Finerenon
(Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 %)

Addendum zum Projekt A26-42
(Dossierbewertung)

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-111 Version: 1.0 Stand: 25.09.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2350
DOI: 10.60584/A26-111

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Finerenon (Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 %) – Addendum zum Projekt A26-42

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.09.2026

Interne Projektnummer

A26-111

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-111

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Finerenon (Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 %); Addendum zum Projekt A26-42 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-111.

Schlagwörter

Finerenon, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT04435626

Keywords

Finerenone, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT04435626

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Lisa Junge
- Petra Kohlepp
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abbildungsverzeichnis vi
Abkürzungsverzeichnis vii
1 Hintergrund 1
2 Bewertung 2
2.1 Prüfung der Eignung der Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD 3
2.2 Studie FINEARTS-HF: Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung nicht geeignet 5
2.3 Studiencharakteristika 6
2.4 Ergebnisse 9
2.4.1 Dargestellte Endpunkte 9
2.4.2 Verzerrungspotenzial 18
2.4.3 Ergebnisse 20
2.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 26
2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse 27
2.7 Zusammenfassung 27
3 Literatur 29
Anhang A Subgruppenanalysen: Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn 32
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven 38
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen 43
Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Morbidität und Nebenwirkungen 51
Anhang E Kaplan-Meier-Kurven zu ergänzend dargestellten Endpunkten 53

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 8
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 9
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 11
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 19
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 21
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 23
Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 24
Tabelle 8: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 28
Tabelle 9: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 32
Tabelle 10: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 35
Tabelle 11: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 37
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 43
Tabelle 13: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 47
Tabelle 14: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 49
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 51
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 52
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 52

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 38

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 38

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 39

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 39

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 40

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 40

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 % (Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 41

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m² (Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 41

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation (Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo 42

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 53

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamthospitalisierung (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF 53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CEC	Clinical Event Committee
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LOCF	last observation carried forward
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MLG	MedDRA Labelling Group
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium dependent Glucose Transport (Natrium-Glukose-Cotransporter)
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSS	Total Symptome Score
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-42 (Finerenon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

- Studie FINEARTS-HF unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation
- Daten zum Endpunkt Vorhofflimmern
- Subgruppenanalysen: Behandlung mit einem Sodium-dependent-Glucose-Transport(SGLT)2-Inhibitor zu Baseline
- Prüfung der Eignung der Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

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

2 Bewertung

Im Dossier zieht der pU die im zu bewertenden Anwendungsgebiet durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) FINEARTS-HF [2-5] sowie Teilpopulationen mit Patientinnen und Patienten mit aus Sicht des pU vorliegender chronischer Herzinsuffizienz aus den im Anwendungsgebiet Niereninsuffizienz durchgeführten RCTs FIDELIO-DKD [6,7] und FIGARO-DKD [8,9] zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Zur Gesamtpopulation der Studie FINEARTS-HF sowie den gebildeten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD legt der pU eine präspezifizierte Metaanalyse (genannt FINE-HEART) auf Basis individueller Patientendaten vor, die er für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon heranzieht. Darüber hinaus legt der pU im Dossier Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie FINEARTS-HF und zu Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien und der Begleitsymptome festgelegt. In der Dossierbewertung A26-42 [1] wurde beschrieben, dass die vom pU herangezogenen Populationen für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, da jeweils ein Großteil der Patientinnen und Patienten nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurde. Insbesondere wurde in der Studie FINEARTS-HF zu Baseline nur bei 13 bis 14 % der Patientinnen und Patienten die Herzinsuffizienz sowie die Komorbiditäten chronische Nierenerkrankung (CKD), Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie mit SGLT2-Inhibitoren behandelt, deren Einsatz, insbesondere auch bei Herzinsuffizienz, durch aktuelle Leitlinien empfohlen wird [10-13]. Auch im Verlauf der Studie FINEARTS-HF erhielten bis zum Ende der Behandlungsphase insgesamt lediglich rund 30 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation einen SGLT2-Inhibitor. Ob bei diesen Patientinnen und Patienten bis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem SGLT2-Inhibitor bereits Ereignisse wie Hospitalisierungen aufgetreten waren, ist unbekannt. Die Gesamtpopulation wurde daher als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft.

Als potenziell relevant wurden die Teilpopulationen der Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eingestuft, die bereits zu Studienbeginn mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt wurden. Für die Prüfung der Relevanz der genannten Teilpopulation fehlten allerdings weitere Angaben. Zudem wurde beschrieben, dass der Anteil der zu Baseline mit SGLT2-Inhibitor behandelten Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD an der Gesamtpopulation aller 3 Studien lediglich 5 % beträgt und die Teilpopulationen daher und zudem auch aufgrund weiterer, relevanter Unsicherheiten (siehe hierzu auch Abschnitt 2.1) für die Nutzenbewertung vernachlässigbar sind.

Im Rahmen der Stellungnahmen hat der pU weitere Daten zur Studie FINEARTS-HF eingereicht. Die Auswertungen umfassen Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für das Merkmal SGLT2-Inhibitor zu Baseline (ja vs. nein) für alle Endpunkte bzw. Endpunkt-operationalisierungen, die der pU in Modul 4 A des Dossiers zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat. Zusätzlich umfassen diese Auswertungen eine Analyse zum ersten Erreichen statistischer Signifikanz im Endpunkt Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz für die Studie FINEARTS-HF sowie weitere Angaben zur Begleitmedikation bei Vorhofflimmern. Weitere Angaben, die zur Einschätzung der Relevanz der mit zu Baseline mit einem SGLT2-Inhibitor behandelten Teilpopulation der Studie FINEARTS-HF nötig wären, hat der pU nicht vorgelegt (weitere Ausführungen hierzu siehe Abschnitt 2.2).

Die vorliegenden Ergebnisse der zu Studienbeginn mit einem SGLT2-Inhibitor behandelten Patientinnen und Patienten der Studie FINEARTS-HF reichen nicht aus, um die Relevanz dieser Teilpopulation für die Nutzenbewertung zu prüfen. Die Gesamtpopulation wird nach wie vor als nicht geeignet für die zu bewertende Fragestellung eingestuft. Dies wird in Abschnitt 2.2 beschrieben. Auftragsgemäß erfolgt die Bewertung der Studie FINEARTS-HF unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation einschließlich der Daten zum Endpunkt Vorhofflimmern in den Abschnitten 2.3 bis 2.6.

Zunächst wird die Relevanz der im Dossier vorgelegten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD für die vorliegende Fragestellung bewertet.

2.1 Prüfung der Eignung der Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

Studiencharakteristika

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden in den Dossierbewertungen A26-42, A23-15 und A23-14 [1,14,15] beschrieben.

Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD für die Nutzenbewertung nicht relevant

Die vorgelegten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD (N = 436) und FIGARO-DKD (N = 571) werden als für die vorliegende Bewertung nicht relevant eingeschätzt. Dies hat neben der oben erwähnten Problematik, dass der Anteil der zu Baseline mit SGLT2-Inhibitor behandelten Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD an der Gesamtpopulation aller 3 Studien lediglich 5 % beträgt, folgende gleichermaßen relevante Gründe:

- Es ist auch nach dem Stellungnahmeverfahren weiterhin unklar, ob alle Patientinnen und Patienten der vom pU herangezogenen Teilpopulationen beider Studien der vorliegenden Fragestellung entsprechen. So ist auf Basis der vom pU herangezogenen Preferred Terms (PTs), siehe Dossierbewertung A26-42, zur Bildung der Teilpopulationen

nicht ausgeschlossen, dass auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die keine chronische Herzinsuffizienz aufweisen. Anhand der Kriterien und Angaben des pU kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass potenziell auch Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen enthalten sind, die keine symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 40 % zu Studienbeginn hatten. In der Gesamtschau bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten der Teilpopulationen zu Baseline tatsächlich eine symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 % entsprechend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet (symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 % bei Erwachsenen) vorlag. Der pU hat im Stellungnahmeverfahren keine Angaben oder Informationen nachgereicht, die diese Einschätzung verändern.

- Eine weitere Unsicherheit besteht weiterhin darin, dass die Dosierung von Finerenon in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD den Angaben gemäß Fachinformation für das Anwendungsgebiet CKD in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 entspricht, sich diese Dosierung gemäß Fachinformation allerdings von der Dosierung im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz unterscheidet [16]. Im für die Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz beträgt die Maximaldosis 40 mg, wohingegen bei CKD in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 nur maximal 20 mg Finerenon eingesetzt werden sollen. Zu Studienbeginn hatten 10 % bzw. 9 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD und 54 % bzw. 49 % der Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 und konnten somit gemäß Studienprotokoll und Fachinformation schon mit einer Dosis von 20 mg in die Behandlung starten. Diese hätten bei Dosierung gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz schon nach 4 Wochen auf 40 mg Finerenon einmal täglich erhöhen sollen, sofern das Serumkalium < 5,0 nmol/l und die eGFR gegenüber der vorherigen Messung nicht um > 30 % gesunken sind. Es bleibt auch nach der mündlichen Anhörung unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der vom pU gebildeten Teilpopulation potenziell eine höhere, für die Behandlung einer Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 % angemessene Dosis von 40 mg angezeigt gewesen wäre und wie sich die verabreichte geringere Dosis auf die Ergebnisse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD auswirkt.

Unabhängig von den bereits genannten Aspekten machen die Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD lediglich 14 % der einschließlich der Studie FINEARTS-HF gesamten gepoolten Population aus. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass grundsätzlich keine abweichenden Ergebnisse in der vom pU vorgenommenen Metaanalyse der 3 Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD und der Gesamtpopulation der Studie FINEARTS-HF bestehen.

2.2 Studie FINEARTS-HF: Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Wie bereits in der Nutzenbewertung A26-42 und in Kapitel 2 des vorliegenden Addendums beschrieben legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie FINEARTS-HF vor.

Zu Studienbeginn erhielten ca. 14 % und im Studienverlauf rund 30 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor. Dieser Anteil wird weiterhin als zu gering eingeschätzt, um von einer leitliniengerechten Behandlung der Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 % sowie der Komorbiditäten CKD, Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie auszugehen. In der Anhörung wurde ebenso wie in den Stellungnahmen darauf hingewiesen, dass die Verordnung von SGLT2-Inhibitoren seit Zulassung in den letzten Jahren stetig angestiegen sei [17-19]. Die vom pU in seiner Stellungnahme genannten Verordnungszahlen beziehen maximal das Jahr 2024 ein, der durchschnittliche Einsatz von SGLT2-Inhibitoren lag auf Grundlage der retrospektiven Studie zwischen 2022 und 2024 bei 37,6 % [20]. Aufgrund der Relevanz der SGLT2-Inhibitoren bei der Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der CKD und Diabetes mellitus Typ 2 erscheinen im Jahr 2026 noch höhere Verordnungszahlen wahrscheinlich.

Nachgereichte Daten zur potenziell relevanten Teilpopulation

Wie in Kapitel 2 beschrieben hat der pU im Rahmen der Stellungnahmen weitere Daten zur Studie FINEARTS-HF eingereicht. Die Auswertungen umfassen Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für das Merkmal SGLT2-Inhibitor zu Baseline (ja vs. nein) für alle Endpunkte bzw. Endpunktoperationalisierungen, die der pU in Modul 4 A des Dossiers zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat. Entsprechende Analysen hatte der pU trotz Präspezifizierung für einzelne Endpunkte in Modul 4 A nicht vorgelegt, obgleich ihm die im Verlauf der Studie FINEARTS-HF zunehmende Relevanz der SGLT2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet bewusst war. Unter anderem wurden mit 2 Schreiben im September 2021 und September 2022 angesichts neuer Evidenz gezielt auf den möglichen Einsatz von SGLT2-Inhibitoren in der Studie hingewiesen. Für weitere Ausführungen siehe Dossierbewertung [1]. Trotz fehlender Forderung der Aufbereitung entsprechender Subgruppenanalysen in der Dossiervorlage für Modul 4 [21] ist in einer Situation, in der entsprechende Subgruppenanalysen von zentraler Relevanz für die Bewertung sind, deren Darstellung in Modul 4 A für alle patientenrelevanten Endpunkte angezeigt.

