

# Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4)

Addendum zum Projekt A23-15  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

**ADDENDUM**

Projekt: A23-70

Version: 1.0

Stand: 28.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1607

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4) – Addendum zum Projekt A23-15

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

11.07.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-70

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Isabelle Paulußen
- Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

### **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

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Ergebnisse .....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	3
2.1.2 Verzerrungspotenzial .....	7
2.1.3 Ergebnisse.....	9
2.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	16
2.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	18
<b>2.2 Zusammenfassung.....</b>	<b>18</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>20</b>
<b>Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und Nebenwirkungen .....</b>	<b>21</b>
<b>Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der Teilpopulation mit Begleitbehandlung von SGLT2-Inhibitoren zu Baseline .....</b>	<b>24</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo .....	4
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	8
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	9
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo .....	13
Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	17
Tabelle 7: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 8: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo.....	21
Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo .....	23
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 zu Baseline.....	24

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
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 A23-15 (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 A23-15 [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 in der relevanten Teilpopulation (Stadium 3 und 4) der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD die chronische Nierenerkrankung (CKD) nicht in ausreichendem Umfang mit Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren 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. Insbesondere wurde in der mündlichen Anhörung [5] deutlich, dass der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bei CKD den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. 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 (4 % bzw. 6 %) der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn an einen SGLT2-Inhibitor 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 zur Baseline (ja vs. nein) legt der pU im Dossier sowie in der Stellungnahme [4] nicht vor, reichte diese aber im Nachgang zur mündlichen Anhörung nach [3]. 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 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 A23-15 [1]. Im Folgenden wird das in der Dossierbewertung A23-15 noch nicht dargestellte endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für beide Studien beschrieben.



## Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 1 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 1: 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.

## 2.1 Ergebnisse

### 2.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - renale Morbidität mit Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 57$  %
  - 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 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ <sup>a</sup>	Kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse <sup>b</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)	SUES	Abbruch wegen UEs	Hyperkaliämie (PT, SUES)	Weitere spezifische UEs
FIDELIO-DKD	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>
FIGARO-DKD	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>

a. kombinierter renaler Endpunkt, bestehend aus Nierenversagen (definiert als bestätigt anhaltende Abnahme der eGFR auf  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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

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 eGFR auf  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder Nierenerkrankung im Endstadium [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 mittleren eGFR-Ausgangswerte (ca.  $43 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) der Patientinnen und Patienten wird in der vorliegenden Datensituation von einer hinreichenden Patientenrelevanz der Komponente eGFR-Abnahme  $\geq 57 \%$  ausgegangen und der kombinierte Endpunkt herangezogen.

### ***Nierenversagen (Komponente des kombinierten Endpunkts renale Morbidität)***

Der pU legt in Modul 4 A 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 [1].

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 [6].

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 FIDELIO-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 [7], 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 [1]. 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 (29–30 % in der Studie FIDELIO-DKD und 31–34 % in der Studie FIGARO-DKD, siehe Dossierbewertung A23-15 [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. Es ist jedoch anzumerken, dass sich in dieser Analyse bei den SUE (abweichend von der Analyse in Modul 4 A) kein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention zeigt (0,97 [0,92; 1,02];  $p = 0,2992$ ).

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.

### **2.1.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ <sup>a</sup>	Kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse <sup>b</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KDQOL-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Hyperkaliämie (PT, SUEs)	Weitere spezifische UEs
FIDELIO-DKD	N	N	N	– <sup>c</sup>	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
FIGARO-DKD	N	N	N	– <sup>c</sup>	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>

a. kombinierter renaler Endpunkt, bestehend aus Nierenversagen (definiert als bestätigt anhaltende Abnahme der eGFR auf  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  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

b. operationalisiert als kardiovaskuläre Hospitalisierung

c. keine geeigneten Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.1.1); 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 2.1.1)

e. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen

f. keine geeigneten Auswertungen zu übergeordneten UE-Endpunkten vorhanden (siehe Abschnitt 2.1.1); 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 renale Morbidität mit eGFR-Abnahme  $\geq 57\%$  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 2.1.1).

### 2.1.3 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Finerenon mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 und 4 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 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 befinden sich in der Dossierbewertung A23-15 [1].

