



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Finerenon

Vom 17. August 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren.....	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
2.	Bewertungsentscheidung	39
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
2.2	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	45

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	46
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	46
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	48
5.1	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	48
5.2	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	109
5.3	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	114
5.4	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	120
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	133
5.6	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	143
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	150
5.8	Stellungnahme der Fachgesellschaften DGfN mit DGIM, DDG und DGK.....	160
D.	Anlagen	170
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	170
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	187

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Finerenon (Kerendia) wurde am 1. Oktober 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Finerenon in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „Behandlung von chronischer Nierenerkrankung Stadium 3 und 4 mit Albuminurie“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 18. August 2022 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des

weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen“ hat Finerenon die erstmalige Zulassung am 16. Februar 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 18. August 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Finerenon in diesem erstzugelassenen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 6. Februar 2023 erfolgten Zulassung von Finerenon in dem Anwendungsgebiet zur „Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 6. März 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. Februar 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Finerenon mit dem Anwendungsgebiet „Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Finerenon nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Finerenon (Kerendia) gemäß Fachinformation

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.08.2023):

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

2.1.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Finerenon:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie, Herzinsuffizienz).

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz ist Dapagliflozin zugelassen.
Zur Behandlung der Grunderkrankung, des Diabetes mellitus Typ 2 und häufiger Komorbiditäten wie Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie bzw. Folgeerkrankungen kommen die in den jeweiligen Indikationen zugelassenen Arzneimittel infrage.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach § 35a SGB V vom 17. Februar 2022.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt. Nach Leitlinienempfehlungen umfasst die Behandlung der chronischen Nierenerkrankung den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT 1-Antagonisten, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren wird mittlerweile zudem der Stellenwert von Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz – stadiumübergreifend – hervorgehoben.

Für Dapagliflozin wurde für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, und für Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz mit zusätzlich symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz als Komorbidität ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Daher wird die Auswahl der Wirkstoffe, die eingesetzt werden sollen, um Dapagliflozin ergänzt.

Zudem steht die Behandlung der Grunderkrankung, des Diabetes mellitus Typ 2, und häufiger Komorbiditäten (z.B. Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie, Herzinsuffizienz etc.) im therapeutischen Fokus. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. Auf Basis der aggregierten Evidenz kann zum jetzigen Zeitpunkt außerdem die hinreichend sichere Empfehlung für den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CKD in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 gegeben werden. ~~Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie den Empfehlungen der Leitlinie² geht hervor, dass die belastbarsten Daten bei Diabetikerinnen und Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt wurden und daher bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung der Einsatz eines GLP-1-Agonisten (Liraglutid) und/oder eines SGLT2-Hemmers (Empagliflozin, Dapagliflozin) als Bestandteil der optimierten Standardtherapie betrachtet werden. Insbesondere für die Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3 und 4 und kardiovaskulärem Risiko kann die optimierte Standardtherapie neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Hemmern umfassen.~~

Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie, Herzinsuffizienz) bzw. Folgeerkrankungen

2 Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, Version 3.0, 2023.

neben ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten auch den Einsatz von SGLT2-Hemmern (im Speziellen Dapagliflozin) umfasst.

Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patientinnen und Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z.B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation noch nicht angezeigt ist.

Unter Berücksichtigung der Behandlungsoptionen sowie der Empfehlungen bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie, Herzinsuffizienz) bzw. Folgeerkrankungen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Finerenon wie folgt bewertet:

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor.

Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

Bei der Studie FIDELIO-DKD handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Finerenon, die von September 2015 bis April 2020

durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemäß der American Diabetes Association und einer CKD mit einem Urin Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einem UACR von ≥ 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis < 75 ml/min/1,73 m². Insgesamt wurden 5734 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Finerenon (N = 2866) oder der Placebogruppe (N = 2868) zugeordnet. Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt bestehend aus den Komponenten Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 40 % und renalem Tod. Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bei der Studie FIGARO-DKD handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Finerenon, die von September 2015 bis Februar 2021 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemäß der American Diabetes Association und einer CKD mit einem UACR von ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 90 ml/min/1,73 m² oder mit einem UACR von ≥ 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m². Insgesamt wurden 7437 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Finerenon (N = 3723) oder der Placebogruppe (N = 3714) zugeordnet.

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

In beiden Studien mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 4 Wochen vor Screening mit einer maximal tolerierten und stabilen Dosis ACE-Hemmer oder ARB behandelt werden, was im Rahmen einer Therapieoptimierung während der Run-in-Phase sichergestellt wurde. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer bekannten nicht diabetischen Nierenerkrankung oder einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz der New York Heart Association(NYHA)-Klasse II bis IV und mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFrEF). Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem unkontrollierten arteriellen Bluthochdruck von $\geq 160 / 100$ mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder glykierten Hämoglobin(HbA1c)-Werten von > 12 %. Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika waren ab 4 Wochen vor Screening nicht erlaubt. Laut Studienprotokoll sollten die Studienteilnehmer beider Studien mit einer individuell angepassten Therapie gemäß lokalen Leitlinien und Empfehlungen für CKD, Diabetes mellitus Typ 2 und ggf. weitere Komorbiditäten behandelt werden.

Relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

Zur Beantwortung der Fragestellung werden auf Grundlage der Diagnosekriterien der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie jeweils Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD gebildet. Das verwendete Kriterium für eine CKD im Stadium 3 und 4 ist dabei eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Durch die Einteilung ergibt sich aus der Studie FIDELIO-DKD eine Teilpopulation mit 5242 Patientinnen und Patienten (2622 im Interventions- und 2620 im Vergleichsarm) und aus der Studie FIGARO-DKD eine Teilpopulation mit 2721 Patientinnen und Patienten (1359 im Interventions- und 1362 im Vergleichsarm).

Eignung der Studien für die Nutzenbewertung: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich ist im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die in der Studie durchgeführte Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus entspricht.

Seit 2022 empfiehlt die KDIGO-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei chronischer Nierenerkrankung für Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, einer chronischen Nierenerkrankung und einer GFR von 20 ml/min pro 1,73m² oder mehr die Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer.³

Die deutsche NVL Typ-2-Diabetes empfiehlt den Einsatz von SGLT2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.⁴ In der relevanten Teilpopulation wiesen ca. 46% (FIGARO-DKD) bzw. ca. 63% (FIDELIO-DKD) der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf. Bei einer GFR von < 30 ml/min pro 1,73m² finden sich in der NVL keine Empfehlungen für SGLT2-Hemmer.

Zudem hat der G BA für Dapagliflozin mit Beschluss vom 17. Februar 2022 einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit CKD ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität festgestellt.

Unter Anbetracht der aktuellen Evidenz wäre für die umfassende Übertragbarkeit auf den derzeitigen Versorgungskontext ein entsprechend umfangreicher Einsatz von SGLT2-Hemmern - insbesondere von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD – im Rahmen der Studien erforderlich gewesen. Im Rahmen der Studien FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD war jedoch eine patientenindividuelle antidiabetische Therapie, die keine Einschränkung in Hinsicht auf die Auswahl der medikamentösen Therapien vorsah, möglich. Die Behandlung mit SGLT2-Hemmern/GLP-1-RA war innerhalb der Studie erlaubt und der Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die einen SGLT2-Hemmer/GLP-1-RA erhielten, betrug 11-13% jeweils in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT2-Hemmern/GLP-1-RA wurde bei 16,4% der Patientinnen und Patienten in der Studie FIDELIO-DKD und 23,9% in der Studie FIGARO-DKD aufgenommen. ~~4 % bis 6 %/6,5 bis 8,6 % zu Baseline bzw. 6 % bis 13 %/9,1 bis 12,6 % als neu begonnene Therapie im Studienverlauf.~~ [Hinweis GS: Formulierung analog D-909, aufgesplittet nach Studien jeweils mit addiertem SGLT2i/GLP-1-RA-Anteil im Vergleichsarm]

3 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.

4 Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes, Version 3.0, 2023.

Insgesamt haben im Laufe der Studien ca. 65% der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eine neue antidiabetische Therapie begonnen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass eine patientenindividuelle Überprüfung und Anpassung der antidiabetischen Therapie erfolgt ist. Der mittlere HbA1c-Wert, der zu Studienbeginn bei 7,7 (FIDELIO-DKD) bzw. 7,5-7,6 (FIGARO-DKD) Prozent lag, blieb allerdings im Laufe der Studie konstant.

Es ist demnach davon auszugehen, dass die antidiabetische Therapie in beiden Armen gleichermaßen erfolgte und zu keinen maßgeblichen Verzerrungen führte. Die Möglichkeit der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wird deshalb unter Herabsetzung der Aussagekraft insgesamt als gegeben angesehen.

Der systolische Blutdruck lag in beiden Studien im Kontroll- und Interventionsarm mit einem bei Studienbeginn durchschnittlichen Wert von 134 - 138 mmHg nicht im Zielbereich für Patientinnen und Patienten mit CKD laut aktueller KDIGO-Leitlinie. Auch wenn der Zielwert der Studie nicht erreicht wurde, liegen die Werte insgesamt im Zielbereich der maßgeblichen NVL-Empfehlung (< 140 mmHg). Im Laufe der Studie zeigte sich keine relevante Verbesserung der Blutdruckwerte.

Vor diesem Hintergrund bestehen Zweifel, inwieweit die in der Studie durchgeführte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes (Stadium 3 und 4) dem aktuellen Therapiestandard entspricht. Unter genauer Abwägung der mit Unsicherheiten behafteten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus resultierenden Einschränkung der Aussagekraft können die Studienergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) mit eGFR-Abnahme ≥ 57 %

Für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität mit eGFR-Abnahme ≥ 57 % sowie für die Einzelkomponente eGFR-Abnahme ≥ 57 % zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Finerenon im Vergleich zu Placebo. Für die Einzelkomponenten Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m², ESRD sowie renaler Tod zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5

Die bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 ist patientenrelevant. Für den Endpunkt Bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 zeigt sich nur in der Studie FIDELIO-DKD ein statistisch signifikanter Vorteil von Finerenon im Vergleich zu

Placebo. Dieses Ergebnis konnte in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht bestätigt werden.

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme Auswertungen für die kardiovaskuläre Hospitalisierung nachgereicht, die jedoch unvollständig sind. Insgesamt werden die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts ergänzend dargestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ausgewertet mittels MMRM

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS liegt kein Ergebnis zur Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor.

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigt sich in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

KDQOL-36 ausgewertet mittels MMRM

PCS

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

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

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

Nebenwirkungen

UEs wurden in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD über den gesamten Beobachtungszeitraum erhoben, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten noch eine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten. In den vorgelegten Auswertungen zu

UEs, SUEs und UEs, die zum Abbruch führen gehen jedoch nur Ereignisse ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zu 3 Tage nach einer Therapieunterbrechung oder einem Therapieabbruch aufgetreten sind. Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Therapieunterbrechung (> 3 Tage) und der entsprechenden Unterbrechungsdauer legt der pU nicht vor. In der Gesamtpopulation der Studie FIDELIO-DKD unterbrach ein Anteil von 53,6 % im Interventionsarm und 45,0 % im Vergleichsarm die Therapie; in der Gesamtpopulation der Studie FIGARO-DKD unterbrach ein Anteil von 50,3 % im Interventionsarm und 47,4 % im Vergleichsarm die Therapie. Es ist nicht zu erwarten, dass sich dieser Anteil in der für das vorliegende Addendum relevanten Teilpopulation unterscheidet. UEs, die während einer Therapieunterbrechung von mehr als 3 Tagen aufgetreten sind, gehen somit bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung ein. Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation abbrechen (29–30 % in der Studie FIDELIO-DKD und 31–34 % in der Studie FIGARO-DKD), nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in den Auswertungen berücksichtigt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen damit keine geeigneten Daten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen die placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) mit Albuminurie untersuchen. Die relevante Teilpopulation bilden jeweils die Patientinnen und Patienten der beiden Studien mit CKD 3+4. Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF; NYHA-Stadien II-IV) wurden nicht untersucht, obwohl diese vom Anwendungsgebiet umfasst sind und aufgrund des damit in Verbindung stehenden sehr hohen Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und der damit erhöhten Mortalität eine relevante Patientengruppe darstellen.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich lediglich in dem Endpunkt eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Finerenon gegenüber Placebo. In den Endpunkten Kardiovaskuläre Morbidität, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie Gesamthospitalisierung zeigten sich keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte für die Domäne PCS des KDQOL-36 in der Metaanalyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD ein statistisch signifikanter Vorteil von Finerenon im Vergleich zu Placebo gezeigt werden, der jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt. Auch darüber hinaus ließ sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Effekt in der Kategorie nachweisen.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor. Im Gesamtfazit unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der nicht bewertbaren Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen sowie der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie reicht der geringe Vorteil beim Endpunkt „eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ “ nicht aus, um einen Zusatznutzen zu begründen.

Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen für Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie optimierte Standardtherapie nicht belegt ist.

2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Kerendia mit dem Wirkstoff Finerenon. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie, Herzinsuffizienz)“ vom G-BA bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) mit Albuminurie untersuchen.

Für die Gesamtmortalität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Morbidität zeigt sich in dem Endpunkt „eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ “ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Finerenon.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Finerenon in der Domäne PCS des KDQOL-36, der jedoch nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt.

Für die Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und dem Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF; NYHA-Stadien II-IV) auf.

Im Gesamtfazit unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der nicht bewertbaren Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen sowie der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie reicht der geringe Vorteil beim Endpunkt „eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ “ nicht aus, um einen Zusatznutzen zu begründen.

Ein Zusatznutzen ist demnach nicht belegt.

2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch mit Unsicherheiten verbunden sind. Unsicherheiten sind insbesondere eine möglicherweise inzwischen abweichende Prävalenz im Vergleich zur herangezogenen Prävalenz aus dem Jahr 2018, der potenzielle Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ohne Verbindung zum Diabetes mellitus Typ 2 und der potenzielle Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer eGFR < 25 ml/min/1,73m², bei denen eine Behandlung mit Finerenon nicht begonnen werden sollte

2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kerendia (Wirkstoff: Finerenon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_de.pdf

Es wurden keine Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFrEF; NYHA-Stadien II bis IV) untersucht.

2.4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Gemäß Fachinformation müssen Serumkalium und eGFR 4 Wochen nach Beginn bzw. Wiederaufnahme der Finerenon-Behandlung oder einer Dosiserhöhung von Finerenon erneut gemessen werden. Danach muss das Serumkalium in regelmäßigen Abständen und nach Bedarf auf Basis der Patientencharakteristika und des Serumkalium-Spiegels erneut gemessen werden. Die Erhaltungsdosis (20 mg oder 10 mg) richtet sich nach den gemessenen Serumkalium- und eGFR-Werten.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie)“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt insbesondere mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartanen).

Da die optimierte Standardtherapie der chronischen Niereninsuffizienz patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt die optimierte zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung im Stadium 3 und 4 mit Albuminurie und etwaiger Komorbiditäten wie dem hier vorliegenden Typ-2-Diabetes sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Finerenon als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Finerenon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Finerenon	10 mg oder 20 mg	10 mg oder 20 mg	1 x 10 mg oder 20 mg	365	365 x 10 mg oder 20 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Finerenon 10 mg	98 FTA	355,73 €	2,00 €	32,69 €	321,04 €
Finerenon 20 mg	98 FTA	355,73 €	2,00 €	32,69 €	321,04 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. August 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel auf Grundlage einer offenen Kombination eingesetzt werden kann. Diese ergibt daraus, dass zum einen in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel keine Angaben zu Kombinationstherapien vorliegen und zum anderen in dieser Fachinformation keine Angaben enthalten sind, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel regelhaft entgegenstehen.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 22. Februar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Finerenon beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Februar 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Finerenon beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juli 2023 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juli 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Juli 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. August 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juli 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juli 2023 1. August 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII und die Änderung der Anlage XIIa AM-RL

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie)

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 21.09.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Finerenon wie folgt ergänzt:

Finerenon

Beschluss vom: 17. August 2023
In Kraft getreten am: 17. August 2023
BA nz AT 04.10.2023 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Februar 2023):

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie, Herzinsuffizienz).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-15) und dem Addendum (A23-70) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteil bei eGFR-Abnahme $\geq 57\%$, der jedoch aufgrund der Unsicherheiten bei der Umsetzung der zVT nicht beurteilt werden kann.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD: Finerenon vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie²)

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 202 (7,7)	262 0	n. e. 230 (8,8)	0,87 [0,72; 1,05]; 0,157
FIGARO-DKD	1359	n. e. 167 (12,3)	136 2	n. e. 159 (11,7)	1,05 [0,85; 1,31]; 0,648
Gesamt ^b					0,94 [0,82; 1,09]; 0,421

² patientenindividuelle Standardtherapie gemäß lokalen Leitlinien sowohl für die Behandlung der Niereninsuffizienz als auch weiterer Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2

Morbidität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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
renale Morbidität mit eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ (kombinierter Endpunkt)					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 245 (9,3)	2620	n. e. 310 (11,8)	0,78 [0,66; 0,92]; 0,004
FIGARO-DKD	1359	n. e. 35 (2,6)	1362	n. e. 31 (2,3)	1,15 [0,71; 1,87]; 0,569
Gesamt ^b					0,82 [0,70; 0,96]; 0,014
Nierenversagen ^{c, d}					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 206 (7,9)	2620	n. e. 227 (8,7)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,228
FIGARO-DKD	1359	n. e. 24 (1,8)	1362	n. e. 24 (1,8)	0,96 [0,54; 1,70]; 0,887
Gesamt ^b					0,90 [0,75; 1,07]; 0,233
a) anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m ² ^c b) c) d)					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 166 (6,3)	2620	n. e. 193 (7,4)	0,84 [0,69; 1,04]; 0,108
FIGARO-DKD	1359	n. e. 16 (1,2)	1362	n. e. 17 (1,2)	0,90 [0,45; 1,81]; 0,772
Gesamt ^b					0,85 [0,70; 1,04]; 0,105
e) ESRD ^{c, e}					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 118 (4,5)	2620	n. e. 134 (5,1)	0,88 [0,69; 1,13]; 0,316
FIGARO-DKD	1359	n. e. 15 (1,1)	1362	n. e. 15 (1,1)	0,98 [0,48; 2,01]; 0,964
Gesamt ^b					0,89 [0,70; 1,12]; 0,325
eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ ^c					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 161 (6,1)	2620	n. e. 229 (8,7)	0,70 [0,57; 0,85]; < 0,001
FIGARO-DKD	1359	n. e. 21 (1,5)	1362	n. e. 19 (1,4)	1,11 [0,59; 2,07]; 0,746
Gesamt ^b					0,73 [0,60; 0,89]; 0,001
renal bedingter Tod ^{c, f}					

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 2 (< 0,1)	2620	n. e. 2 (< 0,1)	1,02 [0,14; 7,24]; 0,985
FIGARO-DKD	1359	n. e. 0 (0)	1362	n. e. 1 (< 0,1)	n. b. 0,296
Gesamt ^b					0,69 [0,12; 4,14]; 0,685
bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 ^p					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 386 (14,7)	2620	n. e. 445 (17,0)	0,86 [0,75; 0,98]; 0,024
FIGARO-DKD	1359	n. e. 104 (7,7)	1362	n. e. 81 (5,9)	1,30 [0,97; 1,75]; 0,074
Gesamt ^b					0,92 [0,82; 1,05]; 0,215
kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt ^g) (ergänzend dargestellt)					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 333 (12,7)	2620	n. e. 387 (14,8)	0,84 [0,73; 0,97]; 0,020
FIGARO-DKD	1359	n. e. 195 (14,3)	1362	n. e. 228 (16,7)	0,84 [0,69; 1,02]; 0,072
Gesamt ^b					0,84 [0,74; 0,94]; 0,003
) kardiovaskulärer Tod ^c					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 115 (4,4)	2620	n. e. 138 (5,3)	0,83 [0,65; 1,06]; 0,140
FIGARO-DKD	1359	n. e. 89 (6,5)	1362	n. e. 90 (6,6)	0,99 [0,74; 1,32]; 0,932
Gesamt ^b					0,89 [0,74; 1,08]; 0,234
nicht tödlicher Myokardinfarkt ^c					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 62 (2,4)	2620	n. e. 78 (3,0)	0,78 [0,56; 1,09]; 0,146
FIGARO-DKD	1359	n. e. 48 (3,5)	1362	n. e. 53 (3,9)	0,89 [0,60; 1,31]; 0,548
Gesamt ^b					0,83 [0,64; 1,06]; 0,138
nicht tödlicher Schlaganfall ^c					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 82 (3,1)	2620	n. e. 76 (2,9)	1,06 [0,78; 1,45]; 0,700