Für das vorliegende Addendum wird weiterhin ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten als potenziell relevant erachtet, die mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt wurden. Für diese Teilpopulation hat der pU im Stellungnahmeverfahren für die von ihm in Modul 4 A für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte Subgruppenanalysen zum Merkmal SGLT2-Inhibitor-Einsatz zu Baseline (ja vs. nein) nachgereicht [22]. Damit liegen entsprechende Subgruppenanalysen nicht zu allen in diesem

Addendum dargestellten Endpunkten bzw. Endpunktoperationalisierungen vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Zudem fehlen weiterhin Angaben wie Patientencharakteristika, Begleitmedikation und Verlaufswerte zu beispielsweise Blutdruck oder HbA1c-Wert zur Charakterisierung der Teilpopulation mit Gabe eines SGLT2-Inhibitors zu Studienbeginn, um die Relevanz dieser Teilpopulation zu beurteilen. Die Subgruppenanalysen werden für die im vorliegenden Addendum dargestellten Endpunkte bzw. Endpunktoperationalisierungen, sofern vorliegend (siehe Abschnitt 2.5), in Anhang A Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt. Die fehlenden Angaben, insbesondere zu Patientencharakteristika, schränken zudem auch die Möglichkeit ein, die Subgruppenanalysen für die Beantwortung der Frage heranzuziehen, ob in der Studie FINEARTS-HF eine Effektmodifikation durch die SGLT2-Inhibitor-Hintergrundtherapie vorliegt. Diese Frage wurde auch in der mündlichen Anhörung auf Basis von Publikationen diskutiert [18], dabei wurde jedoch auf Endpunkte Bezug genommen, die im vorliegenden Addendum als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt werden. Es ist jedoch auf Basis der Zulassungshistorie auch ohne die Angabe von Patientencharakteristika naheliegend, dass es sich bei den bereits zu Baseline mit SGLT2-Inhibitoren behandelten Patientinnen und Patienten vorrangig um solche mit Diabetes mellitus Typ 2 oder mit CKD handelt. Bei Vergleich der Ergebnisse im Kontrollarm (siehe Tabelle 9) fällt zudem auf, dass die mit SGLT2-Inhibitoren behandelte Population in zentralen Endpunkten wie schwere Herzinsuffizienzereignisse, operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, ein deutlich höheres Basisrisiko zeigt als die nicht mit SGLT2-Inhibitor behandelte Population (21,9 % [Subgruppe mit SGLT2-Inhibitor-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn] vs. 16,4 % [Subgruppe ohne SGLT2-Inhibitor-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn]). Auch traten Gesamthospitalisierungen in der mit SGLT2-Inhibitor behandelten Population früher auf. Die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren ist somit nicht der einzige Faktor, der diese Patientengruppe abgrenzt, sondern es handelt sich um ein spezifisches Patientenkollektiv mit einer erhöhten Krankheitsschwere. Folglich bleibt unklar, wie sich die Effekte in der Studie FINEARTS-HF dargestellt hätten, wenn mehr Patientinnen und Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten gemäß den aktuellen Leitlinien mit SGLT2-Inhibitoren behandelt worden wären.

Gemäß Auftrag des GBA wird nachfolgend die Bewertung der Studie FINEARTS-HF unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation vorgenommen.

2.3 Studiencharakteristika

Eine Darstellung der Charakterisierungen der Studie FINEARTS-HF einschließlich der Intervention und der Studienpopulation sowie eine ausführliche Auseinandersetzung mit der medikamentösen Begleitbehandlung der Studie FINEARTS-HF findet sich in der Dossierbewertung A26-42.

Nachgereichte Angaben zur Behandlung von Vorhofflimmern/-flattern

In der Dossierbewertung A26-42 wurde beschrieben, dass zu Studienbeginn nur 28 % vs. 29 % der Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern / -flattern mit Antiarrhythmika behandelt wurde. Im Studienverlauf stieg der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Antiarrhythmika-Behandlung in beiden Studienarmen auf 40 %. Der Anteil von Amiodaron oder Dronedaron blieb dabei unklar. Der pU hat mit der Stellungnahme unter Verweis auf die Publikation Matsumoto 2025 [23] Angaben zum Einsatz von Amiodaron nachgereicht. Demnach erhielten Amiodaron zu Baseline 22,8 % der Patientinnen und Patienten mit paroxysmalem und 5,0 % der Patienten mit persistierendem/permanentem Vorhofflimmern. Zudem beschreibt der pU, dass Dronedaron bei in der Vorgeschichte oder aktuell bestehender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion kontraindiziert sei [24]. Dennoch wird gemäß S3-Leitlinie zu Vorhofflimmern Dronedaron bei HFpEF empfohlen [25].

Die weiteren Angaben führen nicht zu einer von der Dossierbewertung abweichenden Einschätzung.

Angaben zum Studienverlauf

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

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

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Finerenon**	**Placebo**
FINEARTS-HF	N = 3003	N = 2998
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	28,1 [0,0; 43,9]	28,1 [0,0; 43,9]
Mittelwert (SD)	25,2 (12,4)	25,3 (12,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtmortalität[a]		
Median [Min; Max]	32,5 [0,0; 43,9]	32,2 [0,1; 43,9]
Mittelwert (SD)	29,7 (9,61)	29,5 (9,65)
Morbidität		
kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)		
Median [Min; Max]	28,3 [0,0; 43,9]	28,0 [0,0; 43,9]
Mittelwert (SD)	25,5 (12,08)	25,1 (12,33)
symptomatisches Vorhofflimmern	keine geeigneten Daten	
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)		
Median [Min; Max]	29,8 [0,0; 43,9]	29,3 [0,0; 43,9]
Mittelwert (SD)	26,4 (12,10)	26,2 (12,13)
PGIC	N = 937	N = 919
Median [Min; Max]	12,0 [5,5; 14,0]	12,0 [5,3; 13,9]
Mittelwert (SD)	11,5 (1,52)	11,6 (1,51)
PGIS	N = 1066	N = 1068
Median [Min; Max]	12,0 [0,0; 14,0]	11,9 [0,0; 13,9]
Mittelwert (SD)	10,1 (4,03)	10,0 (4,24)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	N = 3000	N = 2992
Median [Min; Max]	29,9 [0,0; 43,9]	29,7 [0,0; 43,9]
Mittelwert (SD)	26,3 (12,26)	26,0 (12,38)
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS	N = 3000	N = 2996
Median [Min; Max]	29,9 [0,0; 43,9]	29,7 [0,0; 43,9]
Mittelwert (SD)	26,3 (12,26)	26,0 (12,41)
Nebenwirkungen	N = 2993	N = 2993
Median [Min; Max]	28,1 [0,0; 43,9]	28,1 [0,0; 43,9]
Mittelwert (SD)	25,2 (12,42)	25,3 (12,35)

a. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis / Zensierung / Studienende aller (verstorben und nicht verstorben) Patienten berechnet.

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

Studie	**Finerenon**	**Placebo**
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Endpunkt		
KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Studienarmübergreifend betrug die mediane Behandlungsdauer 28,1 Monate. Die mediane und mittlere Beobachtungsdauer ist zwischen beiden Studienarmen für die jeweiligen Endpunkte vergleichbar.

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 Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patientinnen und Patienten	**Behandelnde Personen**			
FINEARTS-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie FINEARTS-HF wird als niedrig eingestuft.

2.4 Ergebnisse

2.4.1 Dargestellte Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität

- Morbidität
  - schwere Herzinsuffizienzereignisse
  - Myokardinfarkt
  - Schlaganfall
  - symptomatisches Vorhofflimmern
  - schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen
  - Symptomatik
    - Patient Global Impression of Change (PGIC)
    - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
  - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], SUEs)
  - Hyperkaliämie (MedDRA Labelling Group [MLG], SUEs)

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

Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie FINEARTS-HF Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Schwere Herzinsuffizienzereignisse[a]	Myokardinfarkt[b]	Schlaganfall[c]	Symptomatisches Vorhofflimmern	Schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen[d] (kombinierter Endpunkt)[b]	Symptomatik (PGIC, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	Hyperkaliämie (MLG, SUEs)[e]	Weitere spezifische UEs
FINEARTS-HF	ja	ja	ja	ja	nein[f]	ja	nein[f]	ja	ja	ja[g]	ja[g]	ja[g]	ja	nein[h]

a. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
b. Der Endpunkt umfasst nicht tödliche Myokardinfarkte und durch ein Clinical Event Committee adjudizierte tödliche Myokardinfarkte.
c. Der Endpunkt umfasst nicht tödliche und durch ein Clinical Event Committee adjudizierte tödliche Schlaganfälle.
d. zusammengesetzt aus den Komponenten „anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 %“, „anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m^2,“ und „Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation“; zur Definition der Einzelkomponenten siehe die nachfolgenden Textabschnitte der vorliegenden Dossierbewertung
e. Zusammenstellung des pU (MLG), darin enthaltene PTs: PT Hyperkaliämie, PT Kalium im Blut erhöht
f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die nachfolgenden Textabschnitte der vorliegenden Dossierbewertung
g. hoher Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse (codiert nach MedDRA)
h. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf der in der Studie aufgetretenen UEs identifiziert.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MLG: MedDRA Labelling Group; OSS: Gesamtsummenscore; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten

Morbidität

Kardiovaskuläre Morbidität / schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Der pU stellt in Modul 4 A verschiedene kombinierte Endpunkte zur kardiovaskulären Morbidität sowie separate Auswertungen zu den Einzelkomponenten (mit Ausnahme von Auswertungen zu nicht tödlichen Myokardinfarkten und nicht tödlichen Schlaganfällen) dar.

Die in die verschiedenen kombinierten Endpunkte eingehenden Einzelkomponenten inklusive Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) und Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) waren als eigenständige Endpunkte präspezifiziert.

Sämtliche Ereignisse der Teilkomponenten kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurden durch ein Clinical Event Committee (CEC) adjudiziert. Alle anderen Teilkomponenten wurden durch die behandelnde Prüfärztin bzw. den behandelnden Prüfarzt berichtet.

Der pU legt jeweils Analysen für die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Teilkomponente des kombinierten Endpunkts vor.

Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und herzinsuffizienzbedingtem Ereignis (primärer Endpunkt) sowie kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Beide präspezifizierte kombinierte Endpunkte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Sie umfassen jeweils die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und herzinsuffizienzbedingtem Ereignis (primärer Endpunkt) umfasst zusätzlich dringende Visiten aufgrund von Herzinsuffizienz. Beide kombinierten Endpunkte bilden die kardiovaskuläre Morbidität nur eingeschränkt ab. So werden nicht tödliche Myokardinfarkte und nicht tödliche Schlaganfälle von diesen Endpunkten nicht erfasst, obwohl diese Ereignisse relevante Komponenten der kardiovaskulären Morbidität darstellen. Tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle sind im Gegensatz dazu über die kardiovaskuläre Mortalität abgebildet.

Post hoc definierter kombinierter Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität

Der vom pU post hoc definierte kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität umfasst die Teilkomponenten kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Hospitalisierung, nicht tödlichen Myokardinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall. Die vom pU post hoc definierte Operationalisierung zur kardiovaskulären Morbidität (kombinierter Endpunkt) wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da sich bei der Teilkomponente kardiovaskuläre Hospitalisierung die Indikation für eine Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache länderspezifisch unterscheidet und anhand des Studienprotokolls nicht übergreifend definiert war. Die Einordnung einer Hospitalisierung als durch eine kardiovaskuläre Ursache bedingt erfolgte durch die Prüfärztin / den Prüfarzt und damit nicht einheitlich über die Studienzentren. Gleichzeitig stellt diese mit den benannten Unsicherheiten behaftete Teilkomponente das maßgebliche qualifizierende Ereignis im kombinierten Endpunkt dar (1482 von insgesamt 1836 Ereignissen, siehe Anhang D Tabelle 15).

Unabhängig davon liegen keine Angaben zu allen Patientinnen und Patienten vor, bei denen die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt bzw. nicht tödlicher Schlaganfall aufgetreten sind. Dies allein wäre in der vorliegenden Datenkonstellation, in der Angaben zu tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkten bzw. Schlaganfällen sowie den qualifizierenden Ereignissen von nicht tödlichen Myokardinfarkten bzw. Schlaganfällen vorliegen, jedoch kein Ausschlussgrund für das Nicht-Heranziehen des post hoc ausgewerteten kombinierten Endpunkts gewesen.

In der vorliegenden Bewertung werden die Endpunkte schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz), Myokardinfarkt und Schlaganfall als eigenständige Endpunkte herangezogen. Die Gesamthospitalisierung wird in Anhang D Tabelle 17 ergänzend dargestellt.