Tabelle 4: 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 <sup>a</sup>
	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 (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 202 (7,7)	2620	n. e. 230 (8,8)	0,87 [0,72; 1,05]; 0,157
FIGARO-DKD	1359	n. e. 167 (12,3)	1362	n. e. 159 (11,7)	1,05 [0,85; 1,31]; 0,648
Gesamt <sup>b</sup>					0,94 [0,82; 1,09]; 0,421
<b>Morbidität</b>					
<b>Renale Morbidität</b>					
renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt)					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 245 (9,3)	2620	n. e. 310 (11,8)	0,78 [0,66; 0,92]; 0,004
FIGARO-DKD	1359	n. e. 35 (2,6)	1362	n. e. 31 (2,3)	1,15 [0,71; 1,87]; 0,569
Gesamt <sup>b</sup>					0,82 [0,70; 0,96]; 0,014

Tabelle 4: 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 <sup>a</sup>
	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 (%)	
Nierenversagen <sup>c, d</sup>					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 206 (7,9)	2620	n. e. 227 (8,7)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,228
FIGARO-DKD	1359	n. e. 24 (1,8)	1362	n. e. 24 (1,8)	0,96 [0,54; 1,70]; 0,887
Gesamt <sup>b</sup>					0,90 [0,75; 1,07]; 0,233
anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m <sup>2c</sup>					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 166 (6,3)	2620	n. e. 193 (7,4)	0,84 [0,69; 1,04]; 0,108
FIGARO-DKD	1359	n. e. 16 (1,2)	1362	n. e. 17 (1,2)	0,90 [0,45; 1,81]; 0,772
Gesamt <sup>b</sup>					0,85 [0,70; 1,04]; 0,105
ESRD <sup>c, e</sup>					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 118 (4,5)	2620	n. e. 134 (5,1)	0,88 [0,69; 1,13]; 0,316
FIGARO-DKD	1359	n. e. 15 (1,1)	1362	n. e. 15 (1,1)	0,98 [0,48; 2,01]; 0,964
Gesamt <sup>b</sup>					0,89 [0,70; 1,12]; 0,325
eGFR-Abnahme ≥ 57 % <sup>c</sup>					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 161 (6,1)	2620	n. e. 229 (8,7)	0,70 [0,57; 0,85]; < 0,001
FIGARO-DKD	1359	n. e. 21 (1,5)	1362	n. e. 19 (1,4)	1,11 [0,59; 2,07]; 0,746
Gesamt <sup>b</sup>					0,73 [0,60; 0,89]; 0,001
renal bedingter Tod <sup>c, f</sup>					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 2 (< 0,1)	2620	n. e. 2 (< 0,1)	1,02 [0,14; 7,24]; 0,985
FIGARO-DKD	1359	n. e. 0 (0)	1362	n. e. 1 (< 0,1)	n. b. 0,296
Gesamt <sup>b</sup>					0,69 [0,12; 4,14]; 0,685



Tabelle 4: 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 <sup>a</sup>
	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 (%)	
<b>Kardiovaskuläre Morbidität</b>	keine geeigneten Daten				
<i>kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt<sup>9</sup>) (ergänzend dargestellt)</i>					
FIDELIO-DKD	2622	<i>n. e.</i> 333 (12,7)	2620	<i>n. e.</i> 387 (14,8)	0,84 [0,73; 0,97]; 0,020
FIGARO-DKD	1359	<i>n. e.</i> 195 (14,3)	1362	<i>n. e.</i> 228 (16,7)	0,84 [0,69; 1,02]; 0,072
Gesamt <sup>b</sup>					0,84 [0,74; 0,94]; 0,003
<i>kardiovaskulärer Tod<sup>c</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2622	<i>n. e.</i> 115 (4,4)	2620	<i>n. e.</i> 138 (5,3)	0,83 [0,65; 1,06]; 0,140
FIGARO-DKD	1359	<i>n. e.</i> 89 (6,5)	1362	<i>n. e.</i> 90 (6,6)	0,99 [0,74; 1,32]; 0,932
Gesamt <sup>b</sup>					0,89 [0,74; 1,08]; 0,234
<i>nicht tödlicher Myokardinfarkt<sup>c</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2622	<i>n. e.</i> 62 (2,4)	2620	<i>n. e.</i> 78 (3,0)	0,78 [0,56; 1,09]; 0,146
FIGARO-DKD	1359	<i>n. e.</i> 48 (3,5)	1362	<i>n. e.</i> 53 (3,9)	0,89 [0,60; 1,31]; 0,548
Gesamt <sup>b</sup>					0,83 [0,64; 1,06]; 0,138
<i>nicht tödlicher Schlaganfall<sup>c</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2622	<i>n. e.</i> 82 (3,1)	2620	<i>n. e.</i> 76 (2,9)	1,06 [0,78; 1,45]; 0,700
FIGARO-DKD	1359	<i>n. e.</i> 32 (2,4)	1362	<i>n. e.</i> 46 (3,4)	0,70 [0,44; 1,10]; 0,116
Gesamt <sup>b</sup>					0,92 [0,71; 1,19]; 0,531
<i>schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)<sup>c</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2622	<i>n. e.</i> 130 (5,0)	2620	<i>n. e.</i> 149 (5,7)	0,87 [0,69; 1,10]; 0,242
FIGARO-DKD	1359	<i>n. e.</i> 58 (4,3)	1362	<i>n. e.</i> 72 (5,3)	0,79 [0,56; 1,12]; 0,187
Gesamt <sup>b</sup>					0,84 [0,69; 1,02]; 0,085