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FIGARO-DKD	1359	n. e. 32 (2,4)	1362	n. e. 46 (3,4)	0,70 [0,44; 1,10]; 0,116
Gesamt ^b					0,92 [0,71; 1,19]; 0,531
) schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) ^c					
FIDELIO-DKD	2622	n. e. 130 (5,0)	2620	n. e. 149 (5,7)	0,87 [0,69; 1,10]; 0,242
FIGARO-DKD	1359	n. e. 58 (4,3)	1362	n. e. 72 (5,3)	0,79 [0,56; 1,12]; 0,187
Gesamt ^b					0,84 [0,69; 1,02]; 0,085
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzend dargestellt) ^e					
) FIDELIO-DKD	2622	k. A. ^h	2620	k. A. ^h	k. A.
) FIGARO-DKD	1359	k. A. ^h	1362	k. A. ^h	k. A.
) Gesamt ^d					0,90 [0,81; 0,99]; 0,028
Gesamthospitalisierung					
) FIDELIO-DKD	2622	38,9 [36,5; 41,1] 1176 (44,9)	2620	34,9 [32,7; 37,9] 1227 (46,8)	0,95 [0,87; 1,03]; 0,184
n) FIGARO-DKD	1359	43,2 [39,4; 49,1] 670 (49,3)	1362	41,2 [37,5; 45,7] 687 (50,4)	0,97 [0,87; 1,07]; 0,521
) Gesamt ^b					0,95 [0,89; 1,01]; 0,116

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j [95 %-KI]	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^j
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^k							
FIDELIO-DKD	2386	73,58 (16,77)	– ^l	2366	72,94 (16,80)	– ^l	– ^l
FIGARO-DKD	1245	73,78 (15,96)	–0,58 [–1,42; 0,26]	1234	72,92 (17,07)	–0,42 [–1,29; 0,46]	–0,16 [–1,18; 0,86]; 0,758
Gesamt							–

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo
	N ⁱ	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j [95 %-KI]	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^j
KDQOL-36 ^m							
o) PCS							
FIDELIO-DKD	2360	42,04 (10,09)	-0,81 [-1,26; -0,35]	2333	42,09 (9,99)	-1,29 [-1,75; -0,83]	0,49 [0,04; 0,93] 0,032
FIGARO-DKD	1237	41,35 (10,22)	-1,30 [-1,79; -0,80]	1223	41,60 (10,30)	-1,39 [-1,89; -0,90]	0,10 [-0,49; 0,68]; 0,748
Gesamt ⁿ							0,38 [0,04; 0,72]; 0,030 SMD: 0,04 [0,00; 0,09]
p) MCS							
FIDELIO-DKD	2360	51,30 (9,66)	-1,14 [-1,64; -0,64]	2333	51,20 (9,70)	-1,03 [-1,52; -0,53]	-0,11 [-0,59; 0,37] 0,650
FIGARO-DKD	1237	52,18 (9,39)	-0,98 [-1,51; -0,45]	1223	51,83 (9,59)	-1,50 [-2,03; -0,98]	0,53 [-0,10; 1,15]; 0,100
Gesamt ⁿ							0,02 [-0,34; 0,39]; 0,894
q) Krankheitslast der Nierenerkrankung r) s) t) u) v) w)							
FIDELIO-DKD	2381	71,62 (25,77)	0,93 [-0,34; 2,21]	2361	71,51 (26,46)	0,67 [-0,59; 1,94]	0,26 [-0,96; 1,48] 0,674
FIGARO-DKD	1247	77,96 (24,02)	-0,68 [-1,92; 0,56]	1236	77,20 (24,07)	-0,30 [-1,52; 0,91]	-0,37 [-1,81; 1,07]; 0,613
Gesamt ⁿ							0,08 [-0,83; 0,99]; 0,863

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo
	N ⁱ	Werte Studien beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j [95 %-KI]	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^j
x) Symptome und Probleme der Nierenerkrankung y) z) aa) bcc)							
FIDELIO-DKD	2383	82,69 (14,54)	-2,15 [-2,82; -1,49]	2366	82,58 (14,56)	-1,93 [-2,59; -1,26]	-0,23 [-0,87; 0,41] 0,485
FIGARO-DKD	1248	82,88 (14,36)	-1,54 [-2,20; -0,88]	1238	83,24 (13,95)	-1,68 [-2,36; -1,00]	0,14 [-0,65; 0,93]; 0,722
Gesamt ⁿ							-0,18 [-0,67; 0,30]; 0,454
dd) Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben ee) fgg)							
FIDELIO-DKD	2375	85,78 (15,94)	-0,40 [-1,17; 0,38]	2358	85,89 (15,60)	-1,04 [-1,83; -0,24]	0,64 [-0,13; 1,41] 0,102
FIGARO-DKD	1246	87,79 (15,15)	-0,92 [-1,69; -0,15]	1236	87,48 (14,87)	-0,74 [-1,49; 0,00]	-0,18 [-1,07; 0,71]; 0,694
Gesamt ⁿ							0,29 [-0,29; 0,87]; 0,331 ^o
<p>a. HR [95 %-KI] für die Einzelstudien aus Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach kardiovaskulärer Vorgeschichte; p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach denselben Faktoren</p> <p>b. Berechnung aus IPD-Metaanalyse mit Faktor Studie als fester Effekt (zum Modell siehe Fußnote „a“); stratifiziert nach Region, eGFR-Kategorie zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und kardiovaskulärer Vorgeschichte</p> <p>c. Die Darstellung der Einzelkomponenten umfasst nicht die qualifizierenden Ereignisse, sondern alle Ereignisse, die während des Studienverlaufs aufgetreten sind.</p> <p>d. Nierenversagen war definiert als Auftreten von ESRD oder eine eGFR < 15 ml/min/1,73 m², bestätigt durch eine 2. Messung ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung.</p> <p>e. Eine ESRD war gemäß Modul 4 A definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nierentransplantation Peritoneal- oder Hämodialyse, die für mindestens 30 Tage erforderlich ist und für die nicht erkennbar ist, dass die Behandlung nach 90 Tagen beendet werden kann. akute Nierenschädigungen, die zur Dialyse oder zum Tod führen und während einer Dialysebehandlung auftreten Nierenersatztherapie, die aufgrund von symptomatischer Urämie (eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² für mindestens 30 Tage) oder asymptomatischer Urämie (eGFR von < 8 ml/min/1,73 m²) indiziert, aber nicht verfügbar oder zugänglich ist, abgelehnt oder als aussichtslos betrachtet wird; die ESRD wird dann auch ohne Einleitung einer Nierenersatztherapie diagnostiziert. <p>f. Ein Todesfall wurde als renal bedingt klassifiziert, wenn die Patientin oder der Patient verstirbt und sie oder er eine klinisch indizierte Nierenersatztherapie nicht erhalten hat und es keine andere wahrscheinliche Todesursache gibt.</p> <p>g. kombinierter Endpunkt, bestehend aus Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, andere kardiovaskuläre Hospitalisierung (instabile Angina pectoris, Arrhythmien, periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder adjudiziertes kardiovaskuläres Ereignis verbunden mit einer Hospitalisierung (kardiovaskulärer Tod, neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, transiente ischämische Attacke)</p> <p>h. In der IPD-Metaanalyse hatten im Interventionsarm 780 (19,6 %) Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 849 (21,3 %) Patientinnen und Patienten ein Ereignis.</p> <p>i. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>j. Änderungen und Mittelwertdifferenz der Einzelstudien: MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich die Kovariate UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich die Kovariate Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p>							

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j [95 %-KI]	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^j [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^j
<p>k. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>l. Laut pU liegen wegen Konvergenzproblemen keine Ergebnisse vor.</p> <p>m. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite: PCS 13 bis 69 Punkte; MCS 10 bis 70 Punkte; Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung sowie Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben jeweils 0 bis 100 Punkte).</p> <p>n. Berechnung aus IPD-Metaanalyse: MMRM mit den Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings, Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit.</p> <p>o. Eigene Berechnung aus aggregierten Daten. Ergebnisse aus IPD Metaanalyse liegen nicht vor.</p> <p>p. Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ auf < 30 ml/min/1,73 m² oder auf < 15 ml/min/1,73 m² gegenüber Baseline, die in einer 2. Messung, ≥ 4 Wochen nach der 1. Messung, bestätigt werden musste</p> <p>Verwendete Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; KDQOL: Kidney Disease Quality Of Life; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Nebenwirkungen

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

ca. 304 500 – 322 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kerendia (Wirkstoff: Finerenon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_de.pdf

Es wurden keine Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFrEF; NYHA-Stadien II bis IV) untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Finerenon	1 195,71 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Finerenon im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Dapagliflozin (Forxiga)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Finerenon

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. August 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

Patientengruppe

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dapagliflozin (Forxiga)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 17. August 2023“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
und
Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Finerenon (chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes,
Stadium 3 und 4 mit Albuminurie)**

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 21.09.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Finerenon wie folgt ergänzt:

Finerenon

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Februar 2023):

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie, Herzinsuffizienz).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Vorteil bei eGFR-Abnahme $\geq 57\%$, der jedoch aufgrund der Unsicherheiten bei der Umsetzung der zVT nicht beurteilt werden kann.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-15) und dem Addendum (A23-70), sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD: Finerenon vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie²)

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität					
FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 202 (7,7)	2 620	n. e. 230 (8,8)	0,87 [0,72; 1,05]; 0,157
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 167 (12,3)	1 362	n. e. 159 (11,7)	1,05 [0,85; 1,31]; 0,648
Gesamt ^b					0,94 [0,82; 1,09]; 0,421

Morbidität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Finerenon		Placebo		Finerenon vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
renale Morbidität mit eGFR-Abnahme ≥ 57 % (kombinierter Endpunkt)					
FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 245 (9,3)	2 620	n. e. 310 (11,8)	0,78 [0,66; 0,92]; 0,004
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 35 (2,6)	1 362	n. e. 31 (2,3)	1,15 [0,71; 1,87]; 0,569
Gesamt ^b					0,82 [0,70; 0,96]; 0,014
Nierenversagen^{c, d}					
FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 206 (7,9)	2 620	n. e. 227 (8,7)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,228
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 24 (1,8)	1 362	n. e. 24 (1,8)	0,96 [0,54; 1,70]; 0,887
Gesamt ^b					0,90 [0,75; 1,07]; 0,233

² patientenindividuelle Standardtherapie gemäß lokalen Leitlinien sowohl für die Behandlung der Niereninsuffizienz als auch weiterer Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2



anhaltende Abnahme der eGFR auf < 15 ml/min/1,73 m² ^c

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 166 (6,3)	2 620	n. e. 193 (7,4)	0,84 [0,69; 1,04]; 0,108
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 16 (1,2)	1 362	n. e. 17 (1,2)	0,90 [0,45; 1,81]; 0,772
Gesamt ^b					0,85 [0,70; 1,04]; 0,105

ESRD^{c, e}

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 118 (4,5)	2 620	n. e. 134 (5,1)	0,88 [0,69; 1,13]; 0,316
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 15 (1,1)	1 362	n. e. 15 (1,1)	0,98 [0,48; 2,01]; 0,964
Gesamt ^b					0,89 [0,70; 1,12]; 0,325

eGFR-Abnahme ≥ 57 %^c

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 161 (6,1)	2 620	n. e. 229 (8,7)	0,70 [0,57; 0,85]; < 0,001
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 21 (1,5)	1 362	n. e. 19 (1,4)	1,11 [0,59; 2,07]; 0,746
Gesamt ^b					0,73 [0,60; 0,89]; 0,001

renal bedingter Tod^{c, f}

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 2 (< 0,1)	2 620	n. e. 2 (< 0,1)	1,02 [0,14; 7,24]; 0,985
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 0 (0)	1 362	n. e. 1 (< 0,1)	n. b. 0,296
Gesamt ^b					0,69 [0,12; 4,14]; 0,685

bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5^p

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 386 (14,7)	2 620	n. e. 445 (17,0)	0,86 [0,75; 0,98]; 0,024
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 104 (7,7)	1 362	n. e. 81 (5,9)	1,30 [0,97; 1,75]; 0,074
Gesamt ^b					0,92 [0,82; 1,05]; 0,215

kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt^g) (ergänzend dargestellt)

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 333 (12,7)	2 620	n. e. 387 (14,8)	0,84 [0,73; 0,97]; 0,020
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 195 (14,3)	1 362	n. e. 228 (16,7)	0,84 [0,69; 1,02]; 0,072
Gesamt ^b					0,84 [0,74; 0,94]; 0,003

kardiovaskulärer Tod^c

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 115 (4,4)	2 620	n. e. 138 (5,3)	0,83 [0,65; 1,06]; 0,140
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 89 (6,5)	1 362	n. e. 90 (6,6)	0,99 [0,74; 1,32]; 0,932
Gesamt ^b					0,89 [0,74; 1,08]; 0,234



nicht tödlicher Myokardinfarkt^c

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 62 (2,4)	2 620	n. e. 78 (3,0)	0,78 [0,56; 1,09]; 0,146
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 48 (3,5)	1 362	n. e. 53 (3,9)	0,89 [0,60; 1,31]; 0,548
Gesamt ^b					0,83 [0,64; 1,06]; 0,138

nicht tödlicher Schlaganfall^c

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 82 (3,1)	2 620	n. e. 76 (2,9)	1,06 [0,78; 1,45]; 0,700
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 32 (2,4)	1 362	n. e. 46 (3,4)	0,70 [0,44; 1,10]; 0,116
Gesamt ^b					0,92 [0,71; 1,19]; 0,531

schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz)^c

FIDELIO-DKD	2 622	n. e. 130 (5,0)	2 620	n. e. 149 (5,7)	0,87 [0,69; 1,10]; 0,242
FIGARO-DKD	1 359	n. e. 58 (4,3)	1 362	n. e. 72 (5,3)	0,79 [0,56; 1,12]; 0,187
Gesamt ^b					0,84 [0,69; 1,02]; 0,085

schwere kardiovaskuläre Ereignisse (ergänzend dargestellt)^g

FIDELIO-DKD	2 622	k. A. ^h	2 620	k. A. ^h	k. A.
FIGARO-DKD	1 359	k. A. ^h	1 362	k. A. ^h	k. A.
Gesamt ^d					0,90 [0,81; 0,99]; 0,028

Gesamthospitalisierung

FIDELIO-DKD	2 622	38,9 [36,5; 41,1] 1176 (44,9)	2 620	34,9 [32,7; 37,9] 1227 (46,8)	0,95 [0,87; 1,03]; 0,184
FIGARO-DKD	1 359	43,2 [39,4; 49,1] 670 (49,3)	1 362	41,2 [37,5; 45,7] 687 (50,4)	0,97 [0,87; 1,07]; 0,521
Gesamt ^b					0,95 [0,89; 1,01]; 0,116

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^j [95 %-KI]	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^j [95 %-KI]	

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^k

FIDELIO-DKD	2 386	73,58 (16,77)	- ^l	2 366	72,94 (16,80)	- ^l	- ^l
FIGARO-DKD	1 245	73,78 (15,96)	-0,58 [-1,42; 0,26]	1 234	72,92 (17,07)	-0,42 [-1,29; 0,46]	-0,16 [-1,18; 0,86]; 0,758
Gesamt							-



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Finerenon			Placebo			Finerenon vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^l
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^l [95 %-KI]	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^l [95 %-KI]	
KDQOL-36 ^m							
PCS							
FIDELIO-DKD	2 360	42,04 (10,09)	-0,81 [-1,26; -0,35]	2 333	42,09 (9,99)	-1,29 [-1,75; -0,83]	0,49 [0,04; 0,93]; 0,032
FIGARO-DKD	1 237	41,35 (10,22)	-1,30 [-1,79; -0,80]	1 223	41,60 (10,30)	-1,39 [-1,89; -0,90]	0,10 [-0,49; 0,68]; 0,748
Gesamt ⁿ							0,38 [0,04; 0,72]; 0,030 SMD: 0,04 [0,00; 0,09]
MCS							
FIDELIO-DKD	2 360	51,30 (9,66)	-1,14 [-1,64; -0,64]	2 333	51,20 (9,70)	-1,03 [-1,52; -0,53]	-0,11 [-0,59; 0,37]; 0,650
FIGARO-DKD	1 237	52,18 (9,39)	-0,98 [-1,51; -0,45]	1 223	51,83 (9,59)	-1,50 [-2,03; -0,98]	0,53 [-0,10; 1,15]; 0,100
Gesamt ⁿ							0,02 [-0,34; 0,39]; 0,894
Krankheitslast der Nierenerkrankung							
FIDELIO-DKD	2 381	71,62 (25,77)	0,93 [-0,34; 2,21]	2 361	71,51 (26,46)	0,67 [-0,59; 1,94]	0,26 [-0,96; 1,48]; 0,674
FIGARO-DKD	1 247	77,96 (24,02)	-0,68 [-1,92; 0,56]	1 236	77,20 (24,07)	-0,30 [-1,52; 0,91]	-0,37 [-1,81; 1,07]; 0,613
Gesamt ⁿ							0,08 [-0,83; 0,99]; 0,863
Symptome und Probleme der Nierenerkrankung							
FIDELIO-DKD	2 383	82,69 (14,54)	-2,15 [-2,82; -1,49]	2 366	82,58 (14,56)	-1,93 [-2,59; -1,26]	-0,23 [-0,87; 0,41]; 0,485
FIGARO-DKD	1 248	82,88 (14,36)	-1,54 [-2,20; -0,88]	1 238	83,24 (13,95)	-1,68 [-2,36; -1,00]	0,14 [-0,65; 0,93]; 0,722
Gesamt ⁿ							-0,18 [-0,67; 0,30]; 0,454



Patientengruppe

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes
Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dapagliflozin (Forxiga)

Geltungsdauer der Benennung (seit ... bzw. von ... bis)

Seit 17. August 2023“

III.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Februar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Finerenon eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Juli 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Finerenon
- **Handelsname:** Kerendia
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische Nierenerkrankung (CKD) (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-03-01-D-908)

Modul 1

(PDF 491,71 kB)

Modul 2

(PDF 1,08 MB)

Modul 3A

(PDF 1,14 MB)

Modul 4A

(PDF 8,85 MB)

Anhang 4-H zu Modul 4A

(PDF 19,73 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,70 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/928/>

01.06.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Finerenon (Kerendia):

Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) und Diabetes mellitus Typ 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Finerenon:

- Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie).