Nachgereichte Analyse zum Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse

Die mit der Stellungnahme eingereichte Auswertung zum ersten Erreichen statistischer Signifikanz im Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren Herzinsuffizienzereignis, operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, ist nicht geeignet, um eine Aussage zu einem möglichen Zusatznutzen abzuleiten, da sie per Definition einen statistisch signifikanten Effekt liefert. Es gehen nur Ereignisse bis maximal Tag 27 ein, da zu diesem Zeitpunkt zum ersten Mal statistische Signifikanz erreicht wird. Ob die Signifikanz im weiteren Studienverlauf durchgehend bestehen bleibt, wurde vom pU nicht geprüft. Insgesamt wird durch diese Operationalisierung nur eine sehr kurze Zeit der gesamten Studiendauer berücksichtigt. Wie oben beschrieben wird die Analyse für die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren Herzinsuffizienzereignisses herangezogen.

Symptomatik (PGIC, PGIS)

PGIC und PGIS wurden in der Studie FINEARTS-HF in einer Teilpopulation an ausgewählten Zentren zu Studienbeginn (nur PGIS) sowie zu den Monaten 6, 9 und 12 erhoben. Die Erhebung diente der Validierung einer Responseschwelle für den KCCQ Total Symptome Score (TSS). Der pU legt Auswertungen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 1 Stufe zu Monat 12 vor.

Es liegen keine Angaben dazu vor, anhand welcher Kriterien die Zentren ausgewählt wurden, an denen die Symptomatik mittels PGIC und PGIS erhoben werden sollte. Im Vergleich der Patientencharakteristika zwischen der Gesamtpopulation und der Subpopulation der Patientinnen und Patienten, bei denen die Symptomatik (PGIC, PGIS) erhoben wurde, zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Insbesondere aufgrund der verkürzten Erhebungsdauer liegen für den Endpunkt Symptomatik (PGIC, PGIS) keine geeigneten Auswertungen zu diesem Endpunkt vor. Da die in die Studie FINEARTS-HF eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie symptomatisch waren (NYHA-Klasse ≥ II) und eine zusätzliche

Behandlung mit Finerenon somit prinzipiell eine Verbesserung der Symptomatik bewirken kann sowie unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, ist für die vorliegende Bewertung primär eine Auswertung zur Verbesserung relevant. Die Ergebnisse für eine Verbesserung um ≥ 1 Stufe zu Monat 12 werden ergänzend im Anhang D Tabelle 16 dargestellt.

Symptomatisches Vorhofflimmern

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zum erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern vor, welches durch ein CEC anhand eines Elektrokardiogramms (EKG) bewertet wurde. Die darin enthaltenen Ereignisse sind jedoch nicht per se patientenrelevant, da potenziell auch Ereignisse eines asymptomatischen Vorhofflimmerns eingehen. Es liegen keine Angaben zum Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse vor. Zudem gehen in die Auswertung ausschließlich Patientinnen und Patienten ein, die kein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte aufwiesen. Für den Endpunkt symptomatisches Vorhofflimmern liegen aus den zuvor genannten Gründen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zum Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern sind auftragsgemäß ergänzend in Anhang D Tabelle 17 dargestellt.

Schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt)

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu einem präspezifizierten kombinierten Endpunkt schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (vom pU renal bedingte Morbidität genannt) vor, der die folgenden Teilkomponenten umfasst:

- Über ≥ 4 Wochen anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 % gegenüber Studienbeginn
- anhaltende und frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung bestätigte Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m²
- Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation

Zudem legt der pU Auswertungen zu den Teilkomponenten als eigenständige Endpunkte vor. Entsprechende Auswertungen waren bis auf die Teilkomponente mit dem Schwellenwert 57 % präspezifiziert. Aufgrund der medianen eGFR-Ausgangswerte (ca. 61 ml/min/1,73 m²) der Patientinnen und Patienten wird in der vorliegenden Datensituation von einer hinreichenden Patientenrelevanz der Komponente eGFR-Abnahme ≥ 57 % ausgegangen.

Ereignisse der Teilkomponente Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation wurden durch ein CEC bewertet, die eGFR-Komponenten wurden anhand zentraler Labormessungen ermittelt. Für ein qualifizierendes Ereignis der Teilkomponente Beginn einer Dialyse musste eine Dialyse entweder für ≥ 30 Tage ohne resultierende erkennbare Verbesserung der Nierenfunktion erforderlich gewesen sein, eine Nierenersatztherapie war indiziert und von der Prüfärztin / vom Prüfarzt empfohlen, aber von der Patientin oder vom Patienten

abgelehnt, oder die Patientin / der Patient starb innerhalb von 30 Tagen nach Initiierung der Nierenersatztherapie.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen über die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignisses werden herangezogen. Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit qualifizierendem Ereignis sind ergänzend in Anhang D Tabelle 15 dargestellt. Die Ergebnisse in diesem Endpunkt können maßgeblich durch Nebenwirkungen von Finerenon beeinflusst sein (siehe SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege [SUEs]).

Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D

Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde zu Baseline, Monat 6, 9, 12, 16, 24, 32 und Monat 40 sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. Studienabschlussvisite erhoben. Allerdings war lediglich eine Auswertung bis Monat 12 präspezifiziert. Der pU legt für diesen Auswertungszeitraum Analysen für die mittlere Änderung im Vergleich zum Studienbeginn sowie post hoc definierte Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. zur Verbesserung zu Monat 12 mit dem Responsekriterium ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) vor. Dies entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [26] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen beziehen sich auf Monat 12 bzw. den Zeitraum bis Monat 12, obwohl Erhebungen bis Monat 40 bzw. Studienende erfolgten. Der letzte Zeitpunkt zu dem ausreichend viele Werte vorliegen, um eine Responderanalyse per relativem Risiko (RR) heranziehen zu können, ist Monat 16. Aufgrund der Verlaufskurven ist nicht zu erwarten, dass sich die Ergebnisse bei Auswertungen zu Monat 16 relevant ändern würden. Zu späteren Zeitpunkten (Monat 24, 32 und 40) fehlen zwar zu viele Werte, um eine Auswertung mit LOCF-Ersetzung zu diesen Zeitpunkten heranziehen zu können, zumindest lassen jedoch die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline der zu diesen Zeitpunkten vorhandenen Werte keine extremen Änderungen erkennen. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass kein relevanter Einfluss auf die Ergebnisse der Responderanalysen vorliegt. In der vorliegenden Datensituation werden daher die Responder-Analysen zur Verbesserung zu Monat 12 als hinreichend aussagekräftig eingestuft. Zur Begründung, warum die Verbesserung betrachtet wird, siehe den Abschnitt zu Symptomatik (PGIC, PGIS).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ OSS

Die Erhebung des KCCQ erfolgte bis Monat 40 sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. Studienabschlussvisite. Der pU legt zum KCCQ OSS Auswertungen zur Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12 sowie zu Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 20 Punkte zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn vor.

Letzter Zeitpunkt mit Rückläufen ≥ 70 % ist Monat 16. Aufgrund der Verlaufskurven ist nicht zu erwarten, dass sich die Ergebnisse bei späteren Auswertungszeitpunkten als Monat 12 relevant ändern. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Datensituation die Auswertungen zu Monat 12 herangezogen.

Die Auswertung einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 20 Punkte zu Monat 12 gegenüber Studienbeginn war nur für den TSS und nicht für den OSS präspezifiziert. Auswertungen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 20 Punkt im OSS wurden post hoc durchgeführt. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [26] beschrieben, können post hoc spezifizierte Responderanalysen allerdings nur dann herangezogen werden, wenn das Responsekriterium genau 15 % der Skalenspannweite entspricht. Bei einer Skalenspannweite des KCCQ-OSS von 0 bis 100 entsprechen genau 15 % der Skalenspannweite 15 Punkte. Die in Modul 4 A vorgelegten Responderanalysen zum KCCQ OSS sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Es werden daher die die Mixed-Model-for-repeated-Measurements(MMRM)-Auswertungen bis Monat 12 herangezogen.

Nebenwirkungen

Der pU legt für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Analysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis im Erhebungszeitraum vor.

Die Definition der UEs in der Studie FINEARTS-HF sieht gemäß Studienprotokoll vor, dass folgende Ereignisse nicht als UEs oder SUEs, sondern als Morbiditäts-Endpunkte erhoben werden sollen:

- Verschlechterung der Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung oder dringende Visite benötigt
- Verschlechterung der Nierenfunktion, definiert als
  - anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 50 % im Vergleich zum Studienbeginn,
  - anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 % im Vergleich zum Studienbeginn,
  - anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m² oder
  - Initiierung einer Dialyse für ≥ 30 Tage oder einer Nierentransplantation.
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern

Eine Erfassung als UEs oder SUEs war dennoch möglich, wenn diese Ereignisse nach Einschätzung der Prüfärztin oder des Prüfarztes schwerwiegender waren als es für die

Krankheitsprogression der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre.

Bei den von der UE-Erhebung ausgeschlossenen Ereignissen handelt es sich um Ereignisse, die der Symptomatik der Erkrankung bzw. der Komorbiditäten zuzuordnen sind, sodass deren Ausschluss mit Ausnahme der Komponente anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 50 % zunächst adäquat erscheint. Die Problematik besteht darin, dass auf Morbiditätsseite nur Ereignisse ab einer 57-prozentigen Reduktion für die Nutzenbewertung als relevant erachtet werden, woraus folgt, dass Ereignisse im Bereich zwischen einer Abnahme um 50 % und 57 % in die UE-Auswertungen eingehen sollten. Dabei handelt es sich um 38 (Finerenon) vs. 26 (Placebo) Ereignisse. In Bezug auf die unter Abschnitt 2.4.3 beschriebenen Nachteile wird insbesondere der Nachteil im Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) somit potenziell unterschätzt. Dennoch gehen in die in Modul 4 A dargestellten Gesamtraten zu UEs unabhängig vom Schweregrad, SUEs und Abbruch wegen UEs auch Ereignisse ein, die der Grunderkrankung bzw. Komorbiditäten zuzuordnen sind. Dies geht mutmaßlich auf die beschriebene Möglichkeit zurück, dass Prüfärztinnen und Prüfärzte nach eigenem Ermessen mutmaßlich Ereignisse dennoch als UEs erheben konnten, wenn diese als schwerwiegender eingestuft wurden als es für die Krankheitsprogression der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre.

Zusätzlich zu der beschriebenen Sachlage sind in den vorgelegten UE-Gesamtraten weitere Preferred Terms (PTs) enthalten (z. B. Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus Typ 2 oder PTs in Zusammenhang mit der Nierenfunktion), die der Grunderkrankung oder Komorbiditäten zuzuordnen sind und daher ebenfalls in den Gesamtraten nicht berücksichtigt werden sollten.

Der pU stellt in Modul 4 A Ergebnisse zu UE-Gesamtraten dar, in die erkrankungsbezogene Ereignisse eingehen sowie ergänzend Ergebnisse, die aus seiner Sicht erkrankungsbezogene Ereignisse ausschließen. Die in Modul 4 A dargestellte Liste von PTs, die für Auswertungen in Modul 4 A ohne erkrankungsbezogene Ereignisse nicht in den Gesamtraten berücksichtigt wurden, umfasst allerdings ausschließlich PTs zu Herzinsuffizienz. Wie zuvor beschrieben, sind PTs, die ausschließlich Komorbiditäten betreffen (z. B. Diabetes mellitus oder die Nierenfunktion), in der Liste nicht berücksichtigt. Daher gehen in alle Gesamtraten zu UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs (einschließlich solcher mit dem Zusatz „ohne erkrankungsbezogene Ereignisse“) auch Ereignisse ein, die hinreichend eindeutig der Symptomatik der Grunderkrankung oder der vorliegenden Komorbiditäten zuzuordnen sind.