Tabelle 4: 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 <sup>a</sup>
	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)<sup>g</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2622	k. A. <sup>h</sup>	2620	k. A. <sup>h</sup>	k. A.
FIGARO-DKD	1359	k. A. <sup>h</sup>	1362	k. A. <sup>h</sup>	k. A.
Gesamt <sup>d</sup>					0,90 [0,81; 0,99]; 0,028
<b>Nebenwirkungen</b>		keine geeigneten Daten			
<p>a. HR [95 %-KI] für die Einzelstudien aus Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach 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, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, 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 &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bestätigt durch eine 2. Messung ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung.</p> <p>e. Eine ESRD war gemäß Modul 4 A definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Nierentransplantation</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ akute Nierenschädigungen, die zur Dialyse oder zum Tod führen und während einer Dialysebehandlung auftreten</li> <li>▫ Nierenersatztherapie, die aufgrund von symptomatischer Urämie (eGFR von &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für mindestens 30 Tage) oder asymptomatischer Urämie (eGFR von &lt; 8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) indiziert, aber nicht verfügbar oder zugänglich ist, abgelehnt oder als aussichtslos betrachtet wird; die ESRD wird dann auch ohne Einleitung einer Nierenersatztherapie diagnostiziert.</li> </ul> <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 780 (19,6 %) Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 849 (21,3 %) 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 5: 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 <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	
<b>Morbidity</b>							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>							
FIDELIO-DKD	2386	73,58 (16,77)	– <sup>d</sup>	2366	72,94 (16,80)	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
FIGARO-DKD	1245	73,78 (15,96)	–0,58 [–1,42; 0,26]	1234	72,92 (17,07)	–0,42 [–1,29; 0,46]	–0,16 [–1,18; 0,86]; 0,758
Gesamt							–
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
KDQOL-36 <sup>e</sup>							
PCS							
FIDELIO-DKD	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
FIGARO-DKD	1237	41,35 (10,22)	–1,30 [–1,79; –0,80]	1223	41,60 (10,30)	–1,39 [–1,89; –0,90]	0,10 [–0,49; 0,68]; 0,748
Gesamt <sup>f</sup>							0,38 [0,04; 0,72]; 0,030 SMD: 0,04 [0,00; 0,09]
MCS							
FIDELIO-DKD	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
FIGARO-DKD	1237	52,18 (9,39)	–0,98 [–1,51; –0,45]	1223	51,83 (9,59)	–1,50 [–2,03; –0,98]	0,53 [–0,10; 1,15]; 0,100
Gesamt <sup>f</sup>							0,02 [–0,34; 0,39]; 0,894
Krankheitslast der Nierenerkrankung							
FIDELIO-DKD	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
FIGARO-DKD	1247	77,96 (24,02)	–0,68 [–1,92; 0,56]	1236	77,20 (24,07)	–0,30 [–1,52; 0,91]	–0,37 [–1,81; 1,07]; 0,613
Gesamt <sup>f</sup>							0,08 [–0,83; 0,99]; 0,863

