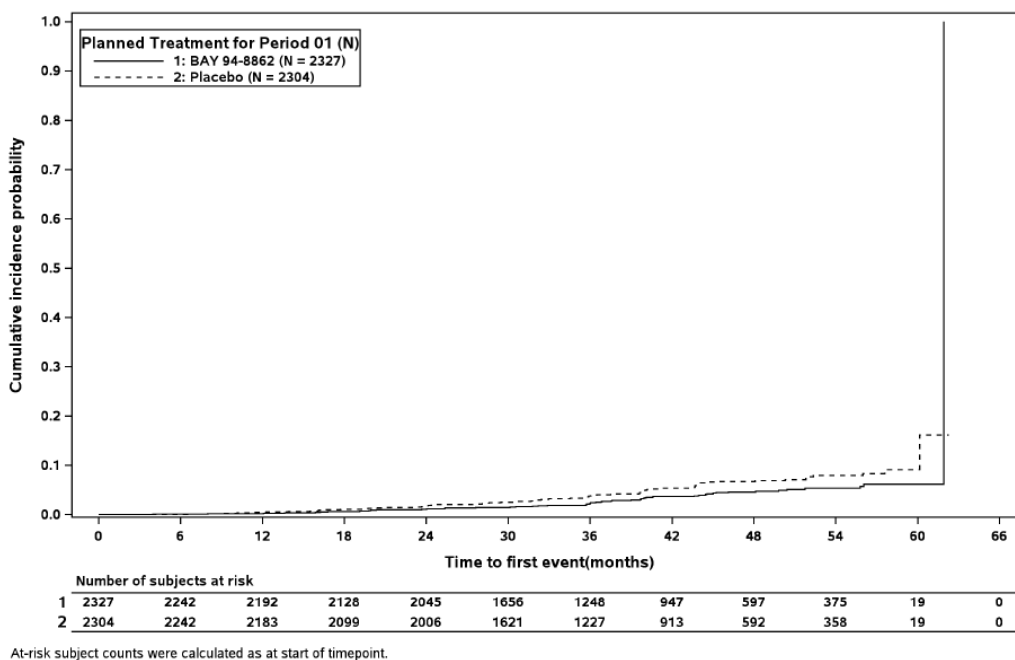
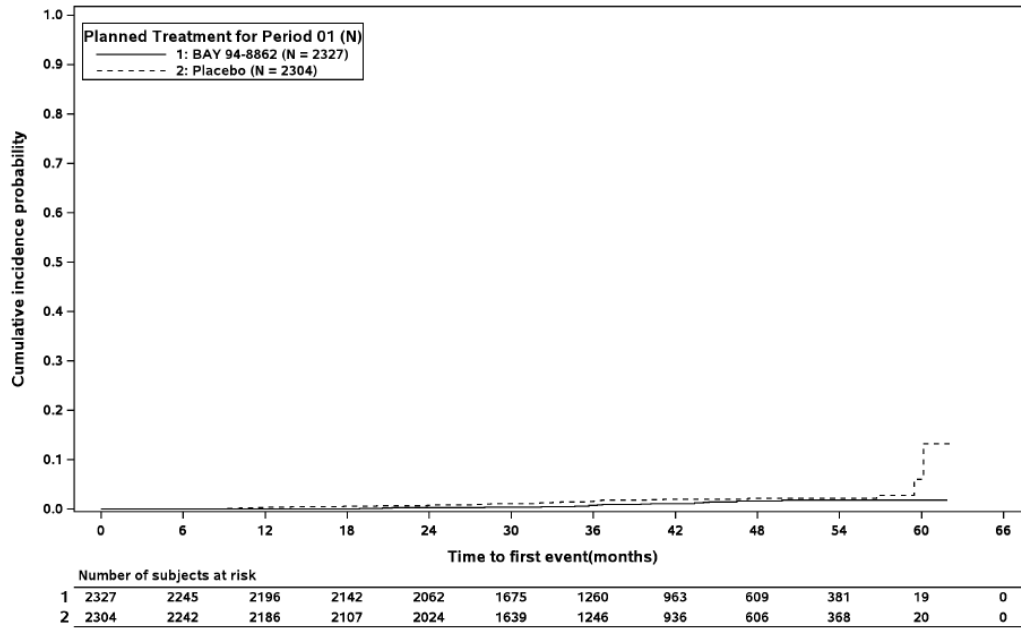
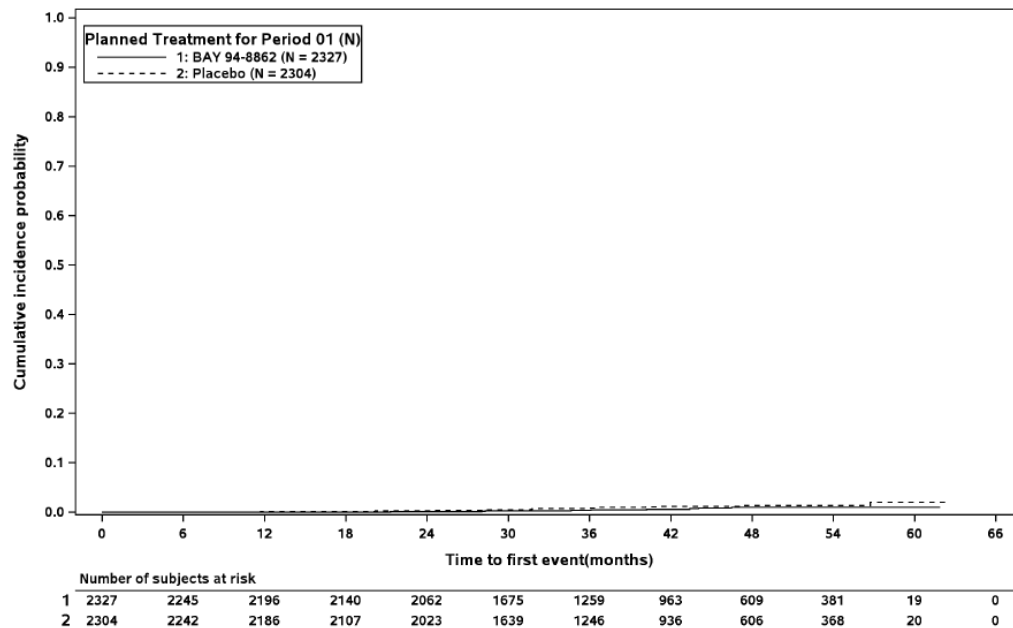


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD



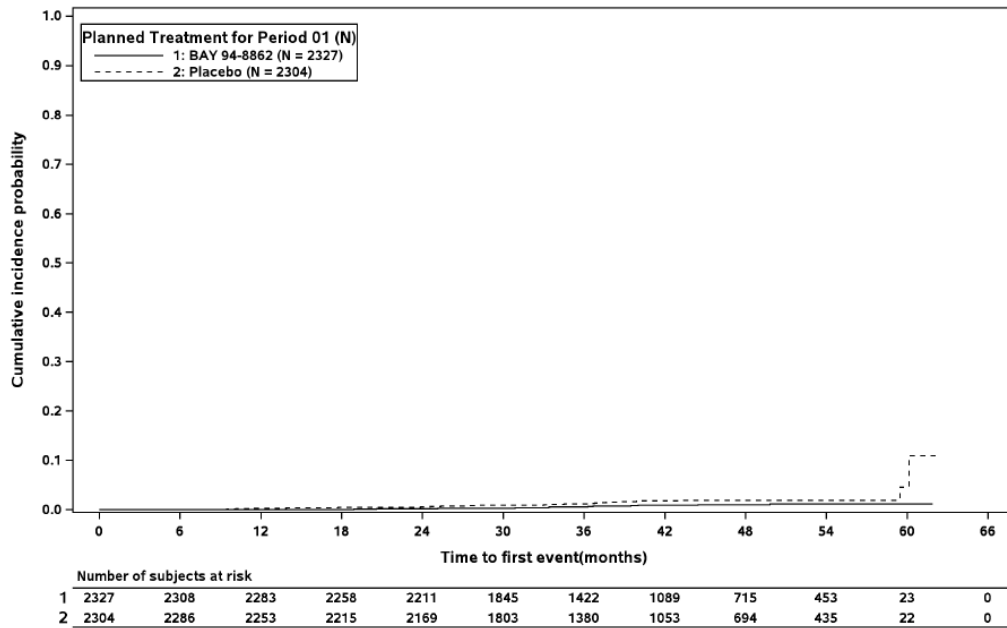