Auch wenn in die Gesamtraten zu UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs zu einem relevanten Anteil krankheitsbezogene bzw. komorbiditätsbezogene Ereignisse eingehen, ist in der vorliegenden Datensituation hinreichend sicher davon auszugehen, dass dadurch kein Nachteil für Finerenon übersehen wird. Die Gesamtraten zu UEs, SUEs und Abbruch wegen

UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (gemäß PT-Liste des pU) werden als ausreichend interpretierbar eingeschätzt und für das vorliegende Addendum herangezogen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs)

Gemäß Studienprotokoll sollten Ereignisse zur Verschlechterung der Nierenfunktion entsprechend der oben genannten Definition grundsätzlich nicht als (S)UEs erhoben, sondern der Morbidität zugeordnet werden. Allerdings geht, wie zuvor beschrieben, ein nicht vernachlässigbarer Anteil an PTs wie z. B. Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder chronische Nierenerkrankung in die (S)UE-Auswertungen ein, da die Prüfärztin bzw. der Prüfarzt es so einschätzte., dass die Ereignisse schwerwiegender waren als es für die Krankheitsprogression der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers zu erwarten gewesen wäre. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird es deswegen als sinnvoll erachtet, den Endpunkt schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege als UE-Endpunkt zu betrachten, da bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 % bei Gabe von Finerenon eine erhöhte Häufigkeit von Verschlechterung der Nierenfunktion berichtet wird [16]. Schwerwiegende Erkrankungen der Nieren und Harnwege traten in der Studie FINEARTS-HF statistisch signifikant häufiger unter Finerenon auf (siehe Tabelle 6), während in dem kombinierten Endpunkt schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen lediglich in der Teilkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m^2 ein statistisch signifikanter Nachteil von Finerenon gegenüber Placebo beobachtet wird (siehe Tabelle 5). Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, besteht für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) die Problematik, dass der Nachteil in diesem Endpunkt potenziell unterschätzt wird.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie		Endpunkte													
	Studienebene	Gesamtmortalität	Schwere Herzinsuffizienzereignisse[a]	Myokardinfarkt[b]	Schlaganfall[c]	Symptomatisches Vorhofflimmern	Schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt)[d]	Symptomatik (PGIC, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	Hyperkaliämie (MLG, SUEs)[e]	Weitere spezifische UEs
FINEART S-HF	N	N	N	N	N	–[f]	N	–[f]	H[g]	H[h]	H[i, j]	H[i, j]	H[j,k]	N	–

a. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; zur Definition siehe Abschnitt 2.4.1
b. Der Endpunkt umfasst nicht tödliche Myokardinfarkte und durch ein Clinical Event Committee adjudizierte, tödliche Myokardinfarkte.
c. Der Endpunkt umfasst nicht tödliche und durch ein Clinical Event Committee adjudizierte, tödliche Schlaganfälle.
d. zusammengesetzt aus den Komponenten „anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 %“, „anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m^2,“ und „Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation“; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt 2.4.1
e. Zusammenstellung des pU (MLG), darin enthaltene PTs: PT Hyperkaliämie, PT Kalium im Blut erhöht
f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1
g. hoher Anteil fehlender bzw. mittels LOCF ersetzter Werte zu Monat 12 (> 10 %)
h. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen
i. hoher Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse (codiert nach MedDRA)
j. hoher Anteil komorbiditätsbezogener Ereignisse (codiert nach MedDRA)
k. Ereignisse zur Abnahme der eGFR um 50 % bis 57 % gehen potenziell nicht in die Auswertung ein.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last Observation carried forward; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MLG: MedDRA Labelling Group; OSS: Overall Summary Score (Gesamtsummenscore); N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, schwere Herzinsuffizienzereignisse, Myokardinfarkt, Schlaganfall, schwere Nierenfunktions-beeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) und Hyperkaliämie (SUEs) wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Ergebnisse des Endpunkts zum Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, ergibt sich aufgrund eines hohen Anteils an mittels LOCF ersetzten Werten zu Monat 12 ein hohes Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ-OSS, wird aufgrund abnehmender Rückläufe der Fragebogen im Studienverlauf als hoch eingeschätzt. In die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) geht ein hoher Anteil erkrankungsbezogener bzw. komorbiditätsbezogener Ereignisse ein, sodass sich für diese Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial ergibt. In den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) gehen zusätzlich Ereignisse zur Abnahme der eGFR um 50 % bis 57 % potenziell nicht in die Auswertung ein, was ebenfalls zu einem hohen Verzerrungspotenzial führt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Finerenon mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 % zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten, sofern vorliegend, sind in Anhang B und die Ergebnisse zu den häufigen UEs, häufigen SUEs und zu den Abbrüchen wegen UEs in Anhang C dargestellt. Ergänzende Auswertungen zu den Endpunkten kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt), Symptomatik (PGIC, PGIS), erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern und Gesamthospitalisierung sind in Anhang D dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu ergänzend dargestellten Endpunkten finden sich in Anhang E.

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**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]; p-Wert[a]**
FINEARTS-HF					
Mortalität					
Gesamtmortalität	3003	n. e. 491 (16,4)	2998	n. e. 522 (17,4)	0,93 [0,83; 1,06]; 0,279
kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)	3003	n. e. 242 (8,1)	2998	n. e. 260 (8,7)	0,93 [0,78; 1,11]; 0,412
Morbidität					
schwere Herzinsuffizienzereignisse[b]	3003	n. e. 450 (15,0)	2998	n. e. 514 (17,1)	0,86 [0,76; 0,97]; 0,018
Myokardinfarkt[c]	3003	n. e. 99 (3,3)	2998	n. e. 82 (2,7)	1,21 [0,91; 1,63]; 0,195
Schlaganfall[c]	3003	n. e. 118 (3,9)	2998	n. e. 107 (3,6)	1,11 [0,85; 1,44]; 0,437
symptomatisches Vorhofflimmern	keine geeigneten Daten[d]				
schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt)[e]	3003	n. e. 41 (1,4)	2998	n. e. 31 (1,0)	1,28 [0,80; 2,05]; 0,296
anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 %[f]	3003	n. e. 35 (1,2)	2998	n. e. 26 (0,9)	1,29 [0,77; 2,15]; 0,327
anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m^2 [f]	3003	n. e. 25 (0,8)	2998	n. e. 12 (0,4)	2,09 [1,05; 4,15]; 0,033
Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation[f]	3003	n. e. 7 (0,2)	2998	n. e. 6 (0,2)	1,14 [0,38; 3,40]; 0,810
Dialyse	3003	n. e. 7 (0,2)	2998	n. e. 6 (0,2)	1,14 [0,38; 3,40]; 0,810
Nierentransplantation	3003	0 (0)	2998	0 (0)	–

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**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]; p-Wert[a]**

a. HR und zugehöriges 95 %-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region und LVEF zu Baseline berücksichtigt.
b. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
c. operationalisiert als nicht tödliche Ereignisse und durch ein Clinical Event Committee adjudizierte, tödliche Ereignisse
d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1
e. zusammengesetzt aus den Komponenten „anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 %“, „anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m^2,“ und „Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation“; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt 2.4.1
f. Die Darstellung der Einzelkomponenten umfasst nicht die qualifizierenden Ereignisse, sondern alle Ereignisse, die während des Studienverlaufs aufgetreten sind.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
FINEARTS-HF					
Morbidität					
Symptomatik (PGIC, PGIS)[a]	keine geeigneten Daten[b]				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[c], Monat 12	2841	800 (28,2)	2826	790 (28,0)	1,02 [0,96; 1,08]; 0,627[d]
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)[e]	2993	2571 (85,9)	2993	2510 (83,9)	–
SUEs[e]	2993	1343 (44,9)	2993	1359 (45,4)	0,99 [0,93; 1,04]; 0,678[f]
Abbruch wegen UEs[e]	2993	143 (4,8)	2993	121 (4,0)	1,18 [0,93; 1,50]; 0,167[f]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	2993	144 (4,8)	2993	94 (3,1)	1,53 [1,19; 1,98]; 0,001[f]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs) (ergänzend dargestellt)	2993	662 (22,1)	2993	542 (18,1)	–
Hyperkaliämie (MLG[g], SUEs)	2993	29 (1,0)	2993	7 (0,2)	4,14 [1,82; 9,44]; < 0,001[h]

a. Verbesserung: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 1 Punkt auf einer 6-stufigen Skala (von 1 „keine Symptome“ bis 6 „sehr schwere Symptome“) zu Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn
b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1
c. Eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
d. RR, KI und p-Wert aus log-binomialem Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung und Baselinewert, stratifiziert nach Region und LVEF; bei Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Monat 12 Ersetzung mit LOCF
e. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse
f. Diskrepanz zwischen Modul 4 A (Hauptteil) und Modul 4 Anhang H: entweder Effektschätzung aus log-binomialem Regressionsmodell oder Mantel-Haenszel-Methode bzw. Logit-Methode im Fall von null Ereignissen.
g. Zusammenstellung des pU (MLG), darin enthaltene PTs: PT Hyperkaliämie, PT Kalium im Blut erhöht
h. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [27])

KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MLG: MedDRA Labelling Group; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 7: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo
Endpunkt	**N[a]**	**Werte Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Monat 12 LS MW[b] (SE)**	**N[a]**	**Werte Studienbeginn MW (SD)**	**Änderung zu Monat 12 LS MW[b] (SE)**	**LS MWD [95 %-KI]; p-Wert[b]**
FINEARTS-HF							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KCCQ-OSS[c], bis Monat 12	2732	63,15 (22,00)	6,37 (0,31)	2711	62,44 (22,39)	5,44 (0,31)	0,93 [0,19; 1,67]; 0,014 SMD 0,06 [0,00; 0,11]
Domänen							
körperliche Einschränkung	2676	64,12 (24,62)	2,70 (0,35)	2662	63,20 (25,17)	2,09 (0,35)	0,61 [−0,22; 1,45]
psychische Lebensqualität	2731	57,29 (24,37)	8,43 (0,36)	2710	56,98 (24,51)	7,51 (0,36)	0,92 [0,06; 1,78]
soziale Einschränkung	2513	63,61 (28,49)	6,30 (0,43)	2513	62,90 (28,63)	5,35 (0,44)	0,95 [−0,09; 1,99]
Symptome (KCCQ-TSS)	2731	67,55 (23,91)	7,99 (0,32)	2710	66,51 (23,91)	6,43 (0,33)	1,56 [0,79; 2,34]

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zu Monat 12) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Visite, Interaktion zwischen Baseline-Wert und Visite, Region und LVEF
c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LS: Least Squares;
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen;
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;
SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TSS: Total Symptom Score

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Schwere Herzinsuffizienzereignisse

Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Finerenon.

Myokardinfarkt

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatisches Vorhofflimmern

Für den Endpunkt symptomatisches Vorhofflimmern liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zum erstmaligen Auftreten eines Vorhofflimmerns sind ergänzend in Anhang D Tabelle 17 dargestellt.

Schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt)

Für den Endpunkt schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es ist anzumerken, dass sich in der Einzelkomponente einer anhaltenden Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m² ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil für Finerenon zeigt. Siehe dazu auch unten die Ergebnisse bei den Nebenwirkungen.

Symptomatik (PGIC, PGIS)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mittels PGIC und PGIS, liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zur Verbesserung um ≥ 1 Stufe zu Monat 12 sind ergänzend in Anhang D Tabelle 16 dargestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ OSS

Für den Endpunkt KCCQ OSS zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Finerenon. Aus der standardisierten

Mittelwertdifferenz von 0,06 ergibt sich, dass das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2 liegt. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für diesen Endpunkt liegen keine Subgruppenanalysen zum Merkmal Therapie mit SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn vor.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Finerenon.

Hyperkaliämie (SUEs)

Für den Endpunkt Hyperkaliämie (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Finerenon.

Für diesen Endpunkt liegen keine Subgruppenanalysen für das Merkmal Therapie mit SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn vor.

2.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Therapie mit SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (ja vs. nein)
- NYHA-Klasse zu Studienbeginn (II vs. III/IV)

Die Merkmale Geschlecht, Therapie mit SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn sowie NYHA-Klasse zu Studienbeginn waren a priori definiert.

Das Subgruppenmerkmal Alter wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet, da in der Studie FINEARTS-HF als Trennwert für dieses Subgruppenmerkmal lediglich das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten präspezifiziert war, welches nicht inhaltlich begründet ist.

Zu dem Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ OSS) sowie zum spezifischen UE Hyperkaliämie (SUEs) liegen für die jeweils herangezogene Operationalisierung keine Interaktionstests und Subgruppenanalysen zu den genannten

Subgruppenmerkmalen vor. Für die Teilkomponente Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation des kombinierten Endpunkts schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen liegen aufgrund der geringen Zahl an aufgetretenen Ereignissen keine Subgruppenanalysen vor. Dies ist sachgerecht.

Die verfügbaren Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen für das Merkmal Therapie mit SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn sind in Anhang A in Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt. Dort zeigen sich keine statistisch signifikanten Interaktionen.

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. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Insgesamt zeigen sich für keinen der Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse in den Interaktionstests.

2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse ein Vorteil für Finerenon im Vergleich zu Placebo. Demgegenüber steht ein Nachteil für Finerenon im Vergleich zu Placebo für die Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) sowie Hyperkaliämie (SUEs).