Tabelle 5: 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 <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW <sup>b</sup> [95 %-KI]	
Symptome und Probleme der Nierenerkrankung							
FIDELIO-DKD	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
FIGARO-DKD	1248	82,88 (14,36)	-1,54 [-2,20; -0,88]	1238	83,24 (13,95)	-1,68 [-2,36; -1,00]	0,14 [-0,65; 0,93]; 0,722
Gesamt <sup>f</sup>							-0,18 [-0,67; 0,30]; 0,454
Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben							
FIDELIO-DKD	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
FIGARO-DKD	1246	87,79 (15,15)	-0,92 [-1,69; -0,15]	1236	87,48 (14,87)	-0,74 [-1,49; 0,00]	-0,18 [-1,07; 0,71]; 0,694
Gesamt <sup>f</sup>							0,29 [-0,29; 0,87]; 0,331 <sup>g</sup>
<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. Änderungen und Mittelwertdifferenz der Einzelstudien: MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich die Kovariate UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich die Kovariate Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</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. Laut pU liegen wegen 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>f. Berechnung aus IPD-Metaanalyse: MMRM mit den Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, 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>g. Eigene Berechnung aus aggregierten Daten. Ergebnisse aus IPD Metaanalyse liegen nicht 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; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; 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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor (siehe Abschnitt 2.1.4). Für Patientinnen und Patienten in der Kategorie „Asien“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil, und in der Kategorie „Andere“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Finerenon im Vergleich zu Placebo. Für Patientinnen und Patienten in der Kategorie „Europa“, „Nordamerika“ und „Lateinamerika“ zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Morbidität**

### ***Renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$***

Für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme  $\geq 57\%$  sowie für die Einzelkomponente eGFR-Abnahme  $\geq 57\%$  zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Finerenon im Vergleich zu Placebo. Für die Einzelkomponenten Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR auf  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , ESRD sowie renaler Tod zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***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 liegt kein Ergebnis zur Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***KDQOL-36 ausgewertet mittels MMRM***

#### *PCS*

Für die Domäne PCS des KDQOL-36 zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Finerenon im Vergleich zu Placebo. Der Effekt liegt jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs (Standardisierte Mittelwertdifferenz [-0,2; 0,2]). Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

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

Für die Domänen 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.

#### **2.1.4 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)
- eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zur Screening Visite (25 bis < 45 vs. 45 bis < 60)
- 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.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen der Einzelstudien liegen nicht vor.

Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo	
	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 (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Gesamt mortalität</b>						
Region						
FIDELIO-DKD						
Europa	1078	k. A. 93 (8,6 <sup>a</sup> )	1064	k. A. 115 (10,8 <sup>a</sup> )	0,80 [0,60; 1,04]	
Nordamerika	425	k. A. 40 (9,4 <sup>a</sup> )	437	k. A. 32 (7,3 <sup>a</sup> )	1,28 [0,81; 2,04]	
Asien	751	k. A. 34 (4,5 <sup>a</sup> )	748	k. A. 51 (6,8 <sup>a</sup> )	0,65 [0,42; 1,01]	
Lateinamerika	274	k. A. 20 (7,3 <sup>a</sup> )	274	k. A. 26 (9,5 <sup>a</sup> )	0,76 [0,42; 1,36]	
Andere	94	k. A. 15 (16,0 <sup>a</sup> )	97	k. A. 6 (6,2 <sup>a</sup> )	2,68 [1,04; 6,92]	
FIGARO-DKD						
Europa	640	k. A. 92 (9,8 <sup>a</sup> )	639	k. A. 85 (13,3 <sup>a</sup> )	1,08 [0,80; 1,45]	
Nordamerika	267	k. A. 32 (12,0 <sup>a</sup> )	271	k. A. 31 (11,4 <sup>a</sup> )	1,08 [0,66; 1,76]	
Asien	288	k. A. 13 (4,5 <sup>a</sup> )	292	k. A. 23 (7,9 <sup>a</sup> )	0,55 [0,28; 1,09]	
Lateinamerika	102	k. A. 16 (15,7 <sup>a</sup> )	101	k. A. 16 (15,8 <sup>a</sup> )	1,00 [0,50; 2,00]	
Andere	62	k. A. 14 (22,6 <sup>a</sup> )	59	k. A. 4 (6,8 <sup>a</sup> )	3,44 [1,13; 10,5]	
Gesamt					Interaktion:	0,002 <sup>b</sup>
Europa					0,92 [0,75; 1,12] <sup>c</sup>	0,405
Nordamerika					1,18 [0,84; 1,65] <sup>c</sup>	0,349
Asien					0,61 [0,42; 0,88] <sup>c</sup>	0,008
Lateinamerika					0,85 [0,54; 1,33] <sup>c</sup>	0,470
Andere					2,94 [1,43; 6,07] <sup>c</sup>	0,002

Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo	
	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 (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. p-Wert aus Wald-Test in Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte</p> <p>c. IPD-Metaanalyse: Cox-Regressionsmodell mit Faktor Studie als fester Effekt stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin</p>						

## Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt in der Metaanalyse eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Für Patientinnen und Patienten in der Kategorie „Asien“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil, und in der Kategorie „Andere“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Finerenon im Vergleich zu Placebo. Für Patientinnen und Patienten in der Kategorie „Europa“, „Nordamerika“ und „Lateinamerika“ zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### 2.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich für den kombinierten Endpunkt zur renalen Morbidität (mit eGFR-Abnahme  $\geq 57\%$ ) und für die Einzelkomponente eGFR-Abnahme  $\geq 57\%$  Vorteile von Finerenon in der Metaanalyse. Geeignete Daten für die kardiovaskuläre Morbidität sowie zu Nebenwirkungen fehlen.

## 2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Finerenon aus der Dossierbewertung A23-15 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Finerenon unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-15 und des vorliegenden Addendums.



Tabelle 7: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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 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](https://www.iqwig.de/download/a23-15_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/928/#dossier>.
3. 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.
4. Bayer. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1567: Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/928/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
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/91-1031-928/2023-07-10\\_Wortprotokoll\\_Finerenon\\_D-908.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-928/2023-07-10_Wortprotokoll_Finerenon_D-908.pdf).
6. Aci Clinical. CEC Charter 2019: Finerenone (BAY 94-8862) Phase III Program Clinical Event Committee Charter, Version 3.0.
7. 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 <sup>a</sup>
	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 (%)	
<b>Morbidität</b>					
<i>Renale Morbidität mit eGFR-Abnahme ≥ 40 % (kombinierter Endpunkt) (ergänzend dargestellt)<sup>b, c</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 470 (17,9)	2620	n. e. 564 (21,5)	0,82 [0,72; 0,92]; 0,001
FIGARO-DKD	1359	n. e. 133 (9,8)	1362	n. e. 114 (8,4)	1,18 [0,92; 1,51]; 0,200
Gesamt <sup>d</sup>					0,88 [0,79; 0,98]; 0,023
<i>Bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzend dargestellt)<sup>e</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 386 (14,7)	2620	n. e. 445 (17,0)	0,86 [0,75; 0,98]; 0,024
FIGARO-DKD	1359	n. e. 104 (7,7)	1362	n. e. 81 (5,9)	1,30 [0,97; 1,75]; 0,074
Gesamt <sup>d</sup>					0,92 [0,82; 1,05]; 0,215
<i>Gesamthospitalisierung (ergänzend dargestellt)</i>					
FIDELIO-DKD	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
FIGARO-DKD	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
Gesamt <sup>d</sup>					0,95 [0,89; 1,01]; 0,116