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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



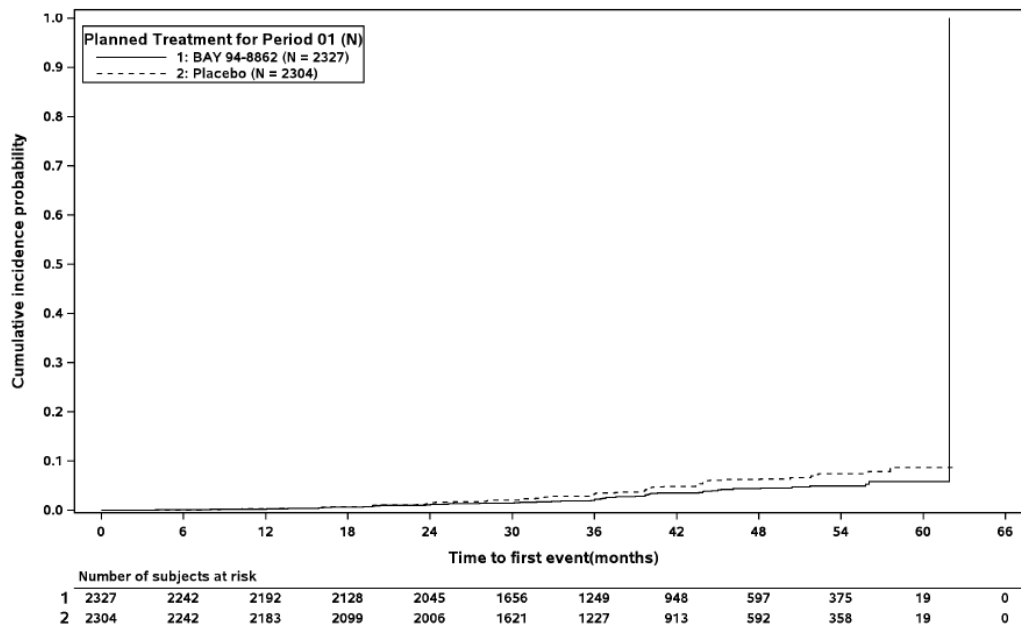
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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