2.7 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Finerenon aus der Dossierbewertung A26-42 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Finerenon unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-42 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Finerenon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 %[b]	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien und der Begleitsymptome[c]	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Davon umfasst sind eine HFpEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 50 %, und eine HFmrEF, definiert als Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 bis 49 %.
c. Es wird davon ausgegangen, dass Finerenon zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei HFpEF sowie HFmrEF eingesetzt wird und dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz, sowie der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämien und der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.
Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten soll in beiden Studienarmen erfolgen. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte gemäß GBA anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Lipidparameter, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden.
Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind. Gemäß Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz sollte Erwachsenen mit Herzinsuffizienz und HFmrEF bzw. HFpEF ein SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin, Dapagliflozin) empfohlen werden.

GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SGLT2: Sodium dependent Glucose Transporter-2

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Finerenon (Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 %); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 03.08.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-42.

2. Bayer. CSR FINEARTS-HF 2024: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebocontrolled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone on morbidity and mortality in participants with heart failure (NYHA II-IV) and left ventricular ejection fraction ≥40% (LVEF ≥40%). 2024.

3. Bayer. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone on morbidity and mortality in participants with heart failure (NYHA II-IV) and left ventricular ejection fraction ≥ 40% (LVEF ≥ 40%) [online]. [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000306-29.

4. Bayer. Study to Evaluate the Efficacy (Effect on Disease) and Safety of Finerenone in Participants With Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction (Proportion of Blood Expelled Per Heart Stroke) Greater or Equal to 40% (FINEARTS-HF) [online]. 2025 [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435626.

5. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2024; 391(16): 1475-1485. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407107.

6. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383(23): 2219-2229. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845.

7. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Circulation 2021; 143(6): 540-552. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898.

8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2021; 385(24): 2252-2263. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956.

9. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. Am J Nephrol 2019; 50(5): 345-356. https://doi.org/10.1159/000503712.

10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie, Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2023-12.pdf.

11. European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Erhöhter Blutdruck und Hypertonie; Leitlinien für das Management von erhöhtem Blutdruck und Hypertonie; ESC Pocket Guidelines [online]. 2024 [Zugriff: 06.07.2026]. URL: https://herzmedizin.de/asset/2764.

12. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Versorgung von Patient*innen mit chronischer, nicht-nierenersatztherapiepflichtiger Nierenkrankheit in der Hausarztpraxis; Chronisch eingeschränkte Nierenfunktion in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie [online]. 2024 [Zugriff: 06.07.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/2025-02_053-048l_S3_Versorgung-PatientInnen-chronische-nicht-nierenersatz-therpapiepflichtige-Nierenkrankheit-Hausarztpraxis_01.pdf.

13. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie, Typ-2-Diabetes, Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001l_S3_Typ-2-Diabetes_2026-02.pdf.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-15_finerenon_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-14_finerenon_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

16. Bayer. Kerendia 10 mg/-20 mg/-40 mg Filmtabletten [online]. 03.2026 [Zugriff: 14.09.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

17. Kreislaufforschung DGfK-H-u, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie et al. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2294: Finerenon (Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 %); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1339/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapital § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Finerenon (D-1315); Stenografisches Wortprotokoll; 7. September 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 15.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1339/#stellungnahmen.

19. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2294: Finerenon (Herzinsuffizienz mit LVEF ≥ 40 %); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1339/#beschluesse im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

20. Kluthmann M. Current Standard of Care for Patients Diagnosed with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction in Germany: A Cross-Sectional Analysis of Electronic Medical Records from Patients Seen in Cardiology Practices between 2022-2024 [IRIS-GER]; Final Report; Version 1.0 (11.02.2026) [unveröffentlicht]. 2026.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2025 [Zugriff: 17.09.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2025-11-18_Anl2_6_Modul4.pdf.

22. Bayer. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Finerenone on Morbidity and Mortality in Participants With Heart Failure (NYHA II-IV) and Left Ventricular Ejection Fraction ≥ 40% (LVEF ≥ 40%); Zusatzanalysen vorgelegt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht 2294 [unveröffentlicht]. 2026.

23. Matsumoto S, Henderson AD, Jhund PS et al. Finerenone and Atrial Fibrillation in Heart Failure: A Secondary Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 2025; 10(7): 696-707. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2025.0848.

24. Sanofi. MULTAQ 400 mg Filmtabletten [online]. 07.2024 [Zugriff: 06.08.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/.

25. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-S3-Leitlinie Vorhofflimmern, Pocket-Leitlinie [online]. 2025 [Zugriff: 06.07.2026]. URL: https://herzmedizin.de/asset/24494.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

27. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.

Anhang A Subgruppenanalysen: Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn

Tabelle 9: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **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][a]**	**p-Wert[a]**
FINEARTS-HF						
Gesamtmortalität						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 63 (16,0)	424	n. e. [40,60; n. b.] 74 (17,5)	0,92 [0,66; 1,29]	0,640
nein	2610	n. e. 428 (16,4)	2574	n. e. 448 (17,4)	0,94 [0,82; 1,07]	0,361
Gesamt					Interaktion:	0,902[b]
kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 37 (9,4)	424	n. e. 40 (9,4)	1,01 [0,65; 1,59]	0,952
nein	2610	n. e. 205 (7,9)	2574	n. e. 220 (8,5)	0,92 [0,76; 1,11]	0,374
Gesamt					Interaktion:	0,692[b]
Morbidität						
schwere Herzinsuffizienzereignisse[c]						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 74 (18,8)	424	n. e. 93 (21,9)	0,86 [0,63; 1,16]	0,322
nein	2610	n. e. 376 (14,4)	2574	n. e. 421 (16,4)	0,87 [0,76; 1,00]	0,046
Gesamt					Interaktion:	0,937[b]
Myokardinfarkt[d]						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 17 (4,3)	424	n. e. 11 (2,6)	1,71 [0,80; 3,65]	0,162
nein	2610	n. e. 82 (3,1)	2574	n. e. 71 (2,8)	1,14 [0,83; 1,57]	0,408
Gesamt					Interaktion:	0,346[b]

Tabelle 9: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **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][a]**	**p-Wert[a]**
Schlaganfall[d]						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 13 (3,3)	424	n. e. 17 (4,0)	0,82 [0,40; 1,69]	0,592
nein	2610	n. e. 105 (4,0)	2574	n. e. 90 (3,5)	1,16 [0,87; 1,53]	0,314
Gesamt					Interaktion:	0,401[b]
erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern (auftragsgemäß dargestellt)						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	184	n. e. 9 (4,9)	196	n. e. 14 (7,1)	0,68 [0,30; 1,58]	0,373
nein	1171	n. e. 67 (5,7)	1177	n. e. 85 (7,2)	0,79 [0,58; 1,09]	0,156
Gesamt					Interaktion:	0,735[b]
schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt)[e]						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 5 (1,3)	424	n. e. 5 (1,2)	1,10 [0,32; 3,81]	0,879
nein	2610	n. e. 36 (1,4)	2574	n. e. 26 (1,0)	1,34 [0,81; 2,22]	0,250
Gesamt					Interaktion:	0,785[b]
anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 %[f]						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 5 (1,3)	424	n. e. 3 (0,7)	1,82 [0,43; 7,61]	0,406
nein	2610	n. e. 30 (1,1)	2574	n. e. 23 (0,9)	1,26 [0,73; 2,17]	0,400
Gesamt					Interaktion:	0,619[b]

Tabelle 9: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **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][a]**	**p-Wert[a]**
anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m²[f]						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 3 (0,8)	424	n. e. 3 (0,7)	1,13 [0,23; 5,58]	0,885
nein	2610	n. e. 22 (0,8)	2574	n. e. 9 (0,3)	2,40 [1,10; 5,20]	0,023
Gesamt					Interaktion:	0,397[b]
Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation[f]						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	n. e. 0 (0)	424	n. e. 2 (0,5)	–	–
nein	2610	n. e. 7 (0,3)	2574	n. e. 4 (0,2)	1,72 [0,50; 5,87]	0,381
Gesamt					Interaktion:	0,991[b]
Gesamthospitalisierung (ergänzend dargestellt)						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	393	24,57 [19,97; 32,00] 197 (50,1)	424	23,50 [20,67; 32,07] 214 (50,5)	1,00 [0,83; 1,22]	0,966
nein	2610	34,47 [31,93; 37,73] 1236 (47,4)	2574	32,67 [29,30; 35,03] 1267 (49,2)	0,94 [0,87; 1,01]	0,112
Gesamt					Interaktion:	0,538[b]

a. HR und KI aus Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus Log-Rank-Test
b. Interaktions-p-Wert aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
c. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
d. operationalisiert als nicht tödliche Ereignisse und durch ein Clinical Event Committee adjudizierte, tödliche Ereignisse
e. zusammengesetzt aus den Komponenten „anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 %“, „anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m²,“ und „Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation“; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt 2.4.1
f. Die Darstellung der Einzelkomponenten umfasst nicht die qualifizierenden Ereignisse, sondern alle Ereignisse, die während des Studienverlaufs aufgetreten sind.

Tabelle 9: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **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][a]**	**p-Wert[a]**

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2-Inhibitor: Natrium-Glukose Cotransporter-2 Inhibitor

Tabelle 10: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **Subgruppe**	**Finerenon**		**Placebo**		**Finerenon vs. Placebo**	
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][a]**	**p-Wert[a]**
FINEARTS-HF						
Morbidität						
PGIC[b] (ergänzend dargestellt)						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	178	111 (62,4)	165	95 (57,6)	1,08 [0,91; 1,29]	0,368[c]
nein	762	411 (53,9)	781	423 (54,2)	1,00 [0,91; 1,09]	0,930[c]
Gesamt					Interaktion:	0,403
PGIS[b] (ergänzend dargestellt)						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	178	83 (46,6)	165	76 (46,1)	1,01 [0,81; 1,27]	0,916[c]
nein	761	354 (46,5)	781	331 (42,4)	1,10 [0,98; 1,23]	0,103[c]
Gesamt					Interaktion:	0,533
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[d]						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	370	121 (32,7)	402	119 (29,6)	1,10 [0,90; 1,36]	0,353[c]
nein	2471	679 (27,5)	2424	671 (27,7)	0,99 [0,91; 1,09]	0,874[c]
Gesamt					Interaktion:	0,616

Tabelle 10: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Finerenon**		**Placebo**		**Finerenon vs. Placebo**	
Endpunktkategorie **Endpunkt** **Merkmal** **Subgruppe**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][a]**	**p-Wert[a]**
Nebenwirkungen						
UEs						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	392	342 (87,2)	423	363 (85,8)	–	–
nein	2601	2238 (86,0)	2570	2156 (83,9)	–	–
Gesamt					Interaktion:	0,769
SUEs						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	392	187 (47,7)	423	194 (45,9)	1,04 [0,90; 1,20]	0,599
nein	2601	1172 (45,1)	2570	1184 (46,1)	0,98 [0,92; 1,04]	0,466
Gesamt					Interaktion:	0,446
Abbruch wegen UEs						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	392	10 (2,6)	423	15 (3,5)	0,72 [0,33; 1,58]	0,413
nein	2601	137 (5,3)	2570	113 (4,4)	1,20 [0,94; 1,53]	0,145
Gesamt					Interaktion:	0,226
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)						
SGLT2-Inhibitor zu Baseline						
ja	392	23 (5,9)	423	19 (4,5)	1,31 [0,72; 2,36]	0,376
nein	2601	121 (4,7)	2570	75 (2,9)	1,59 [1,20; 2,12]	0,001
Gesamt					Interaktion:	0,552
Hyperkaliämie (MLG[e], SUEs)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. RR aus log-binomialem Regressionsmodell
b. Verbesserung: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 1 Punkt auf einer 6-stufigen Skala (von 1 „keine Symptome“ bis 6 „sehr schwere Symptome“) zu Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn
c. Log-binomiales Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung und Baselinewert
d. Eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
e. Zusammenstellung des pU (MLG), darin enthaltene PTs: PT Hyperkaliämie, PT Kalium im Blut erhöht

Tabelle 10: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI][a]	p-Wert[a]
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MLG: MedDRA Labelling Group; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGLT2: Natrium-Glukose Cotransporter-2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala						

Tabelle 11: Subgruppenergebnisse für das Merkmal Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor zu Studienbeginn (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 LS MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 LS MW (SE)	LS MWD [95 %-KI]; p-Wert
FINEARTS-HF							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
KCCQ-OSS (inkl. Domänen)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGLT2: Natrium-Glukose Cotransporter-2							