Stand der Information: Januar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,40 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 210,43 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2023
 - Mündliche Anhörung: 10.07.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.06.2023 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Finerenon - 2023-03-01-D-908*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.07.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Finerenon \(Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4\)](#)
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juli 2023 um 12.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Finerenon**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	22.06.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	18.06.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	19.06.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.06.2023
AstraZeneca GmbH	22.06.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.06.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2023
Fachgesellschaften DGfN mit DGIM, DDG und DGK	22.06.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Stäbler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kuklan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Irrgang	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. von der Osten	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Frau Dr. Kuckelsberg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hotzy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Dr. Zieschang	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr PD Dr. Paulides	nein	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Frau Schildbach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Wienholt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						

Frau Dr. Waldeck	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Brunschier	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fachgesellschaften DGfN mit DGIM, DDG und DGK						
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wanner	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Mann	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Marx	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	22. Juni 2023
Stellungnahme zu	Finerenon (KERENDIA®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu den am 01. Juni 2023 veröffentlichten Nutzenbewertungen des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu Finerenon (Handelsname KERENDIA®) Stellung.</p> <p>Am 16.02.2022 wurde Finerenon durch die Europäische Kommission als erster nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (nsMRA) zunächst zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease; CKD) in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) zugelassen. Am 06.02.2023 erhielt Finerenon die Zulassung für die Indikationserweiterung auf die frühen Stadien der CKD und ist seither zur Behandlung der CKD in den Stadien 1 bis 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bei Erwachsenen zugelassen.</p> <p>Mit dem oben genannten Anwendungsgebiet umfasst Finerenon ein besonders vulnerables Patientenkollektiv, bei dem neben einer eingeschränkten Nierenfunktion und einer anhand der Albuminurie festgestellten strukturellen Nierenschädigung zusätzlich ein T2DM vorliegt. Besonders in Kombination gehen diese Faktoren mit einem erhöhten Risiko für renale und kardiovaskuläre Komplikationen einher,</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weshalb diese Patienten einen besonders hohen therapeutischen Bedarf aufweisen (Afkarian 2013; Eckardt 2013; Gansevoort 2013; Ninomiya 2009).</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon bei Patienten mit CKD mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM wurde im Rahmen der beiden randomisierten, doppelblinden, parallelen, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III-Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sowie durch FIDELITY, die präspezifizierte Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, nachgewiesen. Das Patientenkollektiv der beiden Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD umfasste insgesamt mehr als 13.000 Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 4 (mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM und stellt damit das bisher größte klinische Phase III-Studienprogramm zur Untersuchung von renalen und kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM dar.</p> <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bei CKD mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM ist eine optimierte Standardtherapie (Standard of Care; SoC) zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen (G-BA 2021). Die Bewertung des Zusatznutzens von</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Finerenon gegenüber der vom G-BA benannten zVT erfolgte gemäß den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA getrennt für die folgenden Teilpopulationen (G-BA 2023b):</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4, definiert über eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) zum Zeitpunkt des Screenings von <60 mL/min/1,73 m² (Verfahrensnummer: 2023-03-01-D-908)• Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥60 mL/min/1,73 m² (Verfahrensnummer: 2023-03-01-D-909) <p>Grundlage der Bewertung ist der Datensatz der präspezifizierten IPD-Meta-Analyse FIDELITY, in der die Ergebnisse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zusammengefasst wurden. Für die Nutzenbewertung wurde die Meta-Analyse dahingehend angepasst, dass für die beiden vom G-BA definierten Teilpopulationen jeweils separate meta-analytische Auswertungen des FIDELITY-Datensatzes erfolgten. Mit den Ergebnissen der jeweiligen IPD-Meta-Analyse liegt den Nutzenbewertungen in beiden Teilpopulationen valide Evidenz aus zwei qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) zugrunde, die den therapeutischen Wert von Finerenon zeigen.</p> <p>Allgemeine Anmerkungen zu den Nutzenbewertungen des IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Weiteren nimmt Bayer Stellung zu folgenden allgemeinen Aspekten der IQWiG Nutzenbewertungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, insbesondere hinsichtlich<ul style="list-style-type: none">○ Therapie der CKD in den CKD-Stadien 3 und 4○ Therapie des T2DM, insbesondere in den CKD-Stadien 1 und 2○ Therapie der arteriellen Hypertonie <p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>Bayer nimmt außerdem zu folgenden spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung</p> <ul style="list-style-type: none">• Definition der vorgelegten Teilpopulationen• Ergebnisdarstellung, im Speziellen<ul style="list-style-type: none">○ Berechnung der Beobachtungsdauer○ Definition der terminalen Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease; ESRD)○ Auswertung der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung○ Auswertungen der unerwünschten Ereignisse (UE) <p>Darüber hinaus bezieht Bayer zu dem durch den G-BA vorgelegten Entwurf für die Benennung von Dapagliflozin als Kombinationstherapie</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit Finerenon zur Behandlung der CKD (mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM Stellung.	
Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
<p>Anmerkung des IQWiG</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG sei die durch den G-BA benannte zVT einer optimierten SoC zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht umgesetzt (IQWiG 2023b, 2023c).</p> <p>Stellungnahme</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon liegt mit den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD hochwertige Evidenz aus zwei großen RCT vor, die gemeinsam das bisher größte Studienprogramm eines Wirkstoffs in der Indikation CKD darstellen. Beide Studien waren darauf ausgelegt, die Wirksamkeit von Finerenon gegenüber Placebo zusätzlich zu einer optimierten SoC bei der Behandlung der CKD zu belegen. Dies entspricht sowohl für Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 als auch für Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 der vom G-BA benannten zVT.</p> <p>Bei der Anwendung von Finerenon steht gemäß der Zulassung die Behandlung der CKD, die in Verbindung mit einem T2DM auftritt, im Vordergrund. In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfolgte die Anwendung von Finerenon vor dem Hintergrund, dass das zugelassene</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet von Finerenon eine besonders vulnerable Zielpopulation mit multiplen Komorbiditäten beschreibt. Eine optimale Behandlung der Patienten in der Zielpopulation kann daher grundsätzlich nur patientenindividuell und mit Beteiligung des betroffenen Patienten erfolgen. Die relevanten Leitlinien adressieren dies entsprechend (AWMF 2022, 2023; DEGAM 2019; KDIGO 2013, 2022; Visseren 2021). In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war den behandelnden Prüfärzten daher die im vorliegenden Anwendungsgebiet erforderliche Behandlungsfreiheit gegeben, um die bestmögliche Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Wie auch das IQWiG anerkennt, bestanden in den Studien keinerlei Einschränkungen bezüglich Therapiewechsel und Dosisanpassungen der Begleitbehandlung (IQWiG 2023b, 2023c).</p> <p>Wie auch der G-BA im Beratungsgespräch zu Finerenon am 25.03.2021 (Vorgangsnummer: 2021-B-013) angemerkt hat, umfasst die Behandlung der CKD in erster Linie die Anwendung eines Angiotensin-konvertierenden Enzyminhibitors (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACEi) oder eines Angiotensinrezeptorblockers (ARB) (G-BA 2021). Die Vorbehandlung mit ACEi und/oder ARB war Voraussetzung für den Einschluss in die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Innerhalb der Studien war eine leitlinienkonforme Behandlung mit ACEi oder ARB vorgesehen (KDIGO 2013, 2022). Einzuschließende Patienten mussten mindestens in den vier Wochen vor der Run-in-Visite mit einem ACEi oder ARB oder beidem behandelt worden sein. Zur Umsetzung einer leitliniengerechten Behandlung innerhalb der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurde bei Patienten, die vor der Run-in-Visite sowohl mit einem ACEi als auch mit einem ARB behandelt wurden, eine der beiden</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapien zum Zeitpunkt der Run-in-Visite abgesetzt. Während der anschließenden Run-in-Phase wurde die patientenindividuelle maximal verträgliche zugelassene ACEi- oder ARB-Dosis ermittelt. In der anschließenden Phase von mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite, bei der die Ein- und Ausschlusskriterien für die jeweilige Studie geprüft wurden, wurden demnach alle Patienten mit einem ACEi oder einem ARB in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis behandelt. Die Behandlung mit ACEi oder ARB in den Studien entsprach somit den zu Studienbeginn und heute gültigen Leitlinien zur Behandlung der CKD (KDIGO 2013, 2022).</p> <p>Die optimierte SoC in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD umfasste darüber hinaus eine Behandlung der Begleiterkrankungen entsprechend den patientenindividuellen Erfordernissen gemäß den jeweils lokal gültigen Leitlinien zur Behandlung der CKD und der Begleiterkrankungen. Anpassungen hinsichtlich der Therapie der Begleiterkrankungen konnten in Abhängigkeit vom aktuellen klinischen Status des individuellen Patienten jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes vorgenommen werden. Blutdruck, Serumkalium, eGFR, Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), Hämoglobin, Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein, High-Density-Lipoprotein und Triglyzeride sowie andere Laborwerte und Vitalparameter, die im Zusammenhang mit der Begleiterkrankung T2DM oder anderen in der vorliegenden Indikation häufigen Komorbiditäten wie Hypertonie, Anämie und Dyslipoproteinämie stehen, wurden engmaschig überwacht und die Behandlung bei Bedarf patientenindividuell optimiert. Über Änderungen in den relevanten</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinien wurden die Prüfärzte der Studien durch den Studiensponsor umgehend informiert.</p> <p>Den Vorgaben zur SoC der Grunderkrankung und häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD entsprechend war eine sachgerechte, den individuellen Erfordernissen der Patienten entsprechende Umsetzung der zVT zu jedem Zeitpunkt gewährleistet.</p> <p>Im Wesentlichen werden in den Nutzenbewertungen drei Aspekte genannt, die nach Interpretation des IQWiG dazu geführt hätten, dass die durch den G-BA festgelegte zVT in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht umgesetzt gewesen sei (IQWiG 2023b, 2023c):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Therapie der CKD in den CKD-Stadien 3 und 4 2. Therapie des T2DM, insbesondere in den CKD-Stadien 1 und 2 3. Therapie der arteriellen Hypertonie <p>Zu diesen drei Aspekten nimmt Bayer wie folgt Stellung:</p> <p>1. Therapie der CKD in den CKD-Stadien 3 und 4</p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p>Hinsichtlich der Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT nicht geeignet seien, „da insbesondere die Behandlung der CKD sowie der Hypertonie nicht einer optimierten Standardtherapie entspricht“ (IQWiG 2023b).</p>	<p>Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen ist der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiterhin mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p>Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die in der Studie durchgeführte Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus entspricht.</p> <p>Seit 2022 empfiehlt die KDIGO-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei chronischer Nierenerkrankung für Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, einer chronischen Nierenerkrankung und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Bezug auf die Behandlung der CKD in der Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 führt das IQWiG internationale Leitlinien aus den Jahren 2022 und 2023 sowie den Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin in der Indikation CKD vom 17.02.2022 an. Aus den Ausführungen in diesen Dokumenten schließt das IQWiG, dass eine „hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD [...] einen umfänglichen Einsatz von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD“ erfordere (IQWiG 2023b).</p> <p>Stellungnahme</p> <p>Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden in den Jahren 2015 bis 2020 (Studie FIDELIO-DKD) bzw. 2021 (Studie FIGARO-DKD) durchgeführt, wobei die letzte Studienvisite des letzten beobachteten Patienten am 02.02.2021 stattfand. Der Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2; SGLT2)-Inhibitor Dapagliflozin erhielt die europäische Zulassung zur Behandlung der CKD am 05.08.2021 (AstraZeneca 2022). Dapagliflozin war somit zu keinem Zeitpunkt der Durchführung der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eine in Deutschland zugelassene Therapieoption im Anwendungsgebiet CKD. Tatsächlich</p>	<p>einer GFR von 20 ml/min pro 1,73m² oder mehr die Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer.⁷</p> <p>Die deutsche NVL Typ-2-Diabetes empfiehlt den Einsatz von SGLT2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.⁸ In der relevanten Teilpopulation wiesen ca. 46% (FIGARO-DKD) bzw. ca. 63% (FIDELIO-DKD) der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf. Bei einer GFR von < 30 ml/min pro 1,73m² finden sich in der NVL keine Empfehlungen für SGLT2-Hemmer.</p> <p>Zudem hat der G BA für Dapagliflozin mit Beschluss vom 17. Februar 2022 einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit CKD ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität festgestellt.</p> <p>Unter Anbetracht der aktuellen Evidenz wäre für die umfassende Übertragbarkeit auf den derzeitigen Versorgungskontext ein entsprechend umfangreicher Einsatz von SGLT2-Hemmern - insbesondere von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD – im Rahmen der Studien erforderlich gewesen. Im Rahmen der Studien FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD war jedoch eine patientenindividuelle antidiabetische Therapie, die keine Einschränkung in Hinsicht auf die Auswahl der</p>

7 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.

8 Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes, Version 3.0, 2023.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enthielt die Fachinformation von Dapagliflozin bis zur Zulassung zur Behandlung der CKD im Jahr 2021 einen Warnhinweis zur Anwendung bei Patienten mit T2DM und Nierenfunktionsstörungen: Eine Behandlung mit Dapagliflozin sollte bei Patienten mit einer eGFR von <60 mL/min/1,73 m² (d. h. mit CKD in Stadium 3a oder höher) nicht begonnen werden. Bei einer eGFR von dauerhaft <45 mL/min/1,73m² (d. h. bei CKD in Stadium 3b oder höher), sollte Dapagliflozin abgesetzt werden (AstraZeneca 2020). Bis zum Jahr 2018 wurde eine Behandlung dieser Patienten mit Dapagliflozin sogar grundsätzlich nicht empfohlen (AstraZeneca 2018). Eine umfängliche Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD hätte somit zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprochen.</p> <p>Andere SGLT2-Inhibitoren mit einer europäischen Zulassung zur Behandlung der CKD gibt es derzeit nicht. Die Wirkstoffe Canagliflozin, Empagliflozin und Ertugliflozin sind zwar zur Behandlung des T2DM zugelassen, ihre Fachinformationen enthalten jedoch ebenfalls Warnhinweise zur Anwendung bei Patienten mit einer eGFR von <60 mL/min/1,73 m². Demnach sollten diese Wirkstoffe bei Patienten mit einer eGFR von <60 mL/min/1,73 m² in einer verringerten Dosis angewendet werden (Boehringer Ingelheim 2022; Janssen-Cilag 2018; MSD 2022). Das IQWiG selbst weist in der Nutzenbewertung von Finerenon sowie in mehreren anderen kürzlich veröffentlichten Nutzenbewertungen darauf hin, dass die</p>	<p>medikamentösen Therapien vorsah, möglich. Die Behandlung mit SGLT2-Hemmern/GLP-1-RA war innerhalb der Studie erlaubt und der Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die einen SGLT2-Hemmer/GLP-1-RA erhielten, betrug 11-13% jeweils in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT2-Hemmern/GLP-1-RA wurde bei 16,4% der Patientinnen und Patienten in der Studie FIDELIO-DKD und 23,9% in der Studie FIGARO-DKD aufgenommen.</p> <p>Insgesamt haben im Laufe der Studien ca. 65% der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eine neue antidiabetischen Therapie begonnen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass eine patientenindividuelle Überprüfung und Anpassung der antidiabetischen Therapie erfolgt ist. Der mittlere HbA1c-Wert, der zu Studienbeginn bei 7,7 (FIDELIO-DKD) bzw. 7,5-7,6 (FIGARO-DKD) Prozent lag, blieb allerdings im Laufe der Studie konstant.</p> <p>Es ist demnach davon auszugehen, dass die antidiabetische Therapie in beiden Armen gleichermaßen erfolgte und zu keinen maßgeblichen Verzerrungen führte. Die Möglichkeit der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wird deshalb unter Herabsetzung der Aussagekraft insgesamt als gegeben angesehen.</p> <p>Der systolische Blutdruck lag in beiden Studien im Kontroll- und Interventionsarm mit einem bei Studienbeginn durchschnittlichen Wert von 134 - 138 mmHg nicht im Zielbereich für Patientinnen und Patienten mit CKD laut aktueller KDIGO-Leitlinie. Auch wenn der</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evidenz für die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren zur Behandlung des T2DM bei Patienten mit einer eGFR von <60 mL/min/1,73 m² begrenzt sei (IQWiG 2021, 2023a, 2023c).</p> <p>Erst nachdem Dapagliflozin am 05.08.2021 die europäische Zulassung zur Behandlung der CKD erhalten hat, wurde der Wirkstoff im Jahr 2022 in internationale Leitlinien zur Behandlung der CKD bei Patienten mit T2DM aufgenommen (ADA 2022; KDIGO 2022). Grundsätzlich bilden Leitlinien allgemeine Empfehlungen für den Behandlungsrahmen der Ärzte in den jeweiligen Indikationen ab. Weitere Therapieoptionen greifen Leitlinien in Form von therapeutischen Algorithmen auf. Sofern Patienten mit einer bestehenden individuell optimierten SoC bereits die Therapieziele erfüllen, besteht innerhalb dieser Algorithmen keine Veranlassung, die Therapie weiter anzupassen bzw. zu optimieren.</p> <p>Zusätzlich zeigt eine valide retrospektive Auswertung von deutschen Routinedaten (Sekundärdatenanalyse) einer alters- und geschlechtsrepräsentativen Stichprobe von etwa 4 Mio. Versicherten aus rund 60 gesetzlichen Krankenkassen, dass Dapagliflozin im Jahr 2018 nur bei sehr wenigen Patienten mit einer CKD in den Stadien 3 und 4 eingesetzt wurde (siehe Tabelle 1). Aufgrund des Warnhinweises für Patienten mit einer eGFR von <60 mL/min/1,73² war Dapagliflozin für den Großteil dieser Patienten nicht angezeigt, sodass nur 1,25% der Patienten in CKD-Stadium 3 und 0,52% der Patienten in CKD-Stadium 4 diesen Wirkstoff erhielten. Einen</p>	<p>Zielwert der Studie nicht erreicht wurde, liegen die Werte insgesamt im Zielbereich der maßgeblichen NVL-Empfehlung (< 140 mmHg). Im Laufe der Studie zeigte sich keine relevante Verbesserung der Blutdruckwerte.</p> <p>Vor diesem Hintergrund bestehen Zweifel, inwieweit die in der Studie durchgeführte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes (Stadium 3 und 4) dem aktuellen Therapiestandard entspricht. Unter genauer Abwägung der mit Unsicherheiten behafteten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus resultierenden Einschränkung der Aussagekraft können die Studienergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>beliebigen SGLT2-Inhibitor erhielten zu diesem Zeitpunkt 4,62% der Patienten in CKD-Stadium 3 und 1,9% der Patienten in CKD-Stadium 4 (Bayer Vital GmbH 2020). Kürzlich veröffentlicht wurde zudem eine Auswertung von deutschen Registerdaten aus den Datenbanken der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) und der Diabetes-Versorgungs-Evaluation (DIVE) zum Datenschnitt im März 2022, die Daten zur antidiabetischen Therapie der in das Register eingeschlossenen Patienten enthält (siehe Tabelle 1). Diese Daten zeigen, dass im deutschen Versorgungsalltag nur 8% aller Registerpatienten mit CKD und T2DM bzw. 12,4% der Registerpatienten, die die Einschlusskriterien der Studien FIDELIO-DKD oder FIGARO-DKD erfüllen, einen SGLT2-Inhibitor erhielten (Bramlage 2023).</p> <p>Tabelle 1: Versorgungsdaten zur Anwendung von SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA in Deutschland</p> <table border="1" data-bbox="212 976 1041 1388"> <thead> <tr> <th></th> <th>Stichprobengröße</th> <th>Anteil der Patienten mit SGLT2-Inhibitoren</th> <th>Anteil der Patienten mit GLP-1-RA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Sekundärdatenanalyse (Bayer Vital GmbH 2020)</td> </tr> <tr> <td>CKD + T2DM gesamt</td> <td>86.723</td> <td>6,09%</td> <td>3,73%</td> </tr> <tr> <td>CKD in unbekanntem Stadium und/oder DN + T2DM</td> <td>15.462</td> <td>9,60%</td> <td>5,53%</td> </tr> <tr> <td>CKD in Stadium 1 + T2DM</td> <td>5.261</td> <td>10,63%</td> <td>5,44%</td> </tr> </tbody> </table>		Stichprobengröße	Anteil der Patienten mit SGLT2-Inhibitoren	Anteil der Patienten mit GLP-1-RA	Sekundärdatenanalyse (Bayer Vital GmbH 2020)				CKD + T2DM gesamt	86.723	6,09%	3,73%	CKD in unbekanntem Stadium und/oder DN + T2DM	15.462	9,60%	5,53%	CKD in Stadium 1 + T2DM	5.261	10,63%	5,44%	
	Stichprobengröße	Anteil der Patienten mit SGLT2-Inhibitoren	Anteil der Patienten mit GLP-1-RA																		
Sekundärdatenanalyse (Bayer Vital GmbH 2020)																					
CKD + T2DM gesamt	86.723	6,09%	3,73%																		
CKD in unbekanntem Stadium und/oder DN + T2DM	15.462	9,60%	5,53%																		
CKD in Stadium 1 + T2DM	5.261	10,63%	5,44%																		

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CKD in Stadium 2 + T2DM	16.634	8,25%	4,03%	
CKD in Stadium 3 + T2DM	35.566	4,62%	3,37%	
CKD in Stadium 4 + T2DM	9.738	1,90%	1,97%	
CKD in Stadium 5 + T2DM	4.062	0,96%	0,84%	
DPV/DIVE-Registerdatenanalyse (Bramlage 2023)				
CKD + T2DM gesamt	65.168	8,00%	6,40%	
RCT (+) ^a	12.322	12,40%	9,70%	
a: Patienten im DPV/DIVE-Datensatz, die die Einschlusskriterien der Studien FIDELIO-DKD oder FIGARO-DKD erfüllen (Bramlage 2023).				
<p>Im kontrollierten Setting der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD waren zu Baseline 4,7% der Patienten im Interventionsarm und 4,9% der Patienten im Kontrollarm auf SGLT2-Inhibitoren eingestellt. Im Verlauf der Studien wurde zudem bei 8,4% der Patienten im Interventionsarm und 8,6% der Patienten im Kontrollarm eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren neu initiiert (siehe Tabelle 2). Demnach wurden bei Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD häufiger SGLT2-Inhibitoren angewendet als in der Regelversorgung gemäß Sekundärdatenanalyse.</p>				

Tabelle 2: Begleitbehandlungen mit SGLT2-Inhibitoren (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

	Finerenon + SoC N=3.981	Placebo + SoC N=3.982	Gesamt N=7.963
Begleitbehandlungen mit SGLT2-Inhibitoren, n (%)			
Zu Baseline	186 (4,7)	197 (4,9)	383 (4,8)
Im Studienverlauf neue begonnene Begleitbehandlung	334 (8,4)	343 (8,6)	677 (8,5)

Damit ist festzustellen, dass erst seit kurzer Zeit und nach Abschluss der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eine von der Europäische Arzneimittel-Agentur geprüfte und zugelassene Indikation für die Behandlung der CKD mit SGLT2-Inhibitoren (Dapagliflozin) vorliegt. Zudem war die Therapie des T2DM, der bei den Patienten der Zielpopulation von Finerenon als Begleiterkrankung immer vorliegt, gemäß den entsprechenden Einschränkungen in den Fachinformationen mit SGLT2-Inhibitoren in den CKD-Stadien 3 und 4 nur eingeschränkt möglich. Die Daten aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD legen jedoch nahe, dass diese Möglichkeiten im kontrollierten Studiensetting von den Prüfarzten umfassend und sogar häufiger genutzt wurden als in der deutschen Regelversorgung. Dies zeigt, dass die Standardtherapie der CKD und der Begleiterkrankungen in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD entsprechend der patientenindividuellen Erfordernisse und im