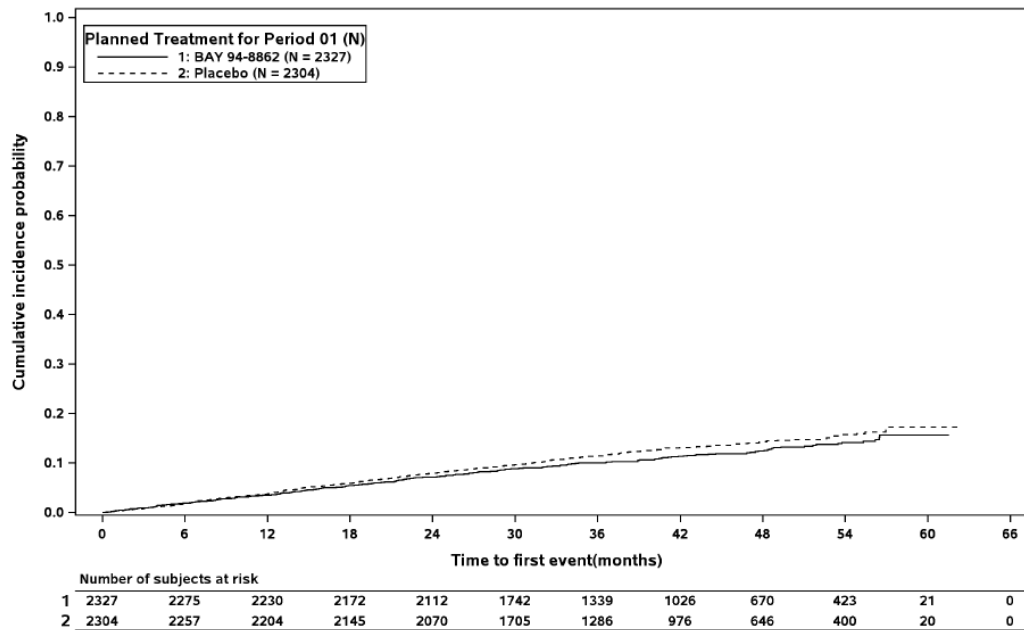
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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



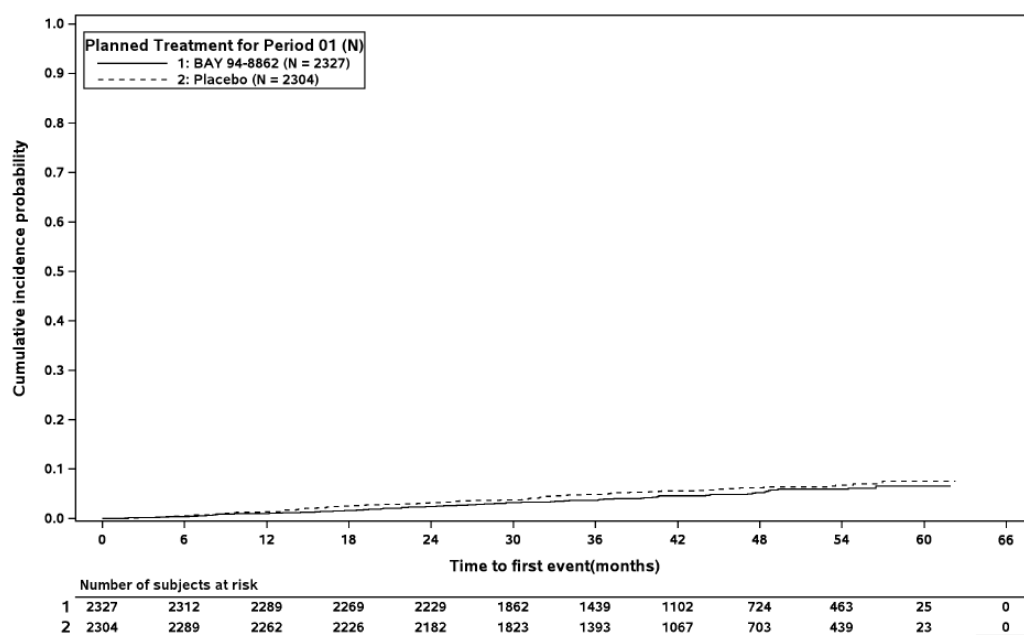