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

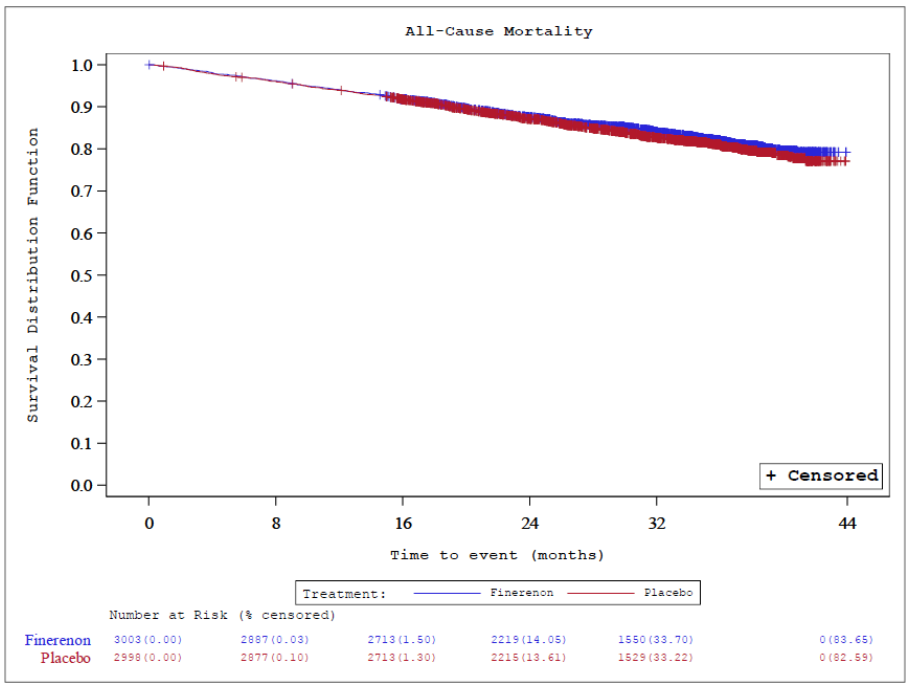


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

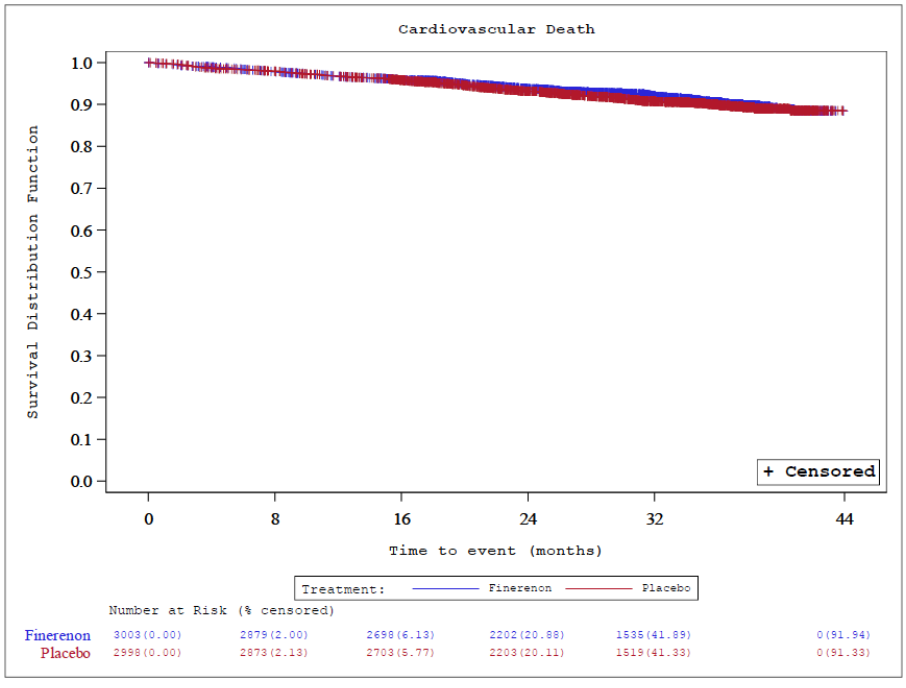


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

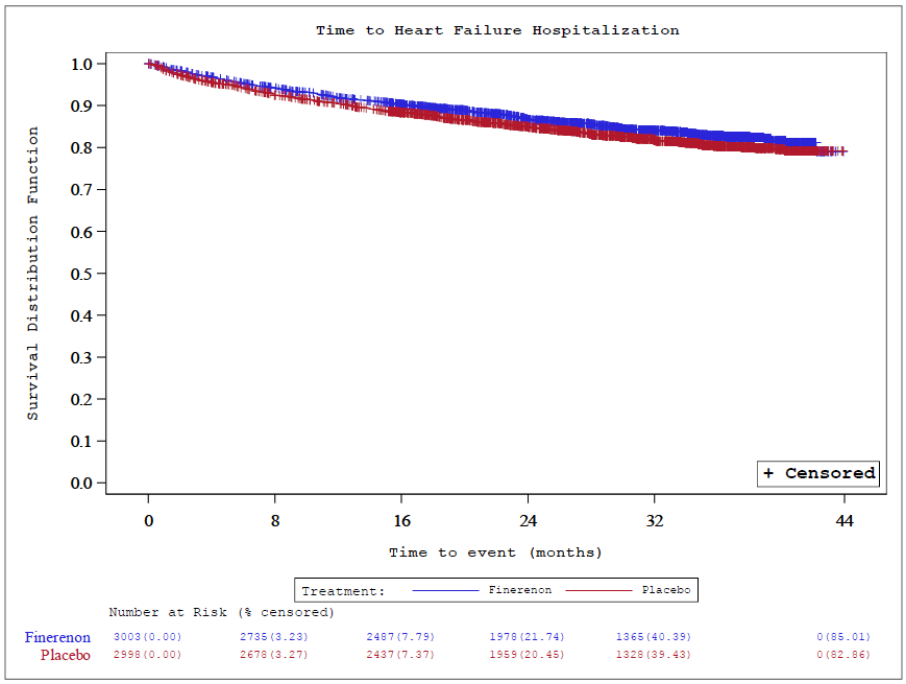


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

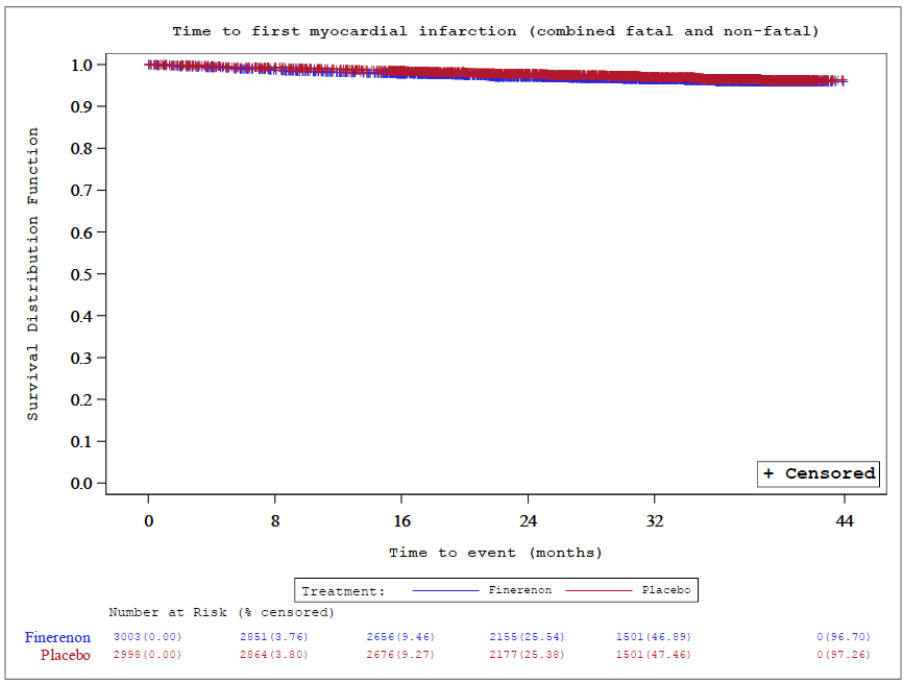


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

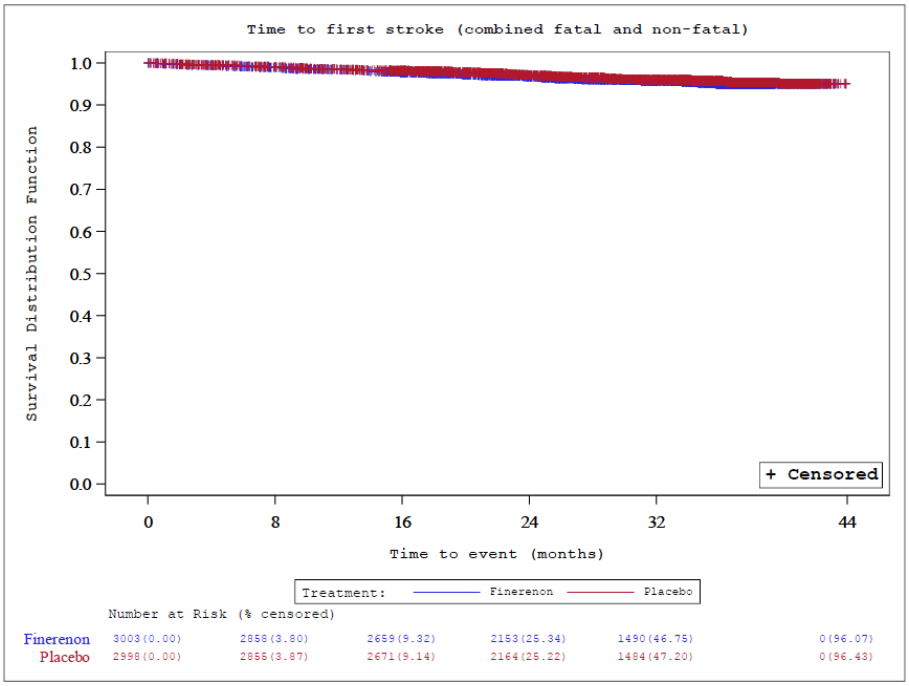


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

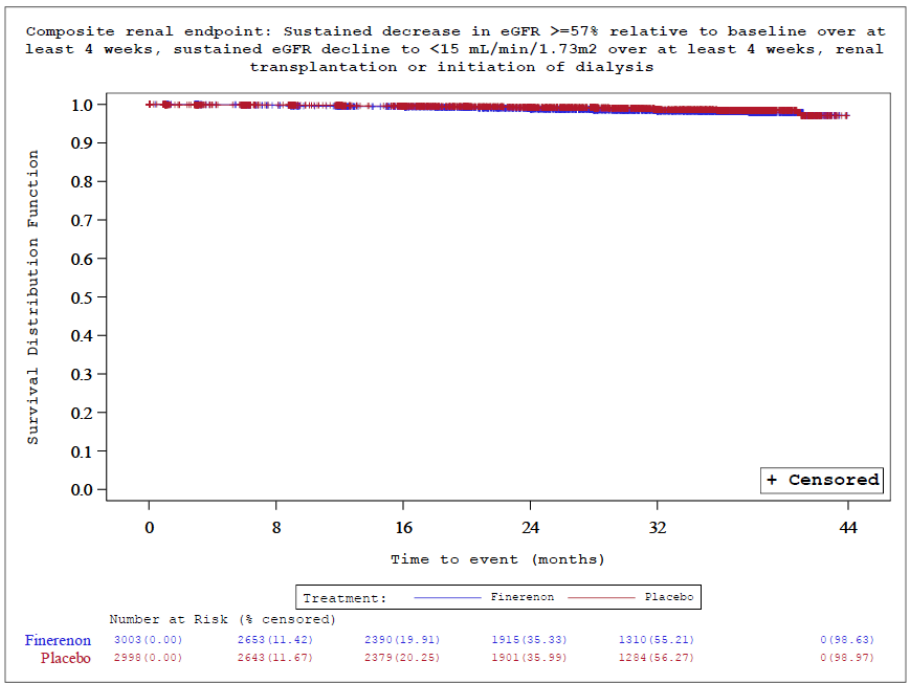


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

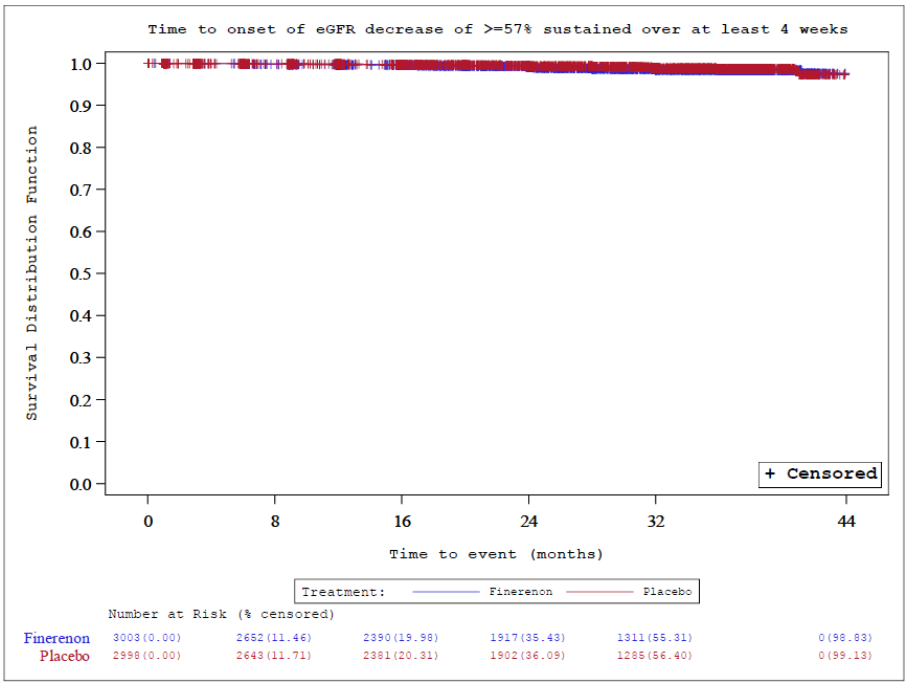


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 % (Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