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kontext der jeweils gültigen Zulassungen und Leitlinien zu jedem Zeitpunkt der Studiendurchführung umfassend optimiert wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die im jeweiligen patientenindividuellen Kontext vorgenommenen Anpassungen der Begleitmedikation in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD entsprechen der Optimierung der Standardtherapie der CKD und der Begleiterkrankungen, die der G-BA als zVT für Finerenon im Anwendungsgebiet CKD (mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM festgelegt hat. Die Ergebnisse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind dementsprechend für die Nutzenbewertung von Finerenon heranzuziehen.</p> <p>2. Therapie des T2DM, insbesondere in den CKD-Stadien 1 und 2</p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p>Hinsichtlich der Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT nicht geeignet seien, „da insbesondere die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sowie der Hypertonie (hier vor allem in den Vergleichsarmen) nicht einer optimierten Standardtherapie entspricht“ (IQWiG 2023b).</p> <p>In Bezug auf die Behandlung des T2DM in der Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 führt das IQWiG die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes aus dem Jahr 2021 an und schließt daraus, dass sowohl für Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kardiovaskulärer Vorerkrankung als auch für den Großteil der Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung (aber mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie einer CKD) in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eine Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren oder Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) angezeigt gewesen sei (IQWiG 2023b).</p> <p>Stellungnahme</p> <p>Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden in den Jahren 2015 bis 2020 (Studie FIDELIO-DKD) bzw. 2021 (Studie FIGARO-DKD) durchgeführt. In dieser Zeit entwickelte sich die Therapie des T2DM auf Grundlage neuer Evidenz zu verschiedenen Wirkstoffen kontinuierlich weiter. Die maßgeblichen Leitlinien trugen dieser Entwicklung durch Aktualisierungen und Überarbeitungen Rechnung, um die Anwendung der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Praxis zu fördern. Auch die vom IQWiG zitierte NVL Typ-2-Diabetes wurde dementsprechend am 25.03.2021 in Teilen überarbeitet, wobei insbesondere die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie des T2DM angepasst wurden. Im Rahmen dieser Überarbeitung wurden auch die vom IQWiG zitierten Empfehlungen zur Anwendung von SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA erstmals aufgenommen (AWMF 2021). Inzwischen wurde die NVL Typ-2-Diabetes weiter überarbeitet; die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie haben sich im Vergleich zur teilweise überarbeiteten Version aus dem Jahr 2021 allerdings nicht geändert (AWMF 2023). In der vor dem Jahr 2021</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gültigen Fassung der NVL Typ-2-Diabetes lag hinsichtlich der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA noch kein Konsens unter den beteiligten Fachgesellschaften vor (AWMF 2013).</p> <p>Im Zusammenhang mit der vom IQWiG zitierten Empfehlung für die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen benennt die NVL Typ-2-Diabetes zudem weiterhin einige Einschränkungen. So seien „bei Patient*innen mit mehreren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [...] die Effekte geringer, weniger konsistent“ gewesen und hätten weniger Endpunkte betroffen. Die Autoren der Leitlinie heben insbesondere hervor, dass dies auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gelte und sich bei diesen Patienten nicht ableiten ließe, „welche Patientengruppen [...] am ehesten“ profitierten (AWMF 2021, 2023)</p> <p>Alle relevanten Leitlinien, einschließlich der aktuell gültigen NVL Typ-2-Diabetes, betonen, dass die Behandlung des T2DM patientenindividuell unter Berücksichtigung der vorliegenden Komorbiditäten und der Verträglichkeit sowie unter Beteiligung des betroffenen Patienten festgelegt werden soll (AWMF 2022, 2023; DEGAM 2019; KDIGO 2013, 2022; Visseren 2021). Die NVL Typ-2-Diabetes definiert darüber hinaus verschiedene Therapiestufen, in denen bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter der aktuellen antidiabetischen Therapie unterschiedliche Empfehlungen zur Therapieintensivierung ausgesprochen werden (AWMF 2023). Da es sich bei der Zielpopulation von Finerenon um ein multimorbides und</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>damit besonders vulnerables Patientenkollektiv handelt, sind diese Empfehlungen der Leitlinien hinsichtlich einer patientenindividuellen Therapiegestaltung für die Umsetzung einer optimierten Behandlung des T2DM in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD besonders relevant.</p> <p>Die Entwicklung der Behandlung des T2DM im deutschen Versorgungskontext während der letzten Jahre lässt sich anhand der zuvor beschriebenen Sekundärdatenanalyse aus dem Jahr 2018 sowie der DPV/DIVE-Registerdatenanalyse zum Datenschnitt im März 2022 nachvollziehen (siehe Tabelle 1). Im Jahr 2018 wurden gemäß Sekundärdatenanalyse 6,09% der Patienten mit CKD und T2DM mit SGLT2-Inhibitoren behandelt. Mit GLP-1-RA wurden insgesamt 3,73% der Patienten mit CKD und T2DM behandelt, wobei jeweils geringfügig höhere Anteile bei Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 vorlagen (Bayer Vital GmbH 2020). Die Auswertung der DPV/DIVE-Registerdaten zum Datenschnitt im März 2022 zeigt, dass 8% aller Register-patienten mit CKD und T2DM bzw. 12,4% der Patienten, die die Einschlusskriterien der Studien FIDELIO-DKD oder FIGARO-DKD erfüllen, einen SGLT2-Inhibitor und 6,4% bzw. 9,7% einen GLP-1-RA erhielten (Bramlage 2023).</p> <p>Die Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2, die in die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eingeschlossen wurden, waren zu Baseline im Mittel bereits seit 13,72 Jahren an T2DM erkrankt. Der Blutzucker der Patienten war dabei mit einem mittleren HbA1c von</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
<p>7,8% entsprechend der Richtwerte der NVL Typ-2-Diabetes eingestellt (AWMF 2023), wobei der überwiegende Anteil der Patienten (55,4%) bereits zu Baseline ein Insulin oder Insulinanalogon erhielt. Darüber hinaus erhielten 9,8% der Patienten zu Baseline einen SGLT2-Inhibitor und 7,6% einen GLP-1-RA (siehe Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Antidiabetische Begleitbehandlungen zu Baseline (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)</p> <table border="1" data-bbox="215 703 1043 1372"> <thead> <tr> <th></th> <th>Finerenon + SoC N=2.538</th> <th>Placebo + SoC N=2.525</th> <th>Gesamt N=5.063</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Antidiabetische Begleitbehandlungen zu Baseline, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit mind. einer Begleitbehandlung zu Baseline</td> <td>2.506 (98,7)</td> <td>2.496 (98,9)</td> <td>5.002 (98,8)</td> </tr> <tr> <td> Insulin und Analoga</td> <td>1.418 (55,9)</td> <td>1.385 (54,9)</td> <td>2.803 (55,4)</td> </tr> <tr> <td> DPP-4-Inhibitoren</td> <td>565 (22,3)</td> <td>526 (20,8)</td> <td>1.091 (21,5)</td> </tr> <tr> <td> GLP-1-RA</td> <td>210 (8,3)</td> <td>173 (6,9)</td> <td>383 (7,6)</td> </tr> <tr> <td> SGLT2-Inhibitoren</td> <td>252 (9,9)</td> <td>242 (9,6)</td> <td>494 (9,8)</td> </tr> <tr> <td> Biguanide</td> <td>1.989 (78,4)</td> <td>1.941 (76,9)</td> <td>3.930 (77,6)</td> </tr> <tr> <td> Sulfonylharnstoffe</td> <td>695 (27,4)</td> <td>722 (28,6)</td> <td>1.417 (28,0)</td> </tr> <tr> <td> Alpha-Glucosidase-Hemmer</td> <td>123 (4,8)</td> <td>126 (5,0)</td> <td>249 (4,9)</td> </tr> </tbody> </table>		Finerenon + SoC N=2.538	Placebo + SoC N=2.525	Gesamt N=5.063	Antidiabetische Begleitbehandlungen zu Baseline, n (%)				Patienten mit mind. einer Begleitbehandlung zu Baseline	2.506 (98,7)	2.496 (98,9)	5.002 (98,8)	Insulin und Analoga	1.418 (55,9)	1.385 (54,9)	2.803 (55,4)	DPP-4-Inhibitoren	565 (22,3)	526 (20,8)	1.091 (21,5)	GLP-1-RA	210 (8,3)	173 (6,9)	383 (7,6)	SGLT2-Inhibitoren	252 (9,9)	242 (9,6)	494 (9,8)	Biguanide	1.989 (78,4)	1.941 (76,9)	3.930 (77,6)	Sulfonylharnstoffe	695 (27,4)	722 (28,6)	1.417 (28,0)	Alpha-Glucosidase-Hemmer	123 (4,8)	126 (5,0)	249 (4,9)			
	Finerenon + SoC N=2.538	Placebo + SoC N=2.525	Gesamt N=5.063																																								
Antidiabetische Begleitbehandlungen zu Baseline, n (%)																																											
Patienten mit mind. einer Begleitbehandlung zu Baseline	2.506 (98,7)	2.496 (98,9)	5.002 (98,8)																																								
Insulin und Analoga	1.418 (55,9)	1.385 (54,9)	2.803 (55,4)																																								
DPP-4-Inhibitoren	565 (22,3)	526 (20,8)	1.091 (21,5)																																								
GLP-1-RA	210 (8,3)	173 (6,9)	383 (7,6)																																								
SGLT2-Inhibitoren	252 (9,9)	242 (9,6)	494 (9,8)																																								
Biguanide	1.989 (78,4)	1.941 (76,9)	3.930 (77,6)																																								
Sulfonylharnstoffe	695 (27,4)	722 (28,6)	1.417 (28,0)																																								
Alpha-Glucosidase-Hemmer	123 (4,8)	126 (5,0)	249 (4,9)																																								

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Meglitinide	67 (2,6)	55 (2,2)	122 (2,4)	
Thiazolidinedione	95 (3,7)	87 (3,4)	182 (3,6)	
<p>Den Prüfern der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD stand es frei, die antidiabetische Therapie der Patienten im Studienverlauf jederzeit entsprechend der patientenindividuellen Bedürfnisse und den jeweils gültigen Leitlinien anzupassen. Derartige Anpassungen der antidiabetischen Therapie erfolgten in großem Umfang (siehe Tabelle 4). Unter den Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 wurde insgesamt bei 59,0% der Patienten im Interventionsarm und 61,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens eine neue antidiabetische Medikation initiiert. Dabei wurden 17,0% der Patienten des Interventionsarms und 17,9% der Patienten des Kontrollarms neu auf einen SGLT2-Inhibitor eingestellt. Eine Neuinitiierung der Medikation mit einem GLP-1-RA erfolgte bei 10,8% der Patienten des Interventionsarms und 10,5% der Patienten des Kontrollarms. Diese Anpassungen der antidiabetischen Therapie trugen dazu bei, dass der mittlere HbA1c-Wert der Patienten über den gesamten Studienverlauf konstant auf dem Niveau des HbA1c zu Baseline blieb (Bayer AG 2023b) und damit stets den Richtwerten der NVL Typ-2-Diabetes entsprach.</p>				

Tabelle 4: Neu begonnene antidiabetische Begleitbehandlungen (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

	Finerenon + SoC N=2.538	Placebo + SoC N=2.525	Gesamt N=5.063
Neu begonnene antidiabetische Begleitbehandlungen, n (%)			
Patienten mit mind. einer neuen Begleitbehandlung	1.498 (59,0)	1.560 (61,8)	3.058 (60,4)
Insulin und Analoga	999 (39,4)	1.018 (40,3)	2.017 (39,8)
DPP-4-Inhibitoren	386 (15,2)	359 (14,2)	745 (14,7)
GLP-1-RA	275 (10,8)	265 (10,5)	540 (10,7)
SGLT2-Inhibitoren	432 (17,0)	451 (17,9)	883 (17,4)
Biguanide	713 (28,1)	690 (27,3)	1.403 (27,7)
Sulfonylharnstoffe	319 (12,6)	327 (13,0)	646 (12,8)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	103 (4,1)	97 (3,8)	200 (4,0)
Meglitinide	61 (2,4)	46 (1,8)	107 (2,1)
Thiazolidinedione	77 (3,0)	70 (2,8)	147 (2,9)
In die Auswertung gehen auch Therapieumstellungen ein.			

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit ist festzustellen, dass die Therapie des T2DM in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD fortwährend optimiert wurde und der Blutzucker der Patienten über den gesamten Studienzeitraum gut eingestellt war. Auch das IQWiG stellt dies in seiner Nutzenbewertung nicht in Frage. Wie bereits beschrieben ist weiterhin festzustellen, dass sich die Therapie des T2DM während des Verlaufs der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zwischen den Jahren 2015 und 2021 kontinuierlich weiterentwickelt hat. Dieser Entwicklung tragen einerseits die maßgeblichen Leitlinien durch Aktualisierungen Rechnung, andererseits lässt sie sich auch in der tatsächlichen Versorgung in der Praxis anhand von Sekundär- und Registerdaten nachvollziehen. Auch in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden diese Entwicklungen umgesetzt bzw. im Vergleich zur Regelversorgung teilweise sogar vorweggenommen. So waren in den Studien bereits zu Baseline in etwa gleich viele Patienten auf SGLT2-Inhibitoren bzw. sogar mehr Patienten auf GLP-1-RA eingestellt als im Jahr 2018 in der deutschen Regelversorgung. In den Studien wurde bei einer erheblichen Anzahl von Patienten zusätzlich eine Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA initiiert, sodass im Studienverlauf mehr Patienten in den beiden Studien Medikationen dieser Art erhalten haben als heute in der deutschen Regelversorgung.</p> <p>Die Sekundär- und Registerdaten zeigen zudem, dass die Forderung des IQWiG, der zufolge fast alle Patienten in der Zielpopulation von Finerenon mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA behandelt werden</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sollen, nicht den Gegebenheiten im deutschen Versorgungsalltag entspricht. Zudem legen alle aktuellen Leitlinien besonderen Wert auf die patientenindividuelle Optimierung der Therapie, bei der insbesondere die bestehende Therapie der Patienten und deren Erfolg in die Entscheidungsfindung einfließen müssen. Auch die Daten aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD legen nahe, dass diese Vorgaben der Leitlinien von den Prüfarzten entsprechend umgesetzt wurden und über Therapieanpassungen auf patientenindividueller Ebene entschieden wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD berücksichtigte die optimierte SoC des T2DM sowohl die Bedürfnisse des einzelnen Patienten als auch die sich kontinuierlich verändernde Evidenzlage und Therapielandschaft und stimmt darin mit dem deutschen Versorgungskontext überein. Der mittlere HbA1c der eingeschlossenen Patienten entsprach zudem über die gesamte Studiendauer hinweg den Empfehlungen der entsprechenden Leitlinien. Die im jeweiligen patientenindividuellen Kontext vorgenommenen Anpassungen der Therapie entsprechen daher der Optimierung der Standardtherapie, die der G-BA als zVT für Finerenon im Anwendungsgebiet CKD (mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM festgelegt hat. Die Ergebnisse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind dementsprechend in beiden Patientenpopulationen für die Nutzenbewertung von Finerenon heranzuziehen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Therapie der arteriellen Hypertonie</p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass „in den vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eine optimierte Behandlung der arteriellen Hypertonie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet“ gewesen sei. Begründet wird diese Einschätzung im Wesentlichen auf Basis folgender Aspekte (IQWiG 2023b, 2023c):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unzureichende Einhaltung bzw. Erfüllung von „Zielwerten“ für den Blutdruck, und zwar nicht nur zu Studienbeginn, sondern auch im Studienverlauf • Blutdruckdifferenzen von im Mittel bis zu 2 bis 3 mmHg zwischen Interventions- und Kontrollarm • Begrenzung des Einsatzes von „kaliumsparenden Diuretika ab 4 Wochen vor Screening und während der Behandlung mit der Studienmedikation“ <p>Stellungnahme</p> <p>Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden in den Jahren 2015 bis 2020 (Studie FIDELIO-DKD) bzw. 2021 (Studie FIGARO-DKD) durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden die Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie fortwährend weiterentwickelt, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse angemessen zu berücksichtigen. Für Patienten mit CKD (und</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Albuminurie) und T2DM lässt die vorliegende Evidenz zu Blutdruckrichtwerten jedoch bis heute einen größeren Behandlungsspielraum (AWMF 2022; Brunström 2018; KDIGO 2021; Visseren 2021; Williams 2018). So reichen die Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinien für die Blutdruckeinstellung bei Patienten mit CKD von einem systolischen Blutdruck (Systolic Blood Pressure; SBP) von <130 mmHg bis zu einem SBP von <140 mmHg (AWMF 2022; KDIGO 2021; Visseren 2021; Williams 2018).</p> <p>Besonders die Konsultationsfassung der NVL Hypertonie betont ähnlich wie auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrer Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin in der Indikation CKD, dass auf Basis der aktuell verfügbaren Evidenz keine eindeutigen Richtwerte für spezifische Patientengruppen festgelegt werden können (AWMF 2022; G-BA 2022) und unterstreicht damit, dass die unterschiedlichen Richtwerte ausschließlich als individuelle Orientierungshilfe für Behandler zu verstehen sind.</p> <p>Als einheitliches Element ist die patientenindividuelle Anpassung der Blutdrucktherapie unter Berücksichtigung aller medizinisch relevanten Faktoren und Komorbiditäten zentraler Bestandteil aller genannten Leitlinien (AWMF 2022, 2023; DEGAM 2019; KDIGO 2021; Visseren 2021). Grundsätzlich wird zudem empfohlen, eine Intensivierung der Blutdrucksenkung bei Patienten mit CKD und T2DM zwar anzustreben, es wird jedoch auch deutlich, dass im Kontext einer Nutzen-Risiko-Abwägung eine Therapieintensivierung</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Patienten mit CKD und T2DM im Vergleich zu Patienten mit CKD ohne T2DM als weniger erfolgsversprechend einzustufen ist (KDIGO 2021).</p> <p>In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war eine individuelle Anpassung der Blutdrucktherapie eines jeden Patienten vorgesehen, sodass die Vorgaben zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der einheitlichen Empfehlung einer patientenindividuellen Anpassung der Blutdrucktherapie aller vorherigen und aktuell gültigen Leitlinien entsprechen.</p> <p>Die zuvor beschriebene DPV/DIVE-Registerdatenanalyse gibt Einblick, wie sich die Entwicklung der oben genannten Leitlinienempfehlungen zur antihypertensiven Behandlung auf den deutschen Versorgungskontext ausgewirkt hat (siehe Tabelle 5)(Bramlage 2023). So betrug der SBP bei Patienten mit CKD und T2DM, die in das Register eingeschlossen wurden, zum Datenschnitt im März 2022 im Mittel 135,3 mmHg. Bei Register-Patienten, die die Einschlusskriterien der Studien FIDELIO-DKD oder FIGARO-DKD erfüllen und dementsprechend mit ACEi und/oder ARB behandelt wurden, lag der mittlere SBP trotz Behandlung mit einem ACEi und/oder ARB mit 138,7 mmHg sogar etwas höher. Zur Blutdruckkontrolle erhielten Patienten mit CKD und T2DM in Deutschland gemäß DPV/DIVE-Registerdatenanalyse u. a. ACEi, ARB, Beta-Blocker, Diuretika und Kalziumkanalblocker. Die Auswertung zeigt, dass 26,8% der Register-Patienten ACEi und 16,7% der Register-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>Patienten ARB erhielten. Zudem erhielten 36,3% dieser Patienten Beta-Blocker 14,1% Schleifendiuretika, 4,6% Thiaziddiuretika, 20,3% Kalziumkanalblocker und 4,6% Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA). Die Register-Patienten, die die Einschlusskriterien der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfüllen, waren entsprechend der Einschlusskriterien der Studien alle auf die Behandlung mit einem ACEi (37,8%) oder ARB (62,3%) eingestellt. Zusätzlich erhielten 60,6% dieser Patienten Beta-Blocker und 40,3% Kalziumkanalblocker. Mit Schleifendiuretika wurden 22,0% dieser Patienten behandelt, 10,5% erhielten ein Thiaziddiuretikum. MRA wurden von 8,1% der Register-Patienten, die die Einschlusskriterien der Studien erfüllen, eingenommen (Bramlage 2023).</p> <p>Tabelle 5: Blutdruckwerte und Anwendung antihypertensiver Behandlungen in der Versorgungsrealität in Deutschland gemäß DPV/DIVE-Registerdatenanalyse (Bramlage 2023)</p> <table border="1" data-bbox="212 1018 1043 1362"> <thead> <tr> <th></th> <th>CKD + T2DM gesamt N=65.168</th> <th>RCT (+)^a N=12.322</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">SBP (mmHg)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>135,3 (18,7)</td> <td>138,7 (19,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">DBP (mmHg)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>75,8 (10,8)</td> <td>77,0 (11,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Antihypertensive Behandlungen, %</td> </tr> </tbody> </table>		CKD + T2DM gesamt N=65.168	RCT (+) ^a N=12.322	SBP (mmHg)			MW (SD)	135,3 (18,7)	138,7 (19,2)	DBP (mmHg)			MW (SD)	75,8 (10,8)	77,0 (11,0)	Antihypertensive Behandlungen, %				
	CKD + T2DM gesamt N=65.168	RCT (+) ^a N=12.322																		
SBP (mmHg)																				
MW (SD)	135,3 (18,7)	138,7 (19,2)																		
DBP (mmHg)																				
MW (SD)	75,8 (10,8)	77,0 (11,0)																		
Antihypertensive Behandlungen, %																				