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD



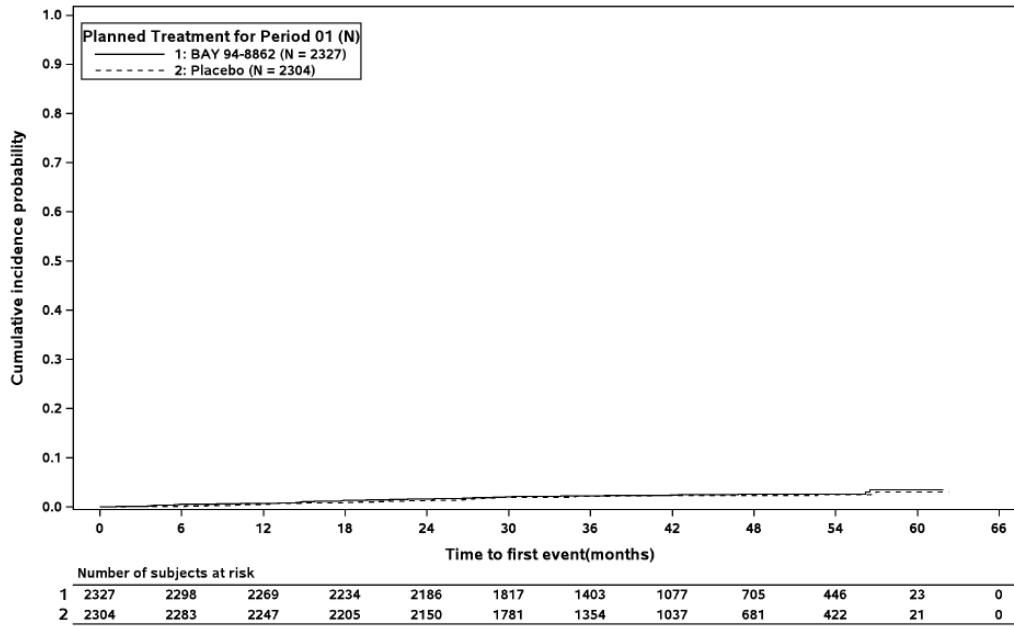
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzend dargestellten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD



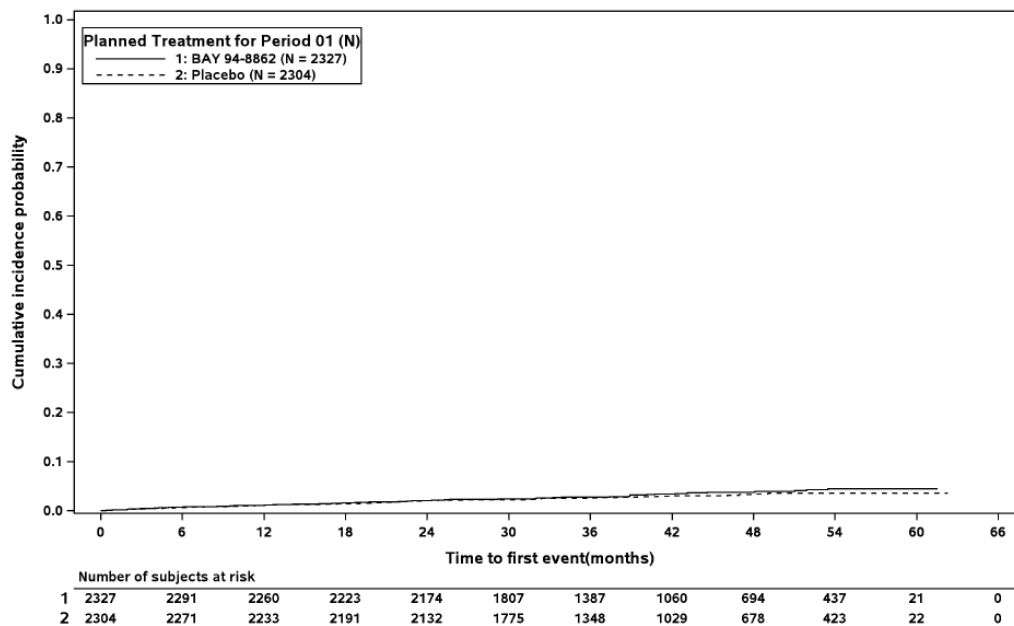
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD



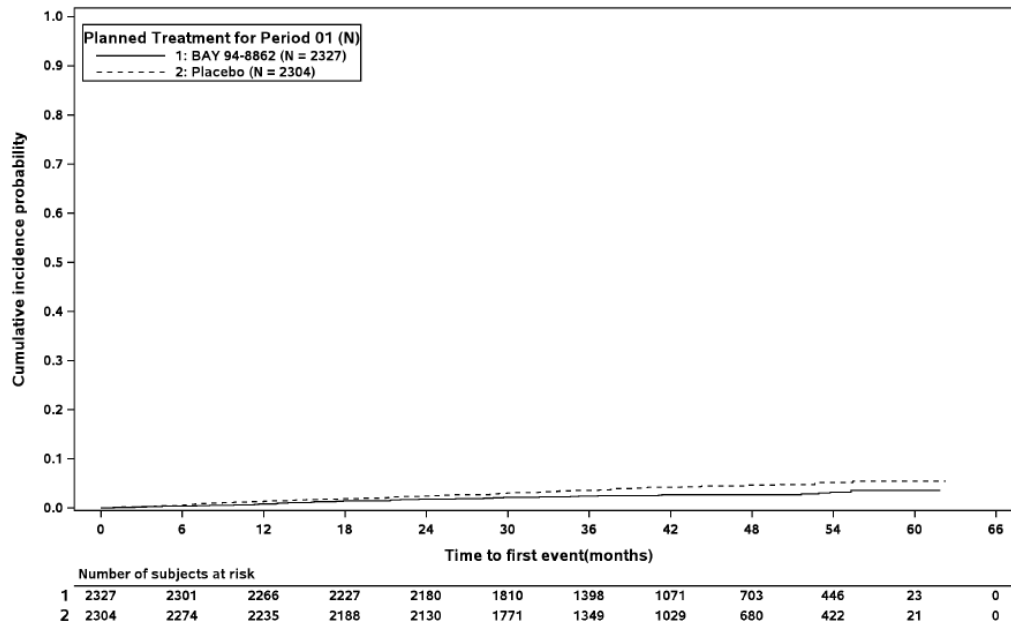
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD



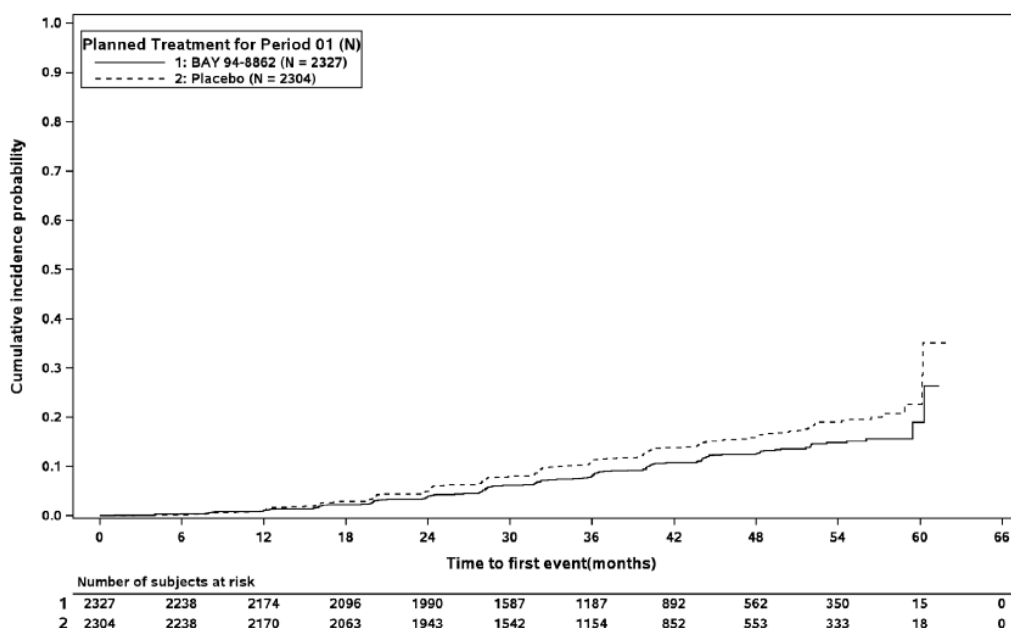