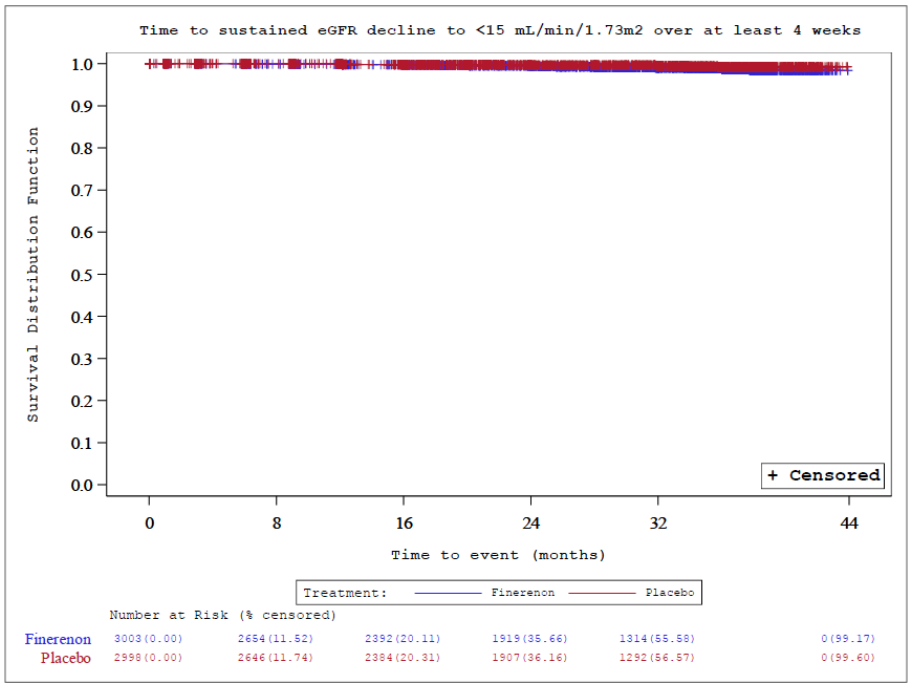


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m² (Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

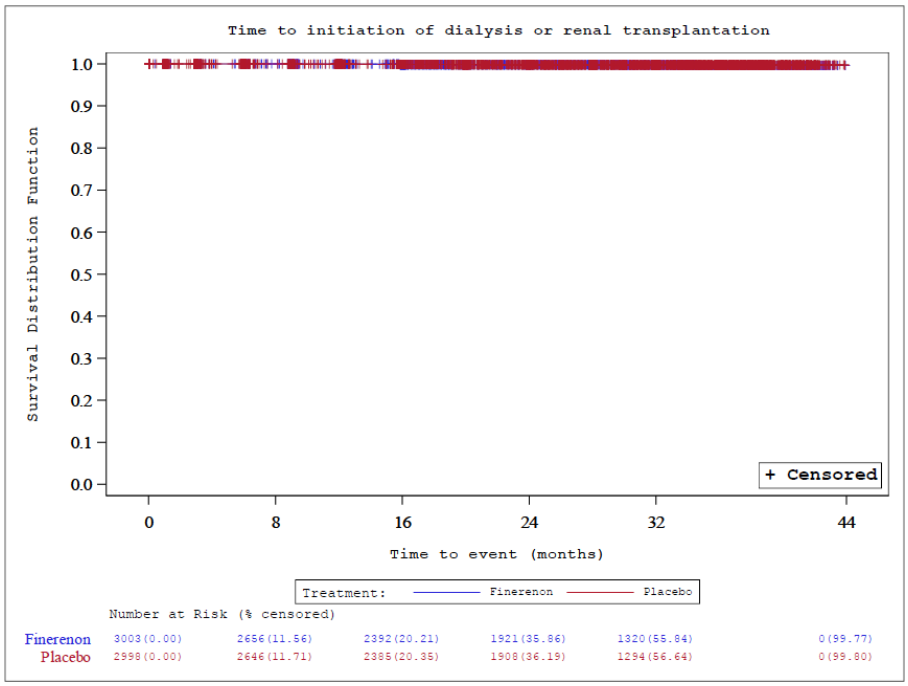


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation (Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs und SUEs die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 12: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon** **N = 2993**	**Placebo** **N = 2993**
FINEARTS-HF		
Gesamtrate UEs	2580 (86,2)	2519 (84,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	349 (11,7)	345 (11,5)
Anämie	236 (7,9)	218 (7,3)
Eisenmangelanämie	40 (1,3)	67 (2,2)
Herzerkrankungen	757 (25,3)	742 (24,8)
Angina pectoris	53 (1,8)	65 (2,2)
Angina pectoris instabil	50 (1,7)	40 (1,3)
Vorhofflimmern	160 (5,3)	163 (5,4)
Vorhofflattern	30 (1,0)	27 (0,9)
Bradykardie	59 (2,0)	49 (1,6)
Herzinsuffizienz	194 (6,5)	212 (7,1)
Koronare Herzerkrankung	42 (1,4)	35 (1,2)
Mitralklappeninsuffizienz	26 (0,9)	30 (1,0)
Palpitationen	32 (1,1)	46 (1,5)
Ventrikuläre Extrasystolen	30 (1,0)	25 (0,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	91 (3,0)	83 (2,8)
Vertigo	42 (1,4)	47 (1,6)

Tabelle 12: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon** **N = 2993**	**Placebo** **N = 2993**
Endokrine Erkrankungen	76 (2,5)	80 (2,7)
Hypothyreose	36 (1,2)	44 (1,5)
Augenerkrankungen	161 (5,4)	169 (5,6)
Katarakt	54 (1,8)	63 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	757 (25,3)	687 (23,0)
Abdominalschmerz	46 (1,5)	47 (1,6)
Schmerzen Oberbauch	40 (1,3)	36 (1,2)
Obstipation	139 (4,6)	99 (3,3)
Diarrhö	189 (6,3)	148 (4,9)
Dyspepsie	33 (1,1)	34 (1,1)
Gastritis	32 (1,1)	26 (0,9)
Gastrointestinalblutung	31 (1,0)	19 (0,6)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	38 (1,3)	33 (1,1)
Hämorrhoiden	32 (1,1)	28 (0,9)
Übelkeit	81 (2,7)	69 (2,3)
Erbrechen	57 (1,9)	43 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	581 (19,4)	630 (21,0)
Asthenie	67 (2,2)	56 (1,9)
Brustkorbschmerz	99 (3,3)	114 (3,8)
Tod	70 (2,3)	97 (3,2)
Ermüdung	76 (2,5)	57 (1,9)
Ödem peripher	114 (3,8)	109 (3,6)
Periphere Schwellung	34 (1,1)	33 (1,1)
Fieber	56 (1,9)	68 (2,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	123 (4,1)	148 (4,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1358 (45,4)	1329 (44,4)
Bronchitis	109 (3,6)	105 (3,5)
COVID-19	396 (13,2)	382 (12,8)
COVID-19-Lungenentzündung	33 (1,1)	39 (1,3)
Zellulitis	65 (2,2)	68 (2,3)
Zystitis	29 (1,0)	31 (1,0)
Gastroenteritis	34 (1,1)	16 (0,5)
Herpes zoster	35 (1,2)	41 (1,4)
Grippe	84 (2,8)	82 (2,7)
Nasopharyngitis	118 (3,9)	98 (3,3)

Tabelle 12: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon** **N = 2993**	**Placebo** **N = 2993**
Pneumonie	238 (8,0)	221 (7,4)
Atemwegsinfektion	75 (2,5)	69 (2,3)
Virusinfektion der Atemwege	30 (1,0)	22 (0,7)
Sepsis	45 (1,5)	27 (0,9)
Infektion der oberen Atemwege	92 (3,1)	95 (3,2)
Harnwegsinfektion	217 (7,3)	204 (6,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	466 (15,6)	492 (16,4)
Kontusion	45 (1,5)	58 (1,9)
Sturz	107 (3,6)	91 (3,0)
Verletzung der Gliedmaßen	35 (1,2)	29 (1,0)
Untersuchungen	509 (17,0)	468 (15,6)
Kreatinin im Blut erhöht	38 (1,3)	26 (0,9)
Kalium im Blut erhöht	32 (1,1)	15 (0,5)
Blutdruck erhöht	23 (0,8)	40 (1,3)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	161 (5,4)	112 (3,7)
Gewicht erniedrigt	32 (1,1)	31 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	856 (28,6)	777 (26,0)
Dehydratation	72 (2,4)	46 (1,5)
Diabetes mellitus	42 (1,4)	50 (1,7)
Gicht	67 (2,2)	78 (2,6)
Hyperkaliämie	285 (9,5)	123 (4,1)
Hyperurikämie	84 (2,8)	72 (2,4)
Hypoglykämie	30 (1,0)	20 (0,7)
Hypokaliämie	118 (3,9)	223 (7,5)
Hyponatriämie	68 (2,3)	33 (1,1)
Eisenmangel	49 (1,6)	40 (1,3)
Diabetes mellitus Typ 2	76 (2,5)	83 (2,8)
Vitamin D-Mangel	38 (1,3)	26 (0,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	592 (19,8)	602 (20,1)
Arthralgie	120 (4,0)	139 (4,6)
Rückenschmerzen	123 (4,1)	136 (4,5)
Muskelspasmen	37 (1,2)	29 (1,0)
Myalgie	33 (1,1)	18 (0,6)
Osteoarthrose	66 (2,2)	74 (2,5)

Tabelle 12: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon** **N = 2993**	**Placebo** **N = 2993**
Schmerz in einer Extremität	81 (2,7)	69 (2,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	205 (6,8)	209 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems	637 (21,3)	605 (20,2)
Schwindelgefühl	189 (6,3)	157 (5,2)
Kopfschmerzen	106 (3,5)	103 (3,4)
Synkope	83 (2,8)	56 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	229 (7,7)	219 (7,3)
Angst	34 (1,1)	29 (1,0)
Depression	39 (1,3)	39 (1,3)
Schlaflosigkeit	83 (2,8)	74 (2,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	662 (22,1)	542 (18,1)
Akute Nierenschädigung	146 (4,9)	93 (3,1)
Chronische Nierenerkrankung	67 (2,2)	66 (2,2)
Hämaturie	37 (1,2)	33 (1,1)
Mikroalbuminurie	39 (1,3)	58 (1,9)
Nierenzyste	21 (0,7)	40 (1,3)
Nierenversagen	90 (3,0)	54 (1,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	216 (7,2)	128 (4,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	99 (3,3)	97 (3,2)
Gutartige Prostatahyperplasie	46 (1,5)	30 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	590 (19,7)	577 (19,3)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	76 (2,5)	73 (2,4)
Husten	93 (3,1)	90 (3,0)
Dyspnoe	160 (5,3)	148 (4,9)
Epistaxis	44 (1,5)	65 (2,2)
Pleuraerguss	34 (1,1)	33 (1,1)
Respiratorische Insuffizienz	33 (1,1)	20 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	296 (9,9)	277 (9,3)
Pruritus	41 (1,4)	45 (1,5)
Ausschlag	40 (1,3)	31 (1,0)
Hautulkus	38 (1,3)	41 (1,4)