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	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] für Einzelstudien aus Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach kardiovaskulärer Vorgeschichte; p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren)</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um <math>\geq 40\%</math> 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 <math>\geq 40\%</math> gegenüber der Baseline liegen nicht vor. Für Ergebnisse zu den Einzelkomponenten Nierenversagen und renal bedingter Tod siehe renale Morbidity mit eGFR-Abnahme <math>\geq 57\%</math> (Tabelle 4).</p> <p>d. Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (zum Modell siehe Fußnote „a“); stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte</p> <p>e. Abnahme der eGFR um <math>\geq 25\%</math> auf <math>&lt; 30\text{ ml/min/1,73 m}^2</math> oder auf <math>&lt; 15\text{ ml/min/1,73 m}^2</math> gegenüber Baseline, die in einer 2. Messung, <math>\geq 4</math> 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. 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 <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
<i>UEs (ergänzend dargestellt)<sup>b, c</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2617	2263 (86,5)	2610	2281 (87,4)	–
FIGARO-DKD	1357	1186 (87,4)	1356	1183 (87,2)	–
<i>SUEs (ergänzend dargestellt)<sup>b, c</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2617	814 (31,1)	2610	881 (33,8)	0,92 [0,85; 1,00]; 0,041
FIGARO-DKD	1357	484 (35,7)	1356	500 (36,9)	0,97 [0,88; 1,07]; 0,514
Gesamt <sup>d</sup>					0,94 [0,88; 1,00]; 0,044
<i>Abbruch wegen UEs (ergänzend dargestellt)<sup>b</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2617	197 (7,5)	2610	157 (6,0)	1,25 [1,02; 1,53]; 0,030
FIGARO-DKD	1357	122 (9,0)	1356	89 (6,6)	1,37 [1,05; 1,78]; 0,019
Gesamt <sup>d</sup>					1,29 [1,10; 1,52]; 0,002
<i>Hyperkaliämie (PT, SUE) (ergänzend dargestellt)<sup>b</sup></i>					
FIDELIO-DKD	2617	40 (1,5)	2610	12 (0,5)	3,32 [1,75; 6,32]; < 0,001
FIGARO-DKD	1357	14 (1,0)	1356	2 (0,1)	7,00 [1,59; 30,72]; 0,010
Gesamt <sup>d</sup>					3,85 [2,14; 6,91]; < 0,001
<p>a. RR für die Einzelstudien berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach 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 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 (31–34 % in der Studie FIGARO-DKD, bzw. 29–30 % in der Studie FIDELIO-DKD, siehe Dossierbewertung A23-15 [1]), nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in den Auswertungen berücksichtigt.</p> <p>c. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>d. Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (zum Modell siehe Fußnote „a“); stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte</p> <p>IPD: individuelle Patientendaten; 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</p>					

## Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der Teilpopulation mit Begleitbehandlung von SGLT2-Inhibitoren 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 zu Baseline (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Finerenon + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	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 (%)	
<b>Mortalität</b>					
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	186	k. A. 10 (5,4)	197	k. A. 17 (8,6)	0,53 [0,21; 1,34]; 0,174
<b>Morbidität</b>					
renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq$ 57 % (kombinierter Endpunkt)					
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	186	k. A. 4 (2,2)	197	k. A. 5 (2,5)	0,60 [0,13; 2,79]; 0,514
Nierenversagen <sup>b, c</sup>					
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	186	k. A. 4 (2,2)	197	k. A. 2 (1,0)	1,14 [0,18; 7,14]; 0,891
anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>				k. A.	
ESRD <sup>d</sup>				k. A.	
eGFR-Abnahme $\geq$ 57 %				k. A.	
renal bedingter Tod <sup>e</sup>				k. A.	

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 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 <sup>a</sup>
	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>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	186	k. A. 18 (9,7)	197	k. A. 26 (13,2)	0,67 [0,34; 1,33]; 0,253
<i>kardiovaskulärer Tod</i>				k. A.	
<i>nicht tödlicher Myokardinfarkt</i>				k. A.	
<i>nicht tödlicher Schlaganfall</i>				k. A.	
<i>schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)</i>				k. A.	

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 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 <sup>a</sup>
	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. IPD-Metaanalyse: Cox-Regressionsmodell mit Faktor Studie als fester Effekt, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, 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 &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bestätigt durch eine 2. Messung ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung.</p> <p>d. Eine ESRD war gemäß Modul 4 A definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Nierentransplantation</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ akute Nierenschädigungen, die zur Dialyse oder zum Tod führen und während einer Dialysebehandlung auftreten.</li> <li>▫ Nierenersatztherapie, die aufgrund von symptomatischer Urämie (eGFR von &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für mindestens 30 Tage) oder asymptomatischer Urämie (eGFR von &lt; 8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) indiziert, aber nicht verfügbar oder zugänglich ist, abgelehnt oder als aussichtslos betrachtet wird; die ESRD wird dann auch ohne Einleitung einer Nierenersatztherapie diagnostiziert.</li> </ul> <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> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; 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</p>					