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ACEi	26,8	37,8	
ARB	16,7	62,3	
Beta-Blocker	36,3	60,6	
Schleifendiuretika	14,1	22,0	
Thiaziddiuretika	4,6	10,5	
Kalziumkanalblocker	20,3	40,3	
MRA	4,6	8,1	
<p>a: Patienten im DPV/DIVE-Datensatz, die die Einschlusskriterien der Studien FIDELIO-DKD oder FIGARO-DKD erfüllen und dementsprechend mit ACEi und/oder ARB behandelt werden (Bramlage 2023).</p> <p>Im Vergleich dazu wiesen die Patienten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zu Baseline im Mittel einen SBP von etwa 137 mmHg (Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2: 136,74 mmHg, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4: 136,79 mmHg) auf, wobei weder Unterschiede zwischen den Teilpopulationen der Studien noch Abweichungen zwischen dem Interventions- und Kontrollarm bestanden. Eine Vorbehandlung mit ACEi und/oder ARB war Voraussetzung für den Einschluss in die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Zusätzlich erhielten mehr als 40% der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und mehr als 50% der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 zu Baseline Beta-Blocker. Schleifendiuretika nahmen zu Baseline ca. 12% der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 bzw. 28% der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 ein. Mit</p>			

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Thiaziddiuretika wurden etwa 25% der Patienten behandelt. Kalziumkanalblocker wurden zu Baseline bei mehr als der Hälfte der Patienten in FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eingesetzt (siehe Tabelle 6). Bedingt durch den kaliumsteigernden Effekt von Finerenon war der Einsatz von kaliumsparenden Diuretika und steroidalen MRA (sMRA) in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht vorgesehen. Entsprechend wird auch in der Fachinformation zu Finerenon von einer gleichzeitigen Anwendung abgeraten (Bayer AG 2023a).</p> <p>Tabelle 6: Blutdruckwerte und häufige antihypertensive Begleitbehandlungen zu Baseline (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)</p>						
	Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2			Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4		
	Finerenon + SoC N=2.538	Placebo + SoC N=2.525	Gesamt N=5.063	Finerenon + SoC N=3.981	Placebo + SoC N=3.982	Gesamt N=7.963
SBP zu Baseline (mmHg)						
MW (SD)	136,78 (14,16)	136,71 (14,26)	136,74 (14,21)	136,85 (14,54)	136,73 (14,60)	136,79 (14,57)
DBP zu Baseline (mmHg)						
MW (SD)	76,34 (9,62)	76,37 (9,61)	76,36 (9,61)	75,10 (9,78)	74,96 (9,71)	75,03 (9,75)

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
Antihypertensive Begleitbehandlungen zu Baseline, %													
ACEi	1106 (43,6)	1106 (43,8)	2212 (43,7)	1420 (35,7)	1447 (36,3)	2867 (36,0)							
ARB	1431 (56,4)	1417 (56,1)	2848 (56,3)	2556 (64,2)	2533 (63,6)	5089 (63,9)							
Beta-Blocker	1081 (42,6)	1104 (43,7)	2185 (43,2)	2155 (54,1)	2164 (54,3)	4319 (54,2)							
Schleifendiuretika	281 (11,1)	308 (12,2)	589 (11,6)	1101 (27,7)	1113 (28,0)	2214 (27,8)							
Thiazid diuretika	603 (23,8)	572 (22,7)	1175 (23,2)	1006 (25,3)	971 (24,4)	1977 (24,8)							
Kalziumkanalblocker	1267 (49,9)	1265 (50,1)	2532 (50,0)	2397 (60,2)	2429 (61,0)	4826 (60,6)							
Alpha-Blocker	385 (15,2)	398 (15,8)	783 (15,5)	981 (24,6)	1010 (25,4)	1991 (25,0)							
<p>Im Verlauf der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurde fortlaufend eine Optimierung der jeweiligen Begleittherapie gemäß den patientenindividuellen Erfordernissen durchgeführt, um eine bestmögliche Versorgung der Patienten zu jeder Zeit sicherzustellen.</p>													

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

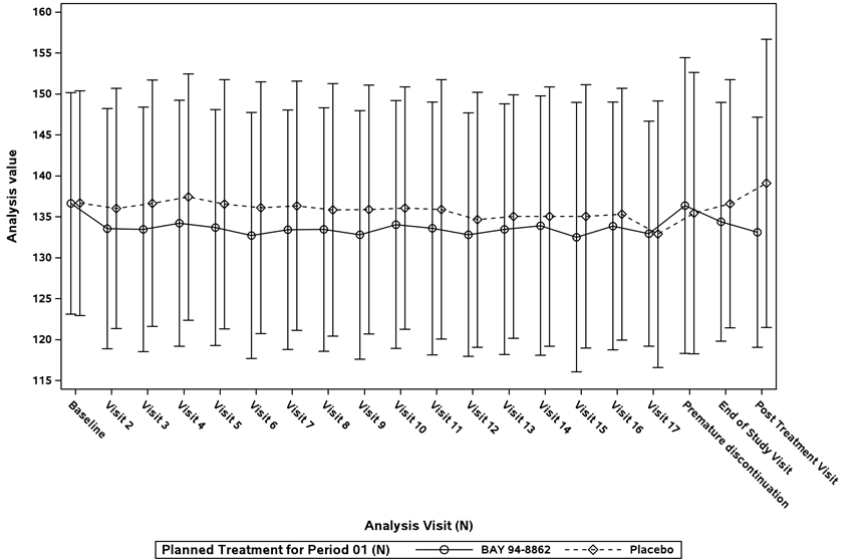
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben den oben beschriebenen Therapieanpassungen zur Behandlung des T2DM, erhielten die Patienten weitere Optimierungen ihrer Begleittherapie, die u. a. die antihypertensive Behandlung beinhaltet. Insgesamt erhielten im Verlauf der Studie Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 zu etwa 75% mindestens eine neue nicht-antidiabetische Therapieoptimierung, der Anteil unter den Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 betrug über 80% (siehe Tabelle 7).</p> <p>Hinsichtlich der antihypertensiven Medikation wechselten im Verlauf der Studien insgesamt 14,2% der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 bzw. 15,5% der Patienten in den Stadien 3 und 4 auf eine Therapie mit ACEi. Eine Therapie mit ARB wurde bei 22,2% der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 bzw. bei 27,4% der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 neu initiiert oder angepasst.</p> <p>Neu versorgt wurden die Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 im Laufe der Studien außerdem mit Beta-Blockern (22,1%) sowie Kalziumkanalblockern (28,4%). Eine Neueinstellung auf Schleifendiuretika bzw. Thiaziddiuretika erfolgte bei 19,0% bzw. 10,8% der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 im Verlauf der Studien. Auch bei den Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 kam es, neben der Anpassung der antihypertensiven Grundversorgung (ACEi oder ARB), im Verlauf der Studien zu Neuinitiiierungen von Beta-Blockern (29,1%), Kalziumkanalblockern (36,2%), Schleifendiuretika (32,6%) und Thiaziddiuretika (10,8%).</p>	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Zusammenfassend bestätigen die Auswertungen, dass die Patienten hinsichtlich der Blutdruckkontrolle nicht nur zu Baseline sehr gut eingestellt waren, sondern auch, dass die Prüferärzte die antihypertensive Therapie im Studienverlauf entsprechend der heute und damals gültigen Leitlinien umfassend optimiert haben (siehe Tabelle 7).</p> <p>Tabelle 7: Neu begonnene häufige antihypertensive Begleitbehandlungen auszugsweise (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)</p>						
	Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2			Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4		
	Finerenon + SoC N=2.538	Placebo + SoC N=2.525	Gesamt N=5.063	Finerenon + SoC N=3.981	Placebo + SoC N=3.982	Gesamt N=7.963
Neu begonnene antihypertensive Begleitbehandlungen, n (%)						
Patienten mit mind. einer neuen Begleitbehandlungen	1.850 (72,9)	1.887 (74,7)	3.737 (73,8)	3.260 (81,9)	3.290 (82,6)	6.550 (82,3)

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ACEi	353 (13,9)	368 (14,6)	721 (14,2)	606 (15,2)	629 (15,8)	1.235 (15,5)	
ARB	549 (21,6)	574 (22,7)	1.123 (22,2)	1.048 (26,3)	1.137 (28,6)	2.185 (27,4)	
Beta-Blocker	552 (21,7)	568 (22,5)	1.120 (22,1)	1.110 (27,9)	1.207 (30,3)	2.317 (29,1)	
Schleifendiuretika	447 (17,6)	513 (20,3)	960 (19,0)	1.257 (31,6)	1.342 (33,7)	2.599 (32,6)	
Thiazid diuretika	256 (10,1)	293 (11,6)	549 (10,8)	403 (10,1)	454 (11,4)	857 (10,8)	
Kalziumkanalblocker	683 (26,9)	755 (29,9)	1.438 (28,4)	1.331 (33,4)	1.555 (39,1)	2.886 (36,2)	
Alpha-Blocker	558 (23,2)	607 (24,0)	1195 (23,6)	1114 (28,0)	1200 (30,1)	2314 (29,1)	
<p>In die Auswertung gehen auch Therapieumstellungen ein.</p> <p>Manche Arzneimittel können in mehrere Kategorien eingruppiert werden, sodass ggf. für einen Patienten dasselbe Arzneimittel in mehreren Kategorien gezählt wird.</p>							

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiter belegt wird der Erfolg der patientenindividuell optimierten Behandlung der arteriellen Hypertonie durch die im Durchschnitt konstant bleibenden Blutdruckwerte. Diese Ergebnisse zeigen sich unabhängig vom Stadium der Erkrankung sowohl für Patienten in den frühen CKD-Stadien 1 und 2 (siehe Abbildung 1) als auch für Patienten in den CKD-Stadien 3 und 4 (siehe Abbildung 2).</p>  <p>Abbildung 1: Werte (MW ±SD) des SBP (mmHg) im Studienverlauf (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)</p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

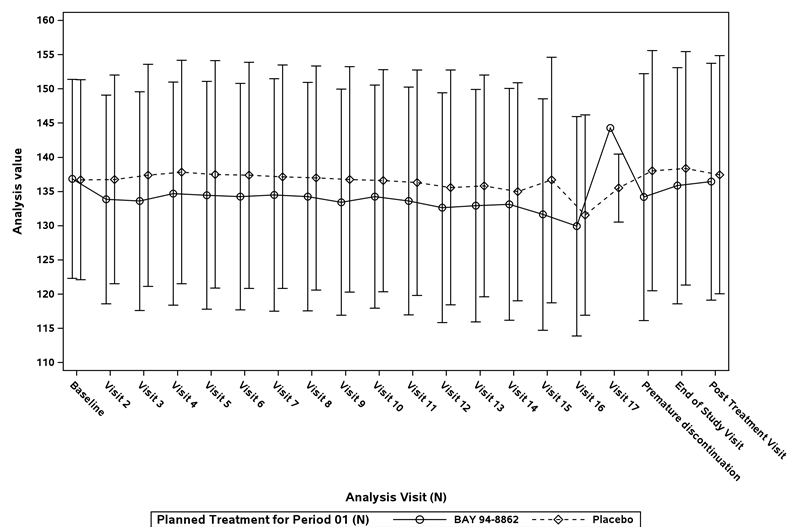


Abbildung 2: Werte (MW ±SD) des SBP (mmHg) im Studienverlauf (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadium 3 oder 4)

Bei Betrachtung speziell der Patienten, die zu Baseline mit einem SBP von ≥ 140 mmHg höhere Blutdruckwerte aufwiesen, zeigt sich, dass dieses Patientenkollektiv in besonderem Maß von der unter Studienbedingungen fortlaufenden Optimierung der Begleittherapie profitiert hat. In beiden Teilpopulationen wurde bei diesen Patienten im Studienverlauf eine kontinuierliche Reduktion des SBP erzielt (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Auswertungen der Begleitmedikation zeigen zudem, dass bei den Patienten mit einem

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SBP von ≥ 140 mmHg zu Baseline die Begleitmedikation besonders häufig angepasst wurde (Bayer AG 2023b).</p> <p>Insgesamt zeigen diese Auswertungen, dass die Begleitmedikation gerade bei Patienten mit höheren Blutdruckwerten im Studienverlauf fortwährend angepasst wurde und dadurch der Blutdruck dieser Patienten langfristig erfolgreich gesenkt wurde. Dies liefert einen zusätzlichen Beleg für die kontinuierliche Optimierung der Standardtherapie im Rahmen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD und damit für die adäquate Umsetzung der durch den G-BA festgelegten zVT.</p>	

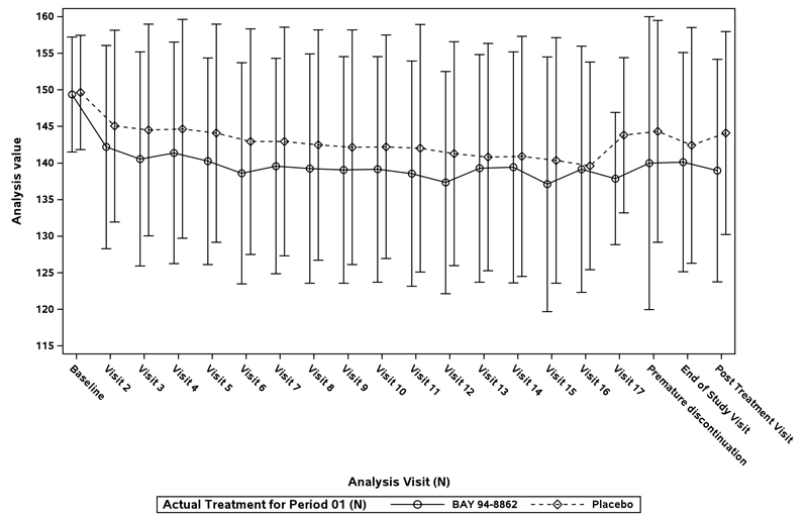


Abbildung 3: Werte (MW ±SD) des SBP (mmHg) im Studienverlauf (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 und einem SBP von ≥140 mmHg zu Baseline)

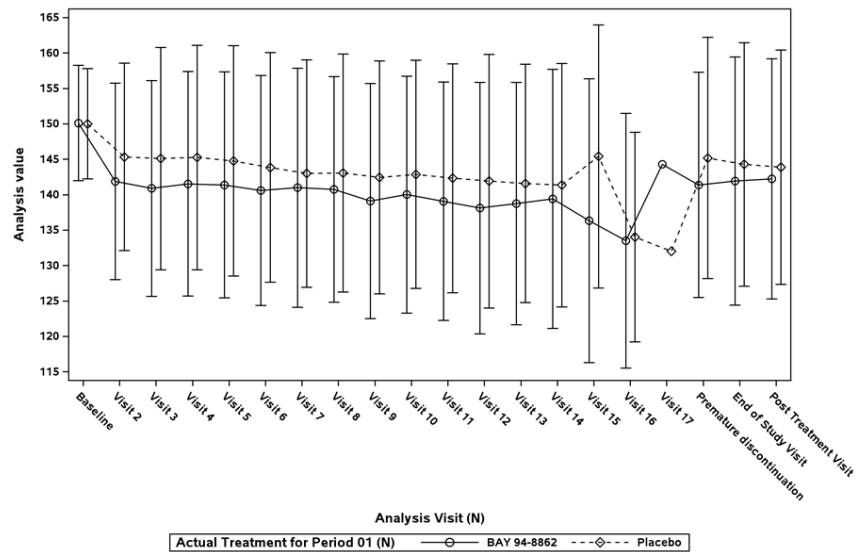


Abbildung 4: Werte (MW ±SD) des SBP (mmHg) im Studienverlauf (Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 und einem SBP von ≥ 140 mmHg zu Baseline)

Die durch das IQWiG adressierte Differenz im SBP von im Mittel bis zu 2 bis 3 mmHg zwischen Interventions- und Kontrollarm kann unter Umständen auf den geringfügigen antihypertensiven Effekt von Finerenon zurückgeführt werden. Allerdings belegt eine publizierte Auswertung, die sich speziell mit den Ergebnissen der FIDELIO-DKD Studie beschäftigt, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Finerenon keinen relevanten Einfluss auf die primären und sekundären Endpunkte in der Studie FIDELIO-DKD hatte. Zusätzlich geht aus der Publikation hervor, dass im Verlauf der Studie FIDELIO-DKD der Anteil der Patienten, die vier oder mehr Antihypertensiva erhielten, insbesondere im Kontrollarm deutlich anstieg (Ruilope

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2022), sodass von einer optimalen Versorgung der Studienteilnehmern in beiden Studienarmen auszugehen ist.</p> <p>Damit ist festzuhalten, dass unter Studienbedingungen eine umfassende antihypertensive Grundversorgung besonders mit ACEi oder ARB in patientenindividuell maximal verträglicher Dosis in den Studienarmen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD jederzeit gewährleistet war. Die Anforderungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 25.03.2021, wonach die Behandlung der CKD im Anwendungsgebiet von Finerenon in erster Linie den Einsatz von ACEi und ARB vorsieht, wurde demnach in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD umfangreich berücksichtigt. Demgegenüber legt die Auswertung der DPV/DIVE-Registerdaten nahe, dass im aktuellen deutschen Versorgungskontext die Versorgung mit diesen Therapieoptionen bei Patienten mit CKD und T2DM insgesamt deutlich weniger umfassend ist.</p> <p>Zusätzlich zur antihypertensiven Grundversorgung mit ACEi und ARB nahmen die Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD bereits zu Baseline weitere antihypertensive Medikamente wie Beta-Blocker, Kalziumkanalblocker und Diuretika im Vergleich zu den Versorgungsdaten aus dem DPV/DIVE-Register mindestens genau so häufig und in den meisten Fällen sogar häufiger ein (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6). Aufgrund des kaliumsteigernden Effekts der MRA und entsprechender Warnhinweise in der Fachinformation zu Finerenon</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>war die Anwendung kaliumsparender Diuretika und sMRA in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD grundsätzlich nicht vorgesehen. Die DPV/DIVE-Registerdaten legen allerdings nahe, dass auch im deutschen Versorgungsalltag nur ein geringer Anteil der CKD-Patienten mit T2DM mit sMRA zur Blutdruckkontrolle und/oder Behandlung von Ödemen versorgt wird. Deutlich mehr Patienten erhielten andere Diuretika (siehe Tabelle 5). Die DPV/DIVE-Registerdaten deuten vielmehr darauf hin, dass zur Blutdruckkontrolle und/oder Behandlung von Ödemen bei Patienten mit CKD und T2DM in der Versorgungsrealität eher Schleifen- oder Thiaziddiuretika angewendet werden. Da diese in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD im Vergleich zu den DPV/DIVE-Registerdaten häufiger angewendet wurden (siehe Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7), war trotz des eingeschränkten Einsatzes von kaliumsparenden Diuretika und sMRA eine adäquate Blutdruckkontrolle und Behandlung von Ödemen insbesondere auch im Kontrollarm der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD gewährleistet.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung des aktuell geltenden Konsens der relevanten Leitlinien, die einheitlich eine patientenindividuelle Therapie der arteriellen Hypertonie vorsehen, waren die Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD hinsichtlich der Blutdruckkontrolle (inklusive der Behandlung von Ödemen) nicht nur zu Baseline patientenindividuell optimal eingestellt, sondern erhielten auch im Verlauf der Studien bei Bedarf eine umfangreiche</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieoptimierung. Damit entsprach die Therapie der arteriellen Hypertonie im Rahmen der Studien der vom G-BA festgelegten zVT.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD berücksichtigte die Standardtherapie der arteriellen Hypertonie die Bedürfnisse des einzelnen Patienten und entspricht darüber hinaus dem deutschen Versorgungskontext. Die im jeweiligen patientenindividuellen Kontext vorgenommenen Anpassungen der Therapie belegen daher die Optimierung der Standardtherapie, die der G-BA als zVT für Finerenon im Anwendungsgebiet CKD (mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM festgelegt hat. Die Ergebnisse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind dementsprechend in beiden Patientenpopulationen für die Nutzenbewertung von Finerenon heranzuziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG-Bericht – Nr. 1566</p> <p>S. 28</p> <p>IQWiG-Bericht – Nr. 1567</p> <p>S. 31</p>	<p>Definition der vorgelegten Teilpopulationen</p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p>Im Zusammenhang mit der Definition der vorgelegten Teilpopulationen anhand der eGFR führt das IQWiG zunächst aus, dass dieses Vorgehen sachgerecht sei. Weiter merkt das IQWiG an, dass jedoch unklar sei, warum hierzu der Wert der eGFR zum Zeitpunkt des Screenings anstelle des Wertes zu Studienbeginn, womit hier die Werte zu Baseline gemeint sind, herangezogen wurde. Aufgrund dieses Vorgehens seien beiden Teilpopulationen Patienten zugeteilt worden, die gemäß eGFR-Wert zu Baseline der jeweils anderen Teilpopulation zugeteilt hätten werden müssen (IQWiG 2023b, 2023c).</p> <p>Stellungnahme</p> <p>Die eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (mit den Ausprägungen 25 bis <45 mL/min/1,73 m² vs. 45 bis <60 mL/min/1,73 m² vs. ≥60 mL/min/1,73 m²) war ein Stratifizierungsfaktor der Randomisierung der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Da somit innerhalb der über die eGFR zum Zeitpunkt des Screenings</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung werden auf Grundlage der Diagnosekriterien der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie jeweils Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD gebildet. Das verwendete Kriterium für eine CKD im Stadium 3 und 4 ist dabei eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Durch die Einteilung ergibt sich aus der Studie FIDELIO-DKD eine Teilpopulation mit 5242 Patientinnen und Patienten (2622 im Interventions- und 2620 im Vergleichsarm) und aus der Studie FIGARO-DKD eine Teilpopulation mit 2721 Patientinnen und Patienten (1359 im Interventions- und 1362 im Vergleichsarm).</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gebildeten Teilpopulationen die Randomisierung erhalten bleibt, stellt dieser Parameter aus methodischer Sicht den robustesten Wert für die Bildung der Teilpopulationen dar.</p> <p>Schwankungen in Messungen in den eGFR-Werten innerhalb kurzer Zeiträume – wie etwa dem Zeitraum von maximal zwei Wochen zwischen Screening- und Baseline-Visite in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD – sind möglich. Die Schlussfolgerung des IQWiG, beiden Teilpopulationen seien Patienten zugeteilt worden, die gemäß ihres eGFR-Werts zu Baseline der jeweils anderen Teilpopulation zugeteilt hätten werden müssen (IQWiG 2023b, 2023c), ist nicht gerechtfertigt.</p> <p>Wie das IQWiG selbst ausführt, betrifft dieser Aspekt zudem nur einen geringen Anteil der Patienten (IQWiG 2023b, 2023c). Insofern ist anzunehmen, dass die Wahl des Parameters zur Bildung der Teilpopulationen (eGFR zum Zeitpunkt des Screenings oder eGFR zu Baseline) ohnehin keine Auswirkungen auf die Aussagen zum Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT hat.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG-Bericht – Nr. 1567</p> <p>S. 49, 72</p> <p>S. 51, 74</p> <p>S. 54, 77</p>	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Anmerkungen des IQWiG</p> <p>Obgleich das IQWiG keine Bewertung der vorgelegten Evidenz vornimmt, sind einige Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD in den Anhängen der entsprechenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt (IQWiG 2023c). Für die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 findet sich keine entsprechende Ergebnisdarstellung, wobei das IQWiG diesen Unterschied in den ansonsten sehr ähnlich strukturierten Nutzenbewertungen nicht erläutert (IQWiG 2023b).</p> <p>Zu der ergänzenden Ergebnisdarstellung in der Nutzenbewertung zur Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 merkt das IQWiG Folgendes an:</p> <p><i>Berechnung der Beobachtungsdauer</i></p> <p>Das IQWiG übernimmt die in Modul 4A dargestellten Angaben zur Beobachtungsdauer der Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD und merkt an, dass keine Angaben dazu vorlägen, wie diese berechnet wurde (IQWiG 2023c).</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 sind im Addendum vom 28. Juli 2023 abgebildet.</p>