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für die ergänzend dargestellte Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FIGARO-DKD



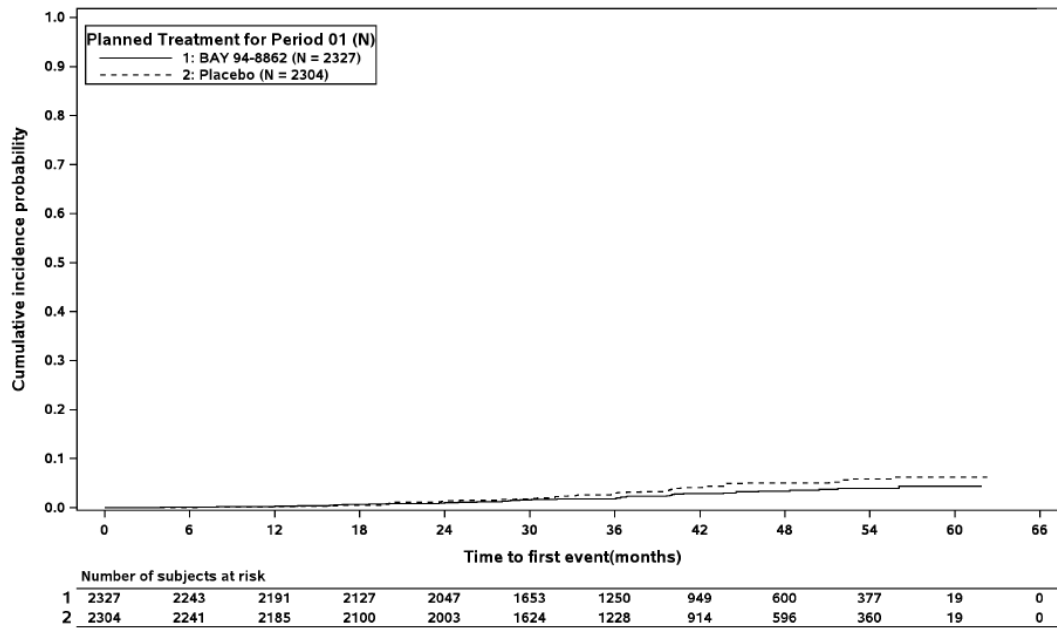