Tabelle 12: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon N = 2993**	**Placebo N = 2993**
Chirurgische und medizinische Eingriffe	151 (5,0)	120 (4,0)
Gefäßerkrankungen	556 (18,6)	521 (17,4)
Hypertonie	129 (4,3)	190 (6,3)
Hypotonie	236 (7,9)	158 (5,3)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	36 (1,2)	30 (1,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 13: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon N = 2993**	**Placebo N = 2993**
FINEARTS-HF		
Gesamtrate SUEs	1359 (45,4)	1378 (46,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	65 (2,2)	66 (2,2)
Anämie	43 (1,4)	44 (1,5)
Herzerkrankungen	361 (12,1)	340 (11,4)
Angina pectoris instabil	44 (1,5)	39 (1,3)
Vorhofflimmern	96 (3,2)	81 (2,7)
Herzinsuffizienz	45 (1,5)	35 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	187 (6,2)	152 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	182 (6,1)	207 (6,9)
Tod	70 (2,3)	97 (3,2)

Tabelle 13: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon** **N = 2993**	**Placebo** **N = 2993**
Leber- und Gallenerkrankungen	37 (1,2)	48 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	486 (16,2)	480 (16,0)
COVID-19	85 (2,8)	82 (2,7)
COVID-19-Lungenentzündung	31 (1,0)	32 (1,1)
Pneumonie	140 (4,7)	143 (4,8)
Sepsis	44 (1,5)	25 (0,8)
Harnwegsinfektion	43 (1,4)	40 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	151 (5,0)	172 (5,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	91 (3,0)	73 (2,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66 (2,2)	75 (2,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	113 (3,8)	136 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	112 (3,7)	120 (4,0)
Synkope	31 (1,0)	31 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	144 (4,8)	94 (3,1)
Akute Nierenschädigung	78 (2,6)	44 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	172 (5,7)	162 (5,4)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	28 (0,9)	35 (1,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	69 (2,3)	63 (2,1)
Gefäßerkrankungen	105 (3,5)	97 (3,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 14: Abbruch wegen UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon** **N = 2993**	**Placebo** **N = 2993**
FINEARTS-HF		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	147 (4,9)	128 (4,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,07)	0 (0)
Herzerkrankungen	14 (0,47)	12 (0,40)
Angina pectoris instabil	2 (0,07)	1 (0,03)
Amyloidose des Herzens	2 (0,07)	2 (0,07)
Herzinsuffizienz	2 (0,07)	4 (0,13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (0,47)	10 (0,33)
Diarrhoe	5 (0,17)	4 (0,13)
Uebelkeit	3 (0,10)	3 (0,10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (0,23)	4 (0,13)
Asthenie	6 (0,20)	1 (0,03)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	3 (0,10)
Erkrankungen des Immunsystems	5 (0,17)	2 (0,07)
Amyloidose	2 (0,07)	0 (0)
Ueberempfindlichkeit	2 (0,07)	0 (0)
Amyloidose primaer	1 (0,03)	2 (0,07)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	10 (0,33)	15 (0,50)
COVID-19	0 (0)	2 (0,07)
COVID-19-Lungenentzuendung	1 (0,03)	2 (0,07)
Pneumonie	1 (0,03)	4 (0,13)
Harnwegsinfektion	3 (0,10)	1 (0,03)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (0,13)	3 (0,10)
Untersuchungen	6 (0,20)	8 (0,27)
Kalium im Blut erhoeht	3 (0,10)	0 (0)
Auswurffraktion verkleinert	0 (0)	2 (0,07)
Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	2 (0,07)	6 (0,20)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	24 (0,80)	9 (0,30)
Hyperkaliaemie	20 (0,67)	5 (0,17)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (0,13)	5 (0,17)
Rueckenschmerzen	2 (0,07)	1 (0,03)

Tabelle 14: Abbruch wegen UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Finerenon** **N = 2993**	**Placebo** **N = 2993**
Beweglichkeit vermindert	0 (0)	2 (0,07)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (0,80)	15 (0,50)
Brustkrebs	2 (0,07)	0 (0)
Cholangiokarzinom	2 (0,07)	0 (0)
Kolonkarzinom	2 (0,07)	1 (0,03)
Leberkrebs	0 (0)	2 (0,07)
Neubildung der Lunge	2 (0,07)	4 (0,13)
Adenokarzinom der Speiseroehre	0 (0)	2 (0,07)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (0,30)	18 (0,60)
Kognitive Stoerung	1 (0,03)	2 (0,07)
Demenz	1 (0,03)	2 (0,07)
Schwindelgefuehl	2 (0,07)	3 (0,10)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (0,17)	7 (0,23)
Depression	1 (0,03)	4 (0,13)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (0,80)	16 (0,53)
Akute Nierenschaedigung	3 (0,10)	4 (0,13)
Chronische Nierenerkrankung	5 (0,17)	1 (0,03)
Nierenversagen	4 (0,13)	4 (0,13)
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	11 (0,37)	6 (0,20)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (0,23)	8 (0,27)
Dyspnoe	4 (0,13)	2 (0,07)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	2 (0,07)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (0,10)	6 (0,20)
Pruritus	0 (0)	2 (0,07)
Gefaesserkrankungen	5 (0,17)	2 (0,07)
Hypotonie	4 (0,13)	1 (0,03)

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu Morbidität und Nebenwirkungen

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert[a]
FINEARTS-HF					
Morbidität					
kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt, ergänzend dargestellt)[b]	3003	n. e. 885 (29,5)	2998	n. e. 951 (31,7)	0,92 [0,84; 1,00]; 0,058
kardiovaskulärer Tod	3003	92 (3,1)	2998	103 (3,4)	–
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	3003	57 (1,9)	2998	46 (1,5)	–
kardiovaskuläre Hospitalisierung	3003	705 (23,5)	2998	777 (25,9)	–
Myokardinfarkt (nicht tödlich)	3003	11 (0,4)	2998	9 (0,3)	–
Schlaganfall (nicht tödlich)	3003	20 (0,7)	2998	16 (0,5)	–
schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung bzw. Nierenversagen (kombinierter Endpunkt)[c]					
anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 %	3003	22 (0,7)	2998	18 (0,6)	–
anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 15 mL/min/1,73 m^2	3003	17 (0,6)	2998	11 (0,4)	–
Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation	3003	2 (0,1)	2998	2 (0,1)	–
Dialyse	3003	2 (0,1)	2998	2 (0,1)	–
Nierentransplantation	3003	0 (0)	2998	0 (0)	–

a. HR und zugehöriges 95 %-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region und LVEF zu Baseline berücksichtigt.
b. zusammengesetzt aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „kardiovaskuläre Hospitalisierung“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht-tödlicher Schlaganfall“; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt 2.4.1
c. zusammengesetzt aus den Komponenten „anhaltende Abnahme der eGFR um ≥ 57 %“, „anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 mL/min/1,73 m^2,“ und „Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation“; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt 2.4.1

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
FINEARTS-HF					
Symptomatik (PGIC)[a]	940	522 (55,5)	946	518 (54,8)	1,01 [0,94; 1,10]; 0,719[b]
Symptomatik (PGIS)[a]	939	437 (46,5)	946	407 (43,0)	1,08 [0,98; 1,20]; 0,103[b]

a. Verbesserung: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 1 Punkt auf einer 6-stufigen Skala (von 1 „keine Symptome“ bis 6 „sehr schwere Symptome“) zu Monat 12 im Vergleich zu Studienbeginn
b. RR, KI und p-Wert aus log-binomialem Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung und Baselinewert, stratifiziert nach Region und LVEF; bei Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Monat 12 Ersetzung mit LOCF

KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	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]; p-Wert
FINEARTS-HF					
Morbidität					
erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern	1355	n. e. 76 (5,6)	1373	n. e. 99 (7,2)	0,78 [0,58; 1,05]; 0,097
Gesamthospitalisierung	3003	33,53 [31,07; 35,60] 1433 (47,7)	2998	31,40 [28,03; 34,07] 1481 (49,4)	0,94 [0,88; 1,02]; 0,126

a. HR und zugehöriges 95 %-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region und LVEF zu Baseline berücksichtigt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang E Kaplan-Meier-Kurven zu ergänzend dargestellten Endpunkten

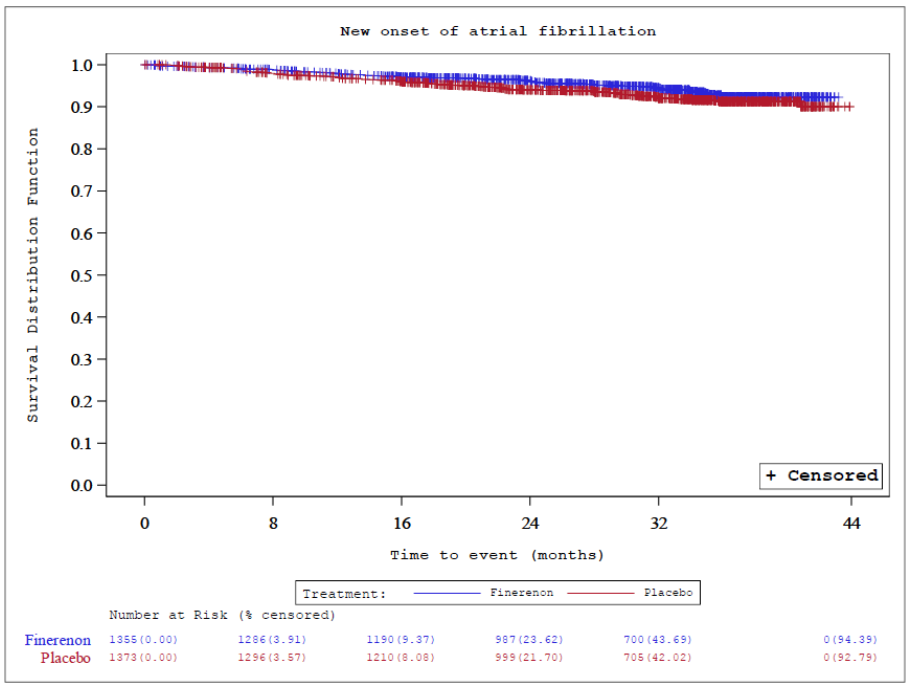


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF

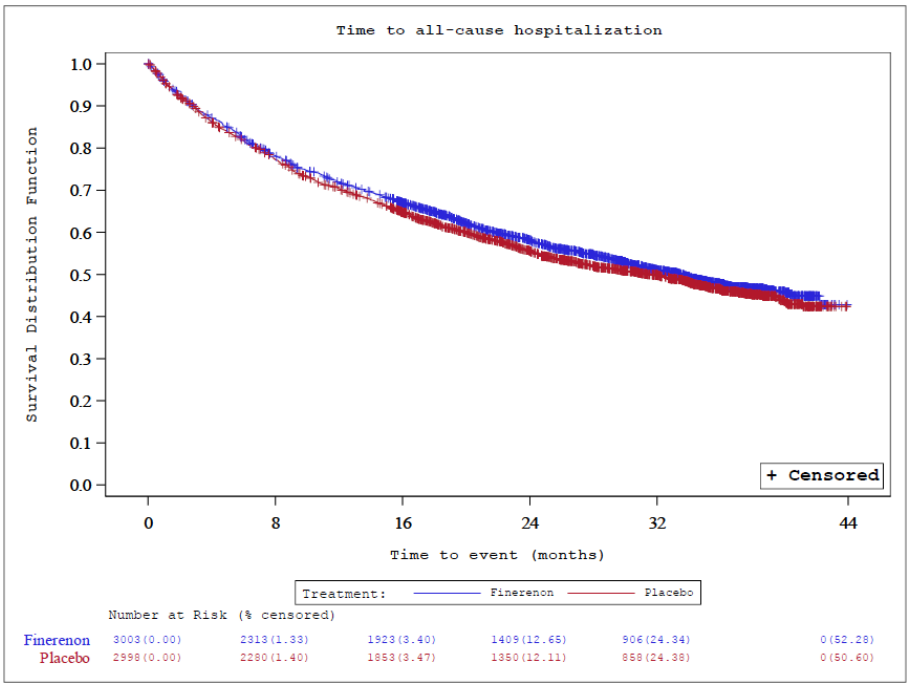


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamthospitalisierung (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Finerenon vs. Placebo, Studie FINEARTS-HF