Definition der terminalen Niereninsuffizienz

Im Rahmen der Ergebnisdarstellung zur renal bedingten Morbidität vermerkt das IQWiG, dass die Definition einer ESRD gemäß den Angaben in Modulen 4A von der Definition in den Studienunterlagen abweiche (IQWiG 2023c).

Auswertung der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung

Zu den dargestellten Ergebnissen zur kardiovaskulär bedingten Morbidität merkt das IQWiG an, dass Auswertungen des in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erhobenen Endpunkts kardiovaskuläre Hospitalisierung für die interessierende Teilpopulation nicht vorlägen (IQWiG 2023c).

Auswertungen der unerwünschten Ereignisse

Im Zusammenhang mit den Auswertungen der UE vermerkt das IQWiG, dass Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation vorzeitig abbrechen, nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in den Auswertungen berücksichtigt seien (IQWiG 2023c).

Stellungnahme

Nachfolgend werden die oben aufgeführten Kritikpunkte zu den Ergebnissen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD für die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 adressiert.

Um den Anmerkungen des IQWiG beizukommen, wurden u. a. auch weitere Analysen auf Basis der Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD durchgeführt. Während unklar bleibt, warum auf die analoge Darstellung der Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 seitens des IQWiG verzichtet wurde, werden mit der vorliegenden Stellungnahme

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechende Analysen auch für diese Teilpopulation bereitgestellt.</p> <p><i>Berechnung der Beobachtungsdauer</i></p> <p>Wie in den Modulen 4A und 4B beschrieben, ist die Beobachtungsdauer definiert als Zeit von Randomisierung bis zur Visite zum Studienende (End of Study; EoS) oder dem letzten Kontakt, falls keine EoS-Visite stattgefunden hat. Die Beobachtungsdauer der Teilpopulationen wurde damit gemäß der in den klinischen Studienberichten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zu findenden Definition berechnet (Bayer AG 2020, 2021).</p> <p><i>Definition der terminalen Niereninsuffizienz</i></p> <p>Wie bereits in den Modulen 4A und 4B ausgeführt, wurden die den renal und kardiovaskulär bedingten Endpunkten zugrunde liegenden Ereignisse von Interesse durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Central Event Committee (CEC) bewertet und nach ihrer Ursache kategorisiert. Die in den Modulen 4A und 4B wiedergegebenen Definitionen und Kriterien zur Identifikation von Ereignissen für renale und kardiovaskulär bedingte Endpunkte entsprechen den für die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD a priori festgelegten Vorgaben, die im studienübergreifenden CEC</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>Charter ausführlich beschrieben sind (ACI Clinical 2019). In den Studienunterlagen ist lediglich eine Zusammenfassung der Angaben aus dem CEC Charter wiederzufinden. Die Informationen in den Studienunterlagen enthalten daher nicht alle Details zu den Definitionen von Ereignissen.</p> <p>Sämtliche im Rahmen dieser Nutzenbewertung durchgeführten Auswertungen zur Gesamtmortalität sowie zur renal und kardiovaskulär bedingten Morbidität basieren auf den durch das CEC bewerteten und kategorisierten Ereignissen. Es wurden keine abweichenden Definitionen herangezogen.</p> <p><i>Auswertung der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung</i></p> <p>Um ein vollumfängliches Bild zu erhalten, wurde die kardiovaskulär bedingte Morbidität anhand des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (primärer Endpunkt der Studie FIGARO-DKD), sowie der Endpunkte schwere HF-bedingte Ereignisse, Myokardinfarkt und Schlaganfall umfassend untersucht. Das IQWiG führt hierzu jedoch an, dass der für die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD präspezifizierte explorative Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung schwere kardiovaskuläre Ereignisse umfassender abbilde als der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (IQWiG 2023c). Im Sinne einer transparenten Berichterstattung werden mit der vorliegenden Stellungnahme Analysen der Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung nachgereicht.</p> <p>Der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung oder bis zur ersten anderweitig kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung oder bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis, das zur Hospitalisierung führte. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein</p>	<p>Der kombinierte Endpunkt der Studien zur kardiovaskulären Morbidität umfasst die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und schwere Herzinsuffizienzereignisse (operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz). In die Auswertungen gehen jedoch nicht Hospitalisierungen aus anderen kardiovaskulären Gründen (z. B. Hospitalisierung aufgrund von Vorhofflimmern, instabile Angina pectoris oder Arrhythmien) ein, die z. B. in der Studie FIGARO-DKD mehr als doppelt so häufig wie Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz auftraten. Der kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität deckt somit nur einen Teil der relevanten kardiovaskulären Ereignisse ab. Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme Auswertungen für die kardiovaskuläre Hospitalisierung nachgereicht, die jedoch unvollständig sind. Insgesamt werden die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts ergänzend dargestellt.</p>
--	--

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse (stratifizierte Cox-Regression und stratifizierter Log-Rank-Test) auf Basis des Full Analysis Set. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Für Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,90 [0,81; 0,99]; p=0,0278). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung um 10% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.</p> <p>Für Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,99 [0,86; 1,13]; p=0,8394).</p> <p>Die Ergebnisse der zusätzlichen Analyse unterstreichen, dass durch die Behandlung mit Finerenon insbesondere bei fortgeschrittener</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CKD in den Stadien 3 und 4 eine bedeutsame, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität im Sinne einer deutlichen Reduktion und Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse erreicht wird. Unter Berücksichtigung der mit Modul 4B vorgelegten Ergebnisse zu schweren HF-bedingten Ereignissen kann durch die Behandlung mit Finerenon auch bei Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität erreicht werden.</p> <p>In der Gesamtschau sind die hier vorgelegten Ergebnisse in beiden Teilpopulationen im Einklang mit den in Modul 4A und 4B dargestellten Auswertungen zur kardiovaskulär bedingten Morbidität: Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht werden.</p> <p><i>Auswertungen der unerwünschten Ereignisse</i></p> <p>In den mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen der UE sind alle Ereignisse berücksichtigt, die während der Studienbehandlung oder bis zu drei Tage nach einer vorübergehenden Unterbrechung oder der dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung auftraten oder sich verschlechterten. Bei einer vorübergehenden Unterbrechung</p>	<p>UEs wurden in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD über den gesamten Beobachtungszeitraum erhoben, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten noch eine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten. In den vorgelegten Auswertungen zu UEs, SUEs und UEs, die zum Abbruch führen gehen jedoch nur</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde die Erfassung der UE mit Wiederaufnahme der Behandlung fortgeführt. Somit wurden in beiden Behandlungsarmen alle UE erfasst, die während der Behandlung auftraten (Treatment-emergent Adverse Events).</p> <p>Aufgrund der kurzen pharmakokinetischen Halbwertszeit von Finerenon, die etwa drei Stunden beträgt, und der Tatsache, dass der pharmakokinetische Steady State bereits nach zwei Tagen erreicht wird (Bayer AG 2023a), ist begründet anzunehmen, dass UE, die später als drei Tage nach der letzten Einnahme auftreten, nicht der Behandlung mit Finerenon zuzurechnen sind. Die Auswertungen der UE auf Basis aller Ereignisse, die während der Studienbehandlung oder bis zu drei Tage nach einer vorübergehenden Unterbrechung oder der dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung auftraten oder sich verschlechterten, ist daher als valide und nutzenbewertungsrelevant anzusehen. Im Sinne einer transparenten Berichterstattung werden mit der vorliegenden Stellungnahme dennoch Analysen unter Berücksichtigung aller Ereignisse bis 30 Tage nach der letzten Einnahme einer Studienbehandlung nachgereicht.</p> <p>Bei Berücksichtigung aller UE bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation zeigen sich für Patienten mit CKD in den</p>	<p>Ereignisse ein, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zu 3 Tage nach einer Therapieunterbrechung oder einem Therapieabbruch aufgetreten sind. Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Therapieunterbrechung (> 3 Tage) und der entsprechenden Unterbrechungsdauer legt der pU nicht vor. In der Gesamtpopulation der Studie FIDELIO-DKD unterbrach ein Anteil von 53,6 % im Interventionsarm und 45,0 % im Vergleichsarm die Therapie; in der Gesamtpopulation der Studie FIGARO-DKD unterbrach ein Anteil von 50,3 % im Interventionsarm und 47,4 % im Vergleichsarm die Therapie. Es ist nicht zu erwarten, dass sich dieser Anteil in der für das vorliegende Addendum relevanten Teilpopulation unterscheidet. UEs, die während einer Therapieunterbrechung von mehr als 3 Tagen aufgetreten sind, gehen somit bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung ein. Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation abbrechen (29–30 % in der Studie FIDELIO-DKD und 31–34 % in der Studie FIGARO-DKD), nicht mit ihrer gesamten Beobachtungsdauer in den Auswertungen berücksichtigt.</p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen damit keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stadien 3 und 4 in den Gesamtraten jeglicher UE (RR [95%-KI]: 1,00 [0,99; 1,02]; p=0,5800), schwerer UE (RR [95%-KI]: 0,98 [0,90; 1,05]; p=0,5265) sowie SUE (RR [95%-KI]: 0,97 [0,92; 1,02]; p=0,2992) für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse.</p> <p>Bei Berücksichtigung aller UE bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation zeigen sich für Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in den Gesamtraten jeglicher UE (RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,02]; p=0,8231) sowie SUE (RR [95%-KI]: 0,95 [0,88; 1,02]; p=0,1497) für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse. Für schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; p=0,0248).</p> <p>In der Gesamtschau sind die hier vorgelegten Ergebnisse in beiden Teilpopulationen im Einklang mit den in Modul 4A und 4B dargestellten Auswertungen: In dem von Anwendungsgebiet umfassten, multimorbiden und besonders vulnerablen Patientenkollektiv zeigt Finerenon eine sehr gute Sicherheit und Verträglichkeit.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Benennung von Dapagliflozin als Kombinationstherapie mit Finerenon		
nicht zutreff end	<p>Entwurf des G-BA für das Stellungnahmeverfahren</p> <p>Der G-BA schlägt in seinem Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, für das Anwendungsgebiet von Finerenon Dapagliflozin (Forxiga®) vor (G-BA 2023a).</p> <p>Stellungnahme</p> <p>Die Rechtsgrundlage für die Benennung von Kombinationen ist § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Demgemäß entspricht die Benennung von Dapagliflozin als Kombinationspartner für Finerenon nicht den rechtlichen Vorgaben, denn die Kombination von Finerenon und Dapagliflozin kann nicht „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung [...] für das zu bewertende Anwendungsgebiet [von Finerenon] eingesetzt werden“.</p> <p>Das zu bewertende Anwendungsgebiet gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Finerenon ist die „Behandlung von chronischer</p>	<p>Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen“ (Bayer AG 2023a). Eine Kombination mit Dapagliflozin ist für dieses Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Finerenon nicht niedergelegt. Wie in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Finerenon beschrieben, waren in den Zulassungsstudien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD bei einem Teil der Patienten SGLT2-Inhibitoren, zu deren Wirkstoffklasse auch Dapagliflozin gehört, zur Behandlung der Komorbidität T2DM zur Anwendung gekommen. Die zielgerichtete Behandlung der Komorbidität T2DM stellt jedoch ein anderes Behandlungsziel dar als die Behandlung der CKD (mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM. In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden SGLT2-Inhibitoren demnach für ein anderes als das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt.</p> <p>Neben der Behandlung von T2DM ist der SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin auch zur Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der CKD indiziert (AstraZeneca 2022) und wird in der Praxis auch so eingesetzt. Insbesondere bei Patienten mit einer dieser Erkrankungen liegt bei gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Finerenon dennoch keine Kombinationstherapie im Sinne des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V vor.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschließend sei darauf hingewiesen, dass die Intransparenz des Entwurfs für die Benennung von Kombinationen als problematisch angesehen wird. Da der G-BA dem Entwurf keine Begründung bzw. tragende Gründe beifügt und dem Entwurf selbst keine nachvollziehbaren Erwägungen zu entnehmen sind, welche konkreten Tatsachen zu der Einordnung der Wirkstoffe als Kombinationstherapie führen, wird es den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen unverhältnismäßig erschwert, in dieser Sache Stellung zu nehmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Rücknahme des Entwurfs für die Benennung einer Kombinationstherapie im Sinne des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V von Finerenon mit Dapagliflozin.</p>	
Gesamtfazit		
Nicht zutreffend	Durch die Vorgehensweise des IQWiG bleibt relevante Evidenz aus dem bisher größten Phase III-Studienprogramm mit über 13.000 eingeschlossene Patienten im Anwendungsgebiet CKD in Verbindung mit T2DM für ein multimorbides und besonders vulnerables Patientenkollektiv unberücksichtigt.	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Betrachtung der durch den G-BA benannten Teilpopulationen zeigen sich statistisch signifikante patientenrelevante Vorteile u. a. für Patienten mit CKD und Albuminurie in Verbindung mit T2DM in den frühen CKD-Stadien 1 und 2 durch die Reduktion der Gesamtmortalität um 20% (HR 0,80; [0,66; 0,98]; p= 0,0278). Im Sinne der AM-NutzenV entspricht diese Reduktion der Gesamtmortalität einer Verlängerung der Lebensdauer und damit einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (BMG 2010).</p> <p>Außerdem werden renale und kardiovaskuläre Folgekomplikation der CKD bei allen Patienten in der Zielpopulation von Finerenon signifikant reduziert. So resultierte die renale Wirksamkeit von Finerenon in der IPD-Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sowohl bei Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 als auch bei Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 in statistisch signifikanten Vorteilen gegenüber der zVT beim kombinierten Nierenendpunkt (Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2: HR: 0,63 [0,48; 0,84]; p=0,0013, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4: HR: 0,82 [0,70; 0,96]; p=0,0144). Bei Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 traten unter der Behandlung mit Finerenon im Vergleich zur zVT zudem statistisch signifikant weniger Fälle von Nierenversagen</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf (HR: 0,52 [0,32; 0,85]; p=0,0079). Diese Patienten benötigen daher unter Finerenon deutlich seltener eine für die Betroffenen äußerst belastende Dialysebehandlung oder Organtransplantation. Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach hinsichtlich der renal bedingten Morbidität eine Verhinderung schwerwiegender Folgekomplikationen erreicht werden, woraus sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT ergibt.</p> <p>Die kardiovaskuläre Wirksamkeit von Finerenon zeigte sich in der IPD-Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD bei Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 in einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der zVT beim kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (HR: 0,84 [0,74; 0,94]; p=0,0026). Sowohl bei Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 als auch bei Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 traten unter Finerenon im Vergleich zur zVT zudem signifikant seltener schwere Herzinsuffizienzbedingte (Heart-Failure-bedingte; HF-bedingte) Ereignisse auf, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führten (Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2: HR: 0,64 [0,47; 0,86]; p=0,0032, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4: HR: 0,81 [0,67; 0,98]; p=0,0299). Die HF ist ein wesentliches kardiovaskuläres Risiko, das besonders häufig mit</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CKD assoziiert ist. Auch hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität wird somit eine Verhinderung schwerwiegender Folgekomplikationen erreicht. Daraus ergibt sich abermals ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT.</p> <p>Ergänzt und bestätigt wird der Zusatznutzen von Finerenon durch weitere positive Effekte, die hinsichtlich der Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender UE insgesamt und zahlreicher spezifischer UE und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) nach System Organ Class und Preferred Term beobachtet wurden. Dies unterstreicht die sehr gute Verträglichkeit von Finerenon.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse ergibt sich somit für Patienten mit CKD mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT.</p>	

Literaturverzeichnis

1. ACI Clinical L. L. 2019. *CEC Charter 2019: Finerenone (BAY 94-8862) Phase III Program Clinical Event Committee Charter, Version 3.0*. Data on File.
2. ADA 2022. *11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. Diabetes care 45 (Suppl 1), S. S175-S184.
3. Afkarian M., Sachs M. C., Kestenbaum B. et al. 2013. *Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 24 (2), S. 302–308.
4. AstraZeneca 2018. *Fachinformation Forxiga®*. Stand April 2018.
5. AstraZeneca 2020. *Fachinformation Forxiga®*. Stand November 2020.
6. AstraZeneca 2022. *Fachinformation Forxiga®*. Stand Juli 2022.
7. AWMF 2013. *Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung.1. Auflage. Version 4.0*. Verfügbar unter: <https://www.aezq.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/therapie/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, abgerufen am: 22.06.2023.
8. AWMF 2021. *Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes: Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf>, abgerufen am: 07.06.2023.
9. AWMF 2022. *Nationale Versorgungsleitlinie Hypertonie – Konsultationsfassung, Version 1.0*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie/konsultation/konsultationsfassung.pdf>, abgerufen am: 05.06.2023.
10. AWMF 2023. *Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes - Langfassung. Version 3.0*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>, abgerufen am: 22.06.2023.
11. Bayer AG 2020. *CSR FIDELIO-DKD 2020: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease*.
12. Bayer AG 2021. *CSR FIGARO-DKD 2021: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care*.
13. Bayer AG 2023a. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023*.
14. Bayer AG 2023b. *Zusatzauswertungen für die Stellungnahme*.
15. Bayer Vital GmbH 2020. *Epidemiology and healthcare resource utilization of patients with type 2 Diabetes Mellitus and chronic kidney disease in Germany*.

16. BMG 2010. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, abgerufen am: 05.06.2023.
17. Boehringer Ingelheim 2022. *Fachinformation Jardiance®*.
18. Bramlage P., Lanzinger S., Mühldorfer S. et al. 2023. *An analysis of DPV and DIVE registry patients with chronic kidney disease according to the finerenone phase III clinical trial selection criteria*. *Cardiovascular Diabetology* 22 (1), S. 108.
19. Brunström M. und Carlberg B. 2018. *Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA internal medicine* 178 (1), S. 28–36.
20. DEGAM 2019. *Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf, abgerufen am: 07.06.2023.
21. Eckardt K.-U., Coresh J., Devuyst O. et al. 2013. *Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden*. *Lancet (London, England)* 382 (9887), S. 158–169.
22. Gansevoort R. T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. R. et al. 2013. *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention*. *Lancet (London, England)* 382 (9889), S. 339–352.
23. G-BA 2021. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-013. Finerenon zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung*.
24. G-BA 2022. *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Dapagliflozin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8966/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_ZD.pdf, abgerufen am: 22.06.2023.
25. G-BA 2023a. *Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Finerenon. Zu bewertendes Anwendungsgebiet: Chronische Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6441/2023-03-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Finerenon_D-908.pdf, abgerufen am: 07.06.2023.
26. G-BA 2023b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022; in Kraft getreten am 7. April 2023)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf, abgerufen am: 06.06.2023.
27. IQWiG 2021. *Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-109. Version: 1.0*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92->

975-5040/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin-713.pdf, abgerufen am: 05.06.2023.

28. IQWiG 2023a. *Dapagliflozin (Herzinsuffizienz mit LVEF > 40 %) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-11. Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6448/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-906.pdf, abgerufen am: 05.06.2023.
29. IQWiG 2023b. *Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-14. Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6409/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Finerenon_D-909.pdf, abgerufen am: 05.06.2023.
30. IQWiG 2023c. *Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-15. Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6440/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Finerenon_D-908.pdf, abgerufen am: 05.06.2023.
31. Janssen-Cilag 2018. *Fachinformation Invokana®.*
32. KDIGO 2013. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf, abgerufen am: 07.06.2023.
33. KDIGO 2021. *KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease.* Verfügbar unter: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2021-BP-GL.pdf>, abgerufen am: 07.06.2023.
34. KDIGO 2022. *KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.* Verfügbar unter: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>, abgerufen am: 07.06.2023.
35. MSD 2022. *Fachinformation Steglatro®.*
36. Ninomiya T., Perkovic V., Galan B. E. de et al. 2009. *Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN 20 (8), S. 1813–1821.
37. Ruilope L. M., Agarwal R., Anker S. D. et al. 2022. *Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes.* Hypertension (Dallas, Tex. : 1979) 79 (12), S. 2685–2695.
38. Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M. et al. 2021. *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.* Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>, abgerufen am: 22.06.2023.
39. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.* Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>, abgerufen am: 22.06.2023.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	18.06.2023
Stellungnahme zu	Finerenon / Kerendia
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</p> <p>Zusammen mit der Nutzenbewertung wurde erstmalig auch ein Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Wirkstoff eingesetzt werden können, veröffentlicht.</p> <p>Für die zu bewertenden Anwendungsgebiete „<i>Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie</i>“ sowie „<i>Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 1 und 2 mit Albuminurie</i>“ wurde jeweils Dapagliflozin benannt.</p> <p>Der G-BA gibt an, er habe die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Finerenon für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft. Die Prüfung sei unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel Verfo des G-BA erfolgt.</p>	<p>Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Veröffentlichung enthält zudem folgenden Hinweis: <i>„Der Entwurf zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden können, kann den Ergebnissen der Nutzenbewertung weder vorgeifen und noch diese voraussetzen. Eine Spezifizierung der Benennung bzw. Nichtbenennung bleibt daher dem Ergebnis der Nutzenbewertung vorbehalten.“</i></p> <p>Auch unter Berücksichtigung des vorgenannten Hinweises bleibt zu kritisieren, dass die Veröffentlichung jegliche Begründung vermissen lässt, auf welcher Basis und unter Berücksichtigung welcher Informationen aus der Fachinformation des zu bewertenden Wirkstoffs der G-BA zu diesem Ergebnis gekommen ist. Die Erwägungsgründe des G-BA müssen also erahnt werden. Ein Stellungnahmeverfahren setzt voraus, dass sich die Stellungnehmenden kritisch mit den maßgeblichen Argumenten des G-BA für die Nennung der verschiedenen Wirkstoffe als neue Wirkstoff, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Wirkstoff eingesetzt werden können, auseinandersetzen können. Macht der G-BA die hierfür aus seiner Sicht maßgeblichen Gründe nicht publik, läuft ein Stellungnahmeverfahren leer.</p> <p>Der G-BA sollte daher die für ihn zum Bewertungszeitpunkt maßgebliche Begründung offenlegen, auch wenn er nach eigener Auskunft den Ergebnissen der Nutzenbewertung weder vorgeifen will, noch diese voraussetzen kann und eine Spezifizierung der Benennung bzw. Nichtbenennung daher dem Ergebnis der Nutzenbewertung vorbehalten bleibe.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der aktuell bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA verfügbaren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels⁹ heißt es bezogen auf die Gesamtindikation in Kapitel 4.1:</p> <p><i>„Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen.</i></p> <p><i>Für Studienergebnisse zu renalen und kardiovaskulären Ereignissen, siehe Abschnitt 5.1.“</i></p> <p>Im vorliegenden Verfahren geht es um die Anwendungsgebiete <i>„Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie“</i> sowie <i>„Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 1 und 2 mit Albuminurie“</i>.</p> <p>In der hierfür maßgeblichen Passage im Kapitel 4.1 der Fachinformation ist von einem Einsatz in Kombination mit einem anderen Arzneimittel weder grundsätzlich noch im Speziellen bezogen auf den vom G-BA genannten Wirkstoff Dapagliflozin die Rede.</p> <p>Da der G-BA - wie ausgeführt - die maßgeblichen Gründe für seine Entscheidung nicht publiziert hat, muss daher offenbleiben, worauf er sich stützt. Das für die Definition des Anwendungsgebiets maßgebliche Kapitel 4.1 der Fachinformation liefert hierfür jedenfalls keine ersichtliche Grundlage.</p>	

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff 18.06.2023)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	19.06.2023
Stellungnahme zu	Finerenon/Kerendia
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Jasmin Hotzy Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung [1] für Finerenon (Kerendia®) in dem Anwendungsgebiet Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie von Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Novo Nordisk Pharma GmbH nimmt im Folgenden Stellung.</p>	
<p>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften</p> <p>Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der vom IQWiG aufgeführten Kritik bezüglich der Umsetzung der zVT erscheint es zusätzlich sinnvoll medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte aus dem deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten.</p>	
<p>Anmerkung: Extra Anlage - Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren</p> <p>Neben der Nutzenbewertung des IQWiG lässt sich der Nutzenbewertung von Finerenon (Kerendia®) vom 01.06.2023 auch ein Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln entnehmen, die aufgrund der Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Finerenon (Kerendia®) für das hier bewertete Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p>	<p>Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novo Nordisk bittet um Klarstellung,</p> <ul style="list-style-type: none">• was die genauen Voraussetzungen dafür sind, damit Wirkstoffe als mögliche Kombinationspartner benannt werden, da die hier aufgezählte Kombinationstherapie mit Dapagliflozin nicht Teil der Fachinformation von Finerenon (Kerendia®) unter Abschnitt 4.1 ist und bittet um Transparenz und Nachvollziehbarkeit bezüglich der Benennung des Kombinationspartners• ob der hier benannte Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit Finerenon (Kerendia®) eingesetzt werden kann, auch Teil der vom G-BA entwickelten Wirkstoffliste von Kombinationswirkstoffen sein wird. <p>NovoNordisk weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass eine Kombinationsbenennung, die darauf basiert, dass in der Fachinformation eine Kombinationstherapie lediglich nicht ausgeschlossen ist („Verbotsmodell“) als gesetzeswidrig zu qualifizieren sein dürfte. Stattdessen ist davon auszugehen, dass eine Kombinationsbenennung nur zulässig ist, wenn für das zu bewertende Arzneimittel eine Kombinationstherapie positiv erlaubt ist („Erlaubnismodell“). Der Kombinationsabschlag dürfte folglich nur für Arzneimittel anfallen, für die die konkrete Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen ist.</p> <p>Dass das „Erlaubnismodell“ hier Anwendung finden soll, lässt sich aus der Formulierung von §35a Abs.3 Satz 4 SGB V ableiten, in dem es heißt, dass „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.“ Das maßgebliche Tatbestandsmerkmal ist also ein „Können“ der Kombinationstherapie „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ in dem jeweils zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies spricht nicht für das „Verbotsmodell“, sondern eher für das „Erlaubnismodell“. Hinzu kommt, dass der Gesetzgeber nicht „lediglich“ auf die Fachinformation abstellt, sondern ausdrücklich auf die arzneimittelrechtliche Zulassung selbst. Dies untermauert ebenfalls, dass es hier um die Erlaubniswirkung geht.</p> <p>Gleichzeitig kritisiert Novo Nordisk, dass mit der aufgeführte Kombinationstherapie, wie der G-BA selbst in seinem Entwurf angibt, keine Aussage verbunden ist, inwieweit diese dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Stattdessen wird ein Wirkstoff als angebliche Kombination ausgewiesen, der keineswegs durch die Fachinformation abgedeckt ist.</p> <p>Hinzu kommt, dass bereits bei den Preisverhandlungen grundsätzlich immer sämtliche Kombipartner in allen zugelassenen Anwendungsgebieten berücksichtigt werden. Ein weiterer Abschlag wäre somit eine Doppelregulierung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung, Projekt: A23-15, Stand: 30.05.2023 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/928/#nutzenbewertung>

5.4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. Juni 2023
Stellungnahme zu	Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4), Nr. 1567, A23-15, Version 1.0, Stand: 30.05.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Finerenon ist ein nichtsteroidaler, selektiver Antagonist des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR), welcher durch Aldosteron und Cortisol aktiviert wird und die Gentranskription reguliert. Durch seine Bindung an den MR entsteht ein spezifischer Rezeptor-Ligand-Komplex, der die Rekrutierung transkriptioneller Co-Aktivatoren blockiert, welche an der Expression proinflammatorischer und profibrotischer Mediatoren beteiligt sind (1).</p> <p>Finerenon ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (CKD) (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen (1).</p> <p>Das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3 und 4 mit Albuminurie.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Finerenon.</p> <table border="1" data-bbox="331 667 1205 887"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 667 683 708">Indikation</th> <th data-bbox="683 667 1205 708">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 708 683 887">Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2</td> <td data-bbox="683 708 1205 887">eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie)^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Hinweise des G-BA:</p> <ul data-bbox="353 954 1196 1393" style="list-style-type: none"> • Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten umfasst, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten sind somit (in der Therapiesituation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen. • Im Rahmen der ZVT wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung, insbesondere des Diabetes mellitus Typ 2, und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen zur Behandlung der CKD und zugelassenen Wirkstoffen. • Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer ZVT. • Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, 	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) ^b	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) ^b					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die die Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patienten noch nicht angezeigt ist. <p>ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AT-1: Angiotensin-1</p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.</p>	
	<p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte Daten aus zwei zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien der Phase III, FIDELIO-DKD (2) und FIGARO-DKD (3) ein. Ergebnisse dieser beiden Studien wurden in der Metaanalyse FIDELITY zusammengefasst und ausgewertet (4).</p> <p>Es sind nur Teilpopulationen der Studien für das vorliegende Verfahren relevant. Durch die Einteilung des pU ergibt sich aus der Studie FIDELIO-DKD eine Teilpopulation mit 5242 Patientinnen und Patienten (2622 im Finerenon- und 2620 im Placebo-Arm) und aus der Studie FIGARO-DKD eine Teilpopulation mit 2721 Patientinnen und Patienten (1359 im Finerenon- und 1362 im Placebo-Arm).</p> <p>Studie FIDELIO-DKD</p> <p>Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemäß der American Diabetes Association und einer CKD mit einem Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) \geq</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>30 bis < 300 mg/g und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 25 bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einem UACR von ≥ 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis < 75 ml/min/1,73 m². Mindestens vier Wochen vor Screening mussten die Patientinnen und Patienten mit einer maximal tolerierten und stabilen Dosis Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden, was im Rahmen einer Therapieoptimierung während der Run-in-Phase sichergestellt wurde. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Screening einen Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/l aufweisen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer bekannten nicht diabetischen Nierenerkrankung oder einer symptomatischen Herzinsuffizienz der New York Heart Association(NYHA)-Klasse II bis IV und reduzierter Ejektionsfraktion. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem unkontrollierten arteriellen Bluthochdruck von $\geq 160/100$ mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder glykierten Hämoglobin(HbA_{1c})-Werten von > 12 %. Zudem waren Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika ab vier Wochen vor Screening nicht erlaubt.</p> <p>Insgesamt wurden 5734 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Finerenon (N = 2866) oder der Placebogruppe (N = 2868) zugeordnet. Stratifiziert wurde nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis < 300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥ 300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) und eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt bestehend aus den Komponenten Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ und renalem Tod. Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Studie FIGARO-DKD</p> <p>Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemäß der American Diabetes Association und einer CKD mit einem UACR ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 90 ml/min/1,73 m² oder mit einem UACR von ≥ 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m². Mindestens vier Wochen vor Screening mussten die Patientinnen und Patienten mit einer maximal tolerierten und stabilen Dosis ACE-Hemmer oder ARB behandelt werden, was im Rahmen einer Therapieoptimierung während der Run-in-Phase sichergestellt wurde. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Screening einen Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/l aufweisen. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit einer bekannten nicht diabetischen Nierenerkrankung oder einer symptomatischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV und reduzierter Ejektionsfraktion. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem unkontrollierten arteriellen Bluthochdruck von $\geq 160/100$ mmHg zum Zeitpunkt des Screenings und HbA_{1c}-Werten von $> 12\%$. Zudem waren Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika ab vier Wochen vor Screening nicht erlaubt. Insgesamt wurden 7437 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Finerenon (N = 3723) oder der Placebogruppe (N = 3714) zugeordnet. Stratifiziert wurde nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden), dem UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis < 300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥ 300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) und eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²).</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, HRQoL und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p><u>Kritik an den eingereichten Daten</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die ZVT in den eingereichten Studien nicht umgesetzt wurde. Somit liegen keine geeigneten Daten vor. Es wird kurz hierauf eingegangen.</p> <p>Die Kriterien wann eine adäquate Therapie von Hypertonie, Diabetes (HbA_{1c}), Hyperlipidämie (LDL) und Anämie (Hb) als erfüllt galten waren nicht präzisiert, bzw. nur über die Arzneimittel der Begleitmedikation aber nicht über Zielwerte. Über die Hyperlipidämie und die Anämie wird gar nicht berichtet, was die Beurteilung der kardiovaskulären Endpunkte erschwert, da Daten zur Lipideinstellung fehlen.</p> <p>Ein gegebenenfalls indizierter Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA) als Zusatzmedikation war nicht erlaubt.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen ist der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich im Hinblick auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiterhin mit Unsicherheiten behaftet. Trotz dieser Unsicherheiten wird insgesamt von einer hinreichenden Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgegangen, sodass die vorliegenden Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nur wenige Patientinnen und Patienten bekamen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (4–6 % der Patienten zu Beginn, 6–13 % neu begonnen im Studienverlauf), dies ist jedoch eine in den Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Richtlinien von 2022 empfohlene Medikation (5), auch wenn dies bei der Planung der Studien zu Finerenon nicht absehbar war.</p> <p>Die Blutdruckeinstellung war ungenügend. Der Zielblutdruck wurde mit 130/80 mmHg vorgegeben, es konnten Patientinnen und Patienten mit einem Blutdruck von bis zu 160/100 mmHg eingeschlossen werden. Mehr als ein Viertel der Patientinnen und Patienten in den relevanten Teilpopulationen wiesen einen systolischen Blutdruck von über 144 mmHg auf. In den Gesamtpopulationen lagen die systolischen Blutdruck-Werte im Mittel bei 138 bzw. 136 mmHg und blieben unter Placebo auf diesem Niveau. In der Studie FIDELIO-DKD war dann der systolische Blutdruck unter Finerenon durchschnittlich um 1–4 mmHg niedriger als unter Placebo, der diastolische um 1–2 mmHg. Ähnlich waren die Blutdruckwerte in der Studie FIGARO-DKD unter Finerenon niedriger als unter Placebo. Blutdruckwerte im Studienverlauf legte der pU für die Teilpopulationen nicht vor.</p> <p>Nach den KDIGO-Richtlinien wird für Patientinnen und Patienten mit CKD sogar eine Blutdruckeinstellung < 120/80 mmHg gefordert (5).</p>	<p>Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die in der Studie durchgeführte Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung der chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus entspricht.</p> <p>Seit 2022 empfiehlt die KDIGO-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei chronischer Nierenerkrankung für Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes, einer chronischen Nierenerkrankung und einer GFR von 20 ml/min pro 1,73m² oder mehr die Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer.¹⁰</p> <p>Die deutsche NVL Typ-2-Diabetes empfiehlt den Einsatz von SGLT2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.¹¹ In der relevanten Teilpopulation wiesen ca. 46% (FIGARO-DKD) bzw. ca. 63% (FIDELIO-DKD) der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf. Bei einer GFR von < 30 ml/min pro 1,73m² finden sich in der NVL keine Empfehlungen für SGLT2-Hemmer.</p>

10 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.

11 Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes, Version 3.0, 2023.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ist weder in den Gesamt- noch in den Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eine optimierte Behandlung der arteriellen Hypertonie im Sinne der ZVT gewährleistet.</p> <p>Die Studiendauer ist mit einer medianen Beobachtungsdauer von 3,6 Jahren für FIGARO-DKD und 2,6 Jahren für FIDELIO-DKD zu kurz. Eine Beobachtungsdauer von mindestens fünf Jahren wäre angebracht gewesen.</p> <p>Ferner fehlen Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 3 und 4 und einer Makroalbuminurie (> 300 mg/g).</p> <p><u>Ergebnisse in den relevanten Teilpopulationen (ausgewählt)</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen in beiden Studien.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Studie FIGARO-DKD</u></p> <p>Für die Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • renale Morbidität, kombinierter Endpunkt und Komponenten, • kardiovaskuläre Morbidität und Komponenten, • Gesundheitszustand, • HRQoL 	<p>Zudem hat der G BA für Dapagliflozin mit Beschluss vom 17. Februar 2022 einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit CKD ohne symptomatische, chronische Herzinsuffizienz als Komorbidität festgestellt.</p> <p>Unter Anbetracht der aktuellen Evidenz wäre für die umfassende Übertragbarkeit auf den derzeitigen Versorgungskontext ein entsprechend umfangreicher Einsatz von SGLT2-Hemmern - insbesondere von Dapagliflozin zur Behandlung der CKD – im Rahmen der Studien erforderlich gewesen. Im Rahmen der Studien FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD war jedoch eine patientenindividuelle antidiabetische Therapie, die keine Einschränkung in Hinsicht auf die Auswahl der medikamentösen Therapien vorsah, möglich. Die Behandlung mit SGLT2-Hemmern/GLP-1-RA war innerhalb der Studie erlaubt und der Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die einen SGLT2-Hemmer/GLP-1-RA erhielten, betrug 11-13% jeweils in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, eine neu begonnene antidiabetische Therapie mit SGLT2-Hemmern/GLP-1-RA wurde bei 16,4% der Patientinnen und Patienten in der Studie FIDELIO-DKD und 23,9% in der Studie FIGARO-DKD aufgenommen.</p> <p>Insgesamt haben im Laufe der Studien ca. 65% der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eine neue antidiabetischen Therapie begonnen, so dass davon</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Studie FIDELIO-DKD</u> (Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • renale Morbidität (kombinierter Endpunkt): Finerenon-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. Placebo-Arm (n. e.); Hazard Ratio (HR) 0,78; p = 0,004 • eGFR-Abnahme ≥ 57 %: Finerenon-Arm n. e. vs. Placebo-Arm n. e.; HR 0,70; p < 0,001 • kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt): Finerenon-Arm n. e. vs. Placebo-Arm n. e.; HR 0,84; p = 0,020 <p>In der FIDELIO-DKD-Studie bestanden somit bei nicht umgesetzter ZVT statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Finerenon für den kombinierten primären Endpunkt zur renalen Morbidität und dessen Unterendpunkt „eGFR-Abnahme ≥ 57 %“, den kombinierten Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität (aber nicht dessen Unterendpunkte) und den körperlichen Summenscore der HRQoL.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><u>Studie FIGARO-DKD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE): Finerenon-Arm 122/1357 (9,0 %) vs. Placebo-Arm 89/1356 (6,6 %); Relatives Risiko (RR) 1,37; p = 0,019 • Hyperkaliämie: Finerenon-Arm 14/1357 (1,0 %) vs. Placebo-Arm 2/1356 (0,1 %); RR 7,00; p = 0,010 	<p>ausgegangen werden kann, dass eine patientenindividuelle Überprüfung und Anpassung der antidiabetischen Therapie erfolgt ist. Der mittlere HbA1c-Wert, der zu Studienbeginn bei 7,7 (FIDELIO-DKD) bzw. 7,5-7,6 (FIGARO-DKD) Prozent lag, blieb allerdings im Laufe der Studie konstant.</p> <p>Es ist demnach davon auszugehen, dass die antidiabetische Therapie in beiden Armen gleichermaßen erfolgte und zu keinen maßgeblichen Verzerrungen führte. Die Möglichkeit der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wird deshalb unter Herabsetzung der Aussagekraft insgesamt als gegeben angesehen.</p> <p>Der systolische Blutdruck lag in beiden Studien im Kontroll- und Interventionsarm mit einem bei Studienbeginn durchschnittlichen Wert von 134 - 138 mmHg nicht im Zielbereich für Patientinnen und Patienten mit CKD laut aktueller KDIGO-Leitlinie. Auch wenn der Zielwert der Studie nicht erreicht wurde, liegen die Werte insgesamt im Zielbereich der maßgeblichen NVL-Empfehlung (< 140 mmHg). Im Laufe der Studie zeigte sich keine relevante Verbesserung der Blutdruckwerte.</p> <p>Vor diesem Hintergrund bestehen Zweifel, inwieweit die in der Studie durchgeführte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes (Stadium 3 und 4) dem aktuellen Therapiestandard entspricht. Unter</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studie FIDELIO-DKD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch wegen UE: Finerenon-Arm 197/2617 (7,5 %) vs. Placebo-Arm 157/2610 (6,0 %); RR 1,25; p = 0,030 • Hyperkaliämie: Finerenon-Arm 40/2617 (1,5 %) vs. Placebo-Arm 12/2610 (0,5 %); RR 3,32; p < 0,001 <p>Es zeigten sich somit in beiden Studien statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche im Finerenon-Arm und drei- bis zehnfach so viele Fälle von Hyperkaliämie.</p>	<p>genauer Abwägung der mit Unsicherheiten behafteten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus resultierenden Einschränkung der Aussagekraft können die Studienergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die ZVT in den eingereichten Studien nicht umgesetzt wurde. Somit liegen keine geeigneten Daten vor. Aus diesem Grund ist ein Zusatznutzen für Finerenon in der vorliegenden Indikation nicht belegt.</p> <p>Unabhängig davon, waren die beobachteten Effekte für Finerenon schwach. Die Gefahr der Hyperkaliämie als Nebenwirkung war dagegen deutlich erhöht. Aussagekräftige Studien müssten unter Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor stattfinden und eine längere Beobachtungszeit zeigen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für Finerenon zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit CKD (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Bayer AG: Fachinformation "Kerendia® 10 mg/20 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2023.
2. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al.: Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 2019; 50: 333-344.
3. 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: 345-356.
4. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al.: Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 474-484.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G: KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022; 102: S1-S127.

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.06.2023
Stellungnahme zu	Finerenon/Kerendia® (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) IQWiG-Berichte – Nr. 1567 Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A23-15 Version 1.0 Stand: 26.05.2023
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2023 eine Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Finerenon (Kerendia®) von der Bayer Vital GmbH veröffentlicht. Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dazu Stellung nehmen.</p> <p>Finerenon ist zugelassen für die Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen [1]. Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Finerenon zum Anwendungsgebiet der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie.</p> <p>AstraZeneca ist mit Produkten im Bereich der chronischen Nierenerkrankung und des Typ-2-Diabetes in Deutschland vertreten, weshalb AstraZeneca direkt von der veröffentlichten Nutzenbewertung betroffen ist. Im Folgenden wird auf den Entwurf der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gem. §35a Abs. 3 S.4 SGB V für Finerenon im vorliegenden Anwendungsgebiet Stellung genommen [2]. Nach Auffassung von AstraZeneca widerspricht die Benennung von Dapagliflozin als Kombinationstherapie zu Finerenon den gesetzlichen Anforderungen gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anforderungen an die Benennung einer Kombinationstherapie gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V</p> <p>Rechtsgrundlage einer Benennung ist § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V. Die Regelung lautet wie folgt:</p> <p><i>„In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt; bis zum 12. November 2022 bereits gefasste Beschlüsse sind bis zum 1. Mai 2023 entsprechend zu ergänzen.“</i></p> <p>a. Danach unterliegen Arzneimittel, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Finerenon eingesetzt werden, dem Kombinationsabschlag. Eine „Kombinationstherapie“ ist nach ihrem Wortsinn eine Therapie, bei der mehrere Arzneimittel im Rahmen einer Therapie (kombiniert) eingesetzt werden. Kennzeichnend für eine Kombination ist, dass die Reihenfolge, in der Arzneimittel eingesetzt werden können, grundsätzlich unberücksichtigt bleibt. Da der Gesetzgeber in §§ 35a Abs. 3 S. 4, 130e SGB V</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausdrücklich „Kombinationstherapien“ geregelt hat, sind vom Wortlaut der Regelung ausschließlich Arzneimittel umfasst, die gemäß arzneimittelrechtlicher Zulassung ausdrücklich in einer Kombination eingesetzt werden. Maßgebend ist damit, dass das Arzneimittel gem. der in Ziffer 4.1 der Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiete ausdrücklich „in Kombination“ mit einem anderen Arzneimittel eingesetzt wird.</p> <p>§ 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V setzt weiter voraus, dass die Wirkstoffe aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombination eingesetzt werden. Die Zulassung des bewerteten Arzneimittels selbst muss damit die Kombination der Wirkstoffe begründen bzw. selbst veranlassen. Die Zulassungen müssen nach dem Wortlaut des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V den kombinierten Einsatz der Wirkstoffe ausdrücklich vorsehen, da die Kombination ansonsten nicht aufgrund der Zulassung eingesetzt wird. Maßgebend sind insoweit die Vorgaben der Fachinformationen, welche die zulassungsrechtlichen Vorgaben für die Anwendung von Arzneimitteln enthalten. Die Fachinformationen von Finerenon und Dapagliflozin enthalten keine Regelungen oder Empfehlungen zu einem kombinierten Einsatz beider Wirkstoffe. Damit liegen die Voraussetzungen für eine Kombinationsbenennung von Finerenon mit Dapagliflozin gem. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V nicht vor.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b. Es ist auch mit dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 S. 4, 130e SGB V unvereinbar, Finerenon in Kombination mit Dapagliflozin dem Kombinationsabschlag zu unterwerfen. Der Sinn und Zweck ergibt sich vornehmlich aus den Gesetzesmaterialien. Die Regelung zum Kombinationsabschlag war bereits im Kabinettsentwurf des GKV-FinStG enthalten [3].</p> <p>Zur Begründung heißt es dort u. a.:</p> <p><i>„Die Einführung des Kombinationsabschlages auf den Erstattungsbetrag führt abhängig vom Ergebnis der Erstattungsbetragsverhandlung mittelfristig zu Einsparungen von rund 185 Mio. Euro“ (Seite 5 Kabinettsentwurf)</i></p> <p><i>„Dieser Kombinationsabschlag ist zur Sicherstellung der finanziellen Stabilität der GKV erforderlich und fällt zusätzlich zum Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 S. 1 und Abs. 1b an. Denn die Ausgabendynamik im Arzneimittelbereich wird nicht nur durch die hohen Preise einzelner Wirkstoffe bestimmt, sondern auch durch den Einsatz mehrerer Arzneimittel. Dieser additive Einsatz von mehreren Arzneimitteln ist fester Bestandteil der Arzneimitteltherapie, insbesondere im Rahmen der Behandlung von Krebserkrankungen.“ (Seite 48/49 Kabinettsentwurf)</i></p> <p><i>„Während fixe Kombinationen (mehrere Wirkstoffe in einer Arzneimittelpackung) bereits zusammen nach § 35a bewertet werden und dafür nur ein Erstattungsbetrag nach § 130b</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>vereinbart wird, summieren sich die Erstattungsbeträge der einzelnen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in freier Kombination auf, ohne dass hinreichende Evidenz zum Nutzen dieser Arzneimittelkombination des Anteils eines Kombinationspartners am Therapieerfolg regelhaft vorhanden wäre.“ (Seite 49 Kabinettsentwurf)</i></p> <p><i>„Es ist daher zur Gewährleistung der finanziellen Stabilität der GKV erforderlich, dass die Solidargemeinschaft beim Einsatz von freien Kombinationstherapien mit geringeren Gesamtkosten belastet wird, als der Summe der Erstattungsbeträge bei einer Anwendung in der Monotherapie.“ (Seite 49 Kabinettsentwurf)</i></p> <p>Zusammengefasst sollen freie Kombinationen zu geringeren Gesamtkosten führen, da u.a. keine Evidenz zum Nutzen dieser Kombinationen vorliege. Die Begründung ist im Ausgangspunkt kaum nachvollziehbar: der Nutzen eines Arzneimittels ist durch die arzneimittelrechtliche Zulassung belegt (§ 92 Abs. 2 S. 11 SGB V). Da die Kombinationsbenennung gem. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V auf der Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung erfolgt, ist deren Nutzen durch diese Zulassungen ebenfalls belegt.</p> <p>Schließlich zielen die Regelungen zum Kombinationsrabatt auf Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die ein hohes Preisniveau haben. Die Gesetzesbegründung geht davon aus, dass sowohl das bewertete Arzneimittel als auch das potenzielle Kombinationsprodukt ein hohes Preisniveau haben müssen, um</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Kombinationsrabatt zu rechtfertigen. Auch diese Voraussetzungen sind weder bei Finerenon noch bei Dapagliflozin erfüllt, da sich die Jahrestherapiekosten im Bereich von EUR 1.000,00 oder darunter belaufen und damit nicht als hochpreisig einzustufen sind.</p> <p>c. Die Zielsetzung der Regelungen zum Kombinationsabschlag lassen sich darüber hinaus aus gesundheitspolitischen Diskussionen ableiten, die bereits seit mehreren Jahren geführt werden. Diese gesundheitspolitischen Diskussionen werden exemplarisch in der Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes zum GKV-FinStG vom 23. September 2022 zum Ausdruck gebracht [4].</p> <p>Der GVK-Spitzenverband führt unter Verweis auf den DAK AMNOG-Report 2022 aus, dass sich für den Umsatz mit AMNOG-Arzneimitteln, die explizit für einen Einsatz in Kombination zugelassen seien, von 2019 auf 2020 ein Anstieg von 32 % ergeben habe [4]. Der Umsatzanteil der Orphan-Arzneimittel in Kombination sei sogar um mehr als 50 % gestiegen. Der AMNOG-Report der DAK behandelt in dem Abschnitt, auf den GKV-SV in seiner Stellungnahme verweist, die Kombinationstherapien hochpreisiger Arzneimittel. Diese werden als Herausforderung für das Gesundheitssystem beschrieben, weil bei freien Kombinationstherapien häufig keine nutzenadäquate Erstattungsbeträge vereinbart werden könnten. In den Ausführungen des AMNOG-Reports der DAK wird dabei deutlich, dass die Herausforderung insbesondere im Bereich der Onkologie</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesehen werden [5]. Die Gesetzesbegründung greift diesen Ansatz ebenfalls auf, indem sie auf die hohen Preise einzelner Arzneimittel hinweist.</p> <p>Finerenon sowie Dapagliflozin gehören mit Jahrestherapiekosten im Bereich von EUR 1.000,00 oder darunter nicht in die Gruppe der hochpreisigen Kombinationstherapien, welche Adressat der Regelungen zum Kombinationsrabatt sind.</p> <p>Fazit:</p> <p>Zusammenfassend widerspricht nach Auffassung von AstraZeneca die Benennung von Dapagliflozin als Kombinationstherapie zu Finerenon den gesetzlichen Anforderungen gem. § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Europäische Arzneimittelagentur (EMA), *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Kerendia (Finerenon)*. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Finerenon: Chronische Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen*. 2023.
3. Bundesregierung, *Entwurf eines Gesetzes zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz)*. 2022.
4. GKV-Spitzenverband, *Stellungnahme des GKV-Spitzenverbandes vom 23.09.2022*. 2022.
5. Andreas Storm - Vorsitzender des Vorstandes der DAK-Gesundheit, *AMNOG-Report 2022 Orphan Drugs – Erstattungs- und Versorgungsherausforderungen*. 2022.

5.6 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	21.06.2023
Stellungnahme zu	Finerenon – Kerendia® (2023-03-01-D-908)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Finerenon im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2023a).</p> <p>Diese Stellungnahme nimmt Bezug auf die Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet „Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023)</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2-</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin (Handelsname Jardiance®) die Marktzulassung für das neue Anwendungsgebiet der chronischen Niereninsuffizienz beantragt (EMA/H/C/002677/II/0074). Die Erteilung der Zulassung wird in nächster Zeit erwartet (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2023b). Empagliflozin ist bereits zugelassen u. a. zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes (Europäische Arzneimittel-Agentur, 2020). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Finerenon.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, welche die Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben haben. Um die Möglich-</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2020). Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abgerufen 10. März 2021, von <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
- [2]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2023a, Februar 20). Kerendia - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abgerufen 6. Juni 2023, von https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2023b, Juni 19). Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Draft agenda for the meeting on 19-22 June 2023. Abgerufen 21. Juni 2023, von https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-19-22-june-2023_en.pdf
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023, Mai 30). IQWiG Berichte Nr. 1567 - Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abgerufen 6. Juni 2023, von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6440/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Finerenon_D-908.pdf

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.6.2023
Stellungnahme zu	Finerenon (Kerendia)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2023 eine Nutzenbewertung zu Finerenon (Kerendia) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Finerenon ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen. Eines der Verfahren zu dem Arzneimittel bezieht sich auf die Erkrankung im Stadium 3 und 4. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) fest.</p> <p>Das IQWiG stuft in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt ein. Für beide vorgelegten randomisierten Studien (FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) sieht das Institut die Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (im Sinne der optimierten Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und der arteriellen Hypertonie) als nicht umgesetzt an. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen insb. aufgrund der in den Studien gezeigten Vorteile bei der renal bedingten sowie der kardiovaskulär bedingten Morbidität.</p> <p>Das zweite Verfahren bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet im Stadium 1 und 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA auch</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für dieses Anwendungsgebiet eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) fest. Das IQWiG stuft in seiner Bewertung auch hier einen Zusatznutzen als nicht belegt ein. Die Begründung entspricht der o. g. Bewertung zu im Stadien 3 und 4. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen insb. aufgrund der in den Studien gezeigten Vorteile bei der Gesamtmortalität.</p> <p>Als Arzneimittel, das angeblich in einer Kombinationstherapie mit Finerenon eingesetzt werden kann, wurde vom G-BA im Entwurf für beide Verfahren Dapagliflozin (Forxiga) benannt.</p>	
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Am 1. Juni 2023 hat der G-BA nun erstmalig im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden können, veröffentlicht. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weder transparent noch nachvollziehbar ist. In den Entwürfen wird lediglich mit einem Satz auf das Vorgehen eingegangen. Demnach heißt es lediglich, dass der G-BA <i>„die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen [...] gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft“</i> habe. Weiter wird darauf verwiesen, dass die Prüfung <i>„unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel Verfo des G-BA“</i> erfolgte. Hieraus wird somit weder ersichtlich, welche genauen Prüfkriterien der G-BA bei der Interpretation der jeweiligen Fachinformation angewandt hat, noch welche Arzneimittel überhaupt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich. Der G-BA sollte daher sein Vorgehen bereits bei der Veröffentlichung der Entwürfe für die Benennung transparent darlegen, damit es im Stellungnahmeverfahren entsprechend gewürdigt werden kann. Für das aktuelle Stellungnahmeverfahren kann nur auf die wenigen, allgemeinen Hinweise des G-BA Bezug genommen werden, die seine Praxis andeuten.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zentral ist, dass die vom G-BA in den Entwürfen vom 1. Juni 2023 erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als gesetzeswidrig einzustufen ist. Auf der Grundlage der bisherigen Entwurfs-Kombinationsbenennungen kann der Eindruck gewonnen werden, dass der G-BA eine Kombinationsbenennung bereits dann für zulässig erachtet, wenn die jeweiligen Zulassungen der einzelnen Arzneimittel eine Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben. Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: <i>„In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“</i> Demnach muss eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Die sich andeutende Praxis des G-BA widerspricht damit der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei dem es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die begleitenden rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die pharmazeutischen Unternehmen die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). So ist z.B. bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre eine Studie zum Zusatznutzen einer 7-fach-Kombination unter Verwendung von zwei Fixkombinationen eine Studie medizinisch unplausibel und damit nicht durchführbar. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die von G-BA benannten Kombinationen somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Entscheidender ist jedoch, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>§ 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Dem entspricht auch die Bewertungspraxis seit Anbeginn der AMNOG-Nutzenbewertung im Jahr 2011, wonach eine Kombinationstherapie für die AMNOG-Nutzenbewertung immer gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung positiv erlaubt sein muss. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Schließlich ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der kurzen Erläuterung in den veröffentlichten Entwürfen deutlich. Demnach sei mit der Benennung <i>„keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch abwegigen und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So werden z.B. für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin folgende Arzneimittel als angebliche Kombinationstherapie bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre aufgeführt: Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya) oder Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy). Dabei ist unklar, ob der G-BA damit neben einer 7-fachen Therapie auch die angebliche Möglichkeit einer Mehrfachkombination aus einer 10-fach-Therapie also z.B. aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid + Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid angedeutet. In jedem Fall würden die getroffenen Feststellungen zur angeblich möglichen Therapie therapienaiver Kinder mit solchen Kombinationen eindeutig</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen. Vergleichbare Einwände gelten auch für die anderen Benennungen vom 1. Juni 2023 wie z.B. von Dapagliflozin und Empagliflozin (beide aus der Wirkstoffklasse der SGLT 2-Hemmer) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %, Emicizumab und Faktor VIII-Präparaten zur Routineprophylaxe bei moderater Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper sowie Finerenon und Dapagliflozin zur Behandlung chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen unnötig die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse insgesamt in Frage.</p> <p>Abschließend ist somit darauf hinzuweisen, dass das neue Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V intransparent und rechtlich unzulässig ist und zugleich regelhaft gegen den Stand der medizinischen Erkenntnisse verstößt. Der G-BA sollte sein Vorgehen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

Nicht zutreffend

5.8 Stellungnahme der Fachgesellschaften DGfN mit DGIM, DDG und DGK

Datum	20. Juni 2023
Stellungnahme zu	Finerenon
Stellungnahme von	Fachgesellschaften DGfN mit DGIM, DDG und DGK

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGfN in Kooperation mit DGIM, DDG und DGK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine ausführliche Stellungnahme zur nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit ein Nichteinverständnis der IQWiG Beurteilung ist im Anhang aufgeführt	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGfN mit DGIM, DDG und DGK

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Abschnitt „Zusammenfassende Schlussfolgerung“</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Es wird gebeten auf die in der „Zusammenfassenden Schlussfolgerung“ dargelegten Argumente einzugehen.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Eine ausführliche Bewertung der umfangreichen Daten unter der Betrachtung des Fehlens einer Vergleichstherapie sollte vorgenommen werden.</i></p>	
	<p>Anmerkung: siehe Anhang</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

File im Anhang:

Einleitung und „Medizinischer Standard“

In der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch das IQWiG wurden keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung identifiziert. Das IQWiG kam zu dem Schluss, daß die vom pU eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD mit über 13.000 Patienten und positiven primären Endpunkten, nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Behandlung der CKD sowie der Hypertonie nicht einer optimierten Standardtherapie entsprach. Die Diagnosekriterien der untersuchten Kohorten wurden als grundsätzlich sachgerecht empfunden.

Nach Einschätzung der Fachautoren entsprach die medikamentöse Behandlung während des Studienverlaufs der Studie FIDELIO-DKD (1) durchaus einer guten Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (CKD), auch während des Studienverlaufs der Studie FIGARO-DKD (2) des Diabetes mellitus Typ 2, insgesamt auch unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und der häufigsten Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie). Dazu wird im folgenden Text Stellung genommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

SGLT2-Hemmer

In der Einschätzung der Behandlung, sowohl der CKD, des Diabetes mellitus Typ 2, wie auch eventueller Komorbiditäten, sollte eine nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende, patientenindividuelle Therapie durchgeführt werden. Zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der CKD-Progression soll Patientinnen und Patienten mit CKD und Diabetes mellitus Typ 2 eine Behandlung mit einem Natrium/GlukoseCotransporter-2-Inhibitor (SGLT2-Inhibitor), z. B. Dapagliflozin, angeboten werden.

Alle Patienten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD waren mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Systems (RASi) vorbehandelt. Ein SGLT2-Hemmer konnte den Teilnehmern beider Studien während des weitaus größten Teils der Dauer beider Studien nicht als Standardtherapie angeboten werden. Die Rekrutierung beider Studien begannen im September 2015. Zu diesem Zeitpunkt waren SGLT2-Inhibitoren keine Standardtherapie des Typ 2 Diabetes oder der CKD. Die erste Studie mit überraschend positiven Ergebnissen für Herz und Nieren war EMPA-REG OUTCOME, die Ende 2015 veröffentlicht wurde. Bis SGLT2-Hemmer eine Indikation bekamen für Typ 2 Diabetes und CKD bzw in dieser Indikation in