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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



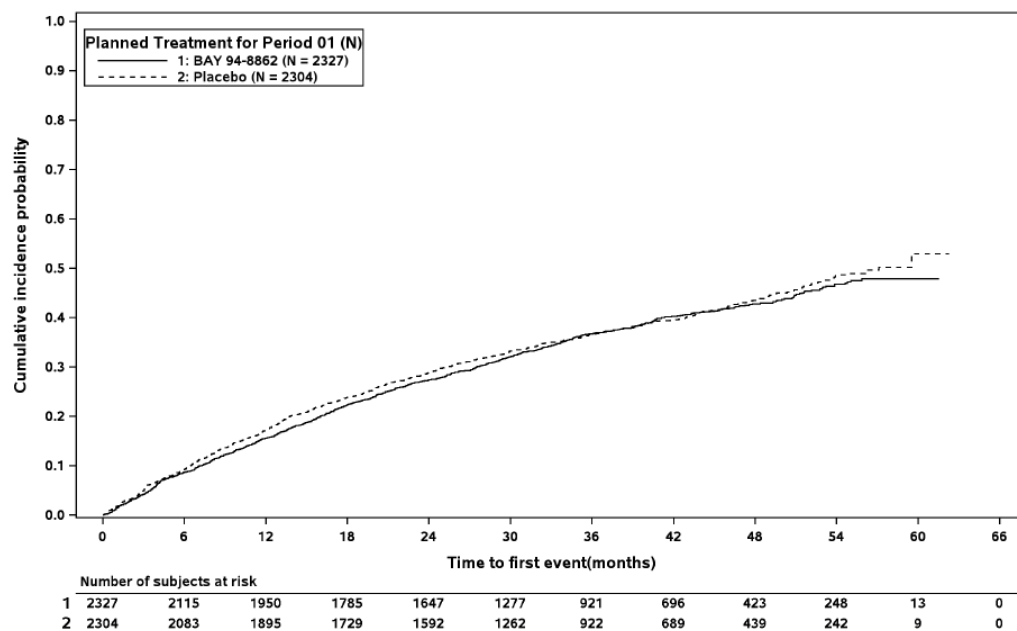
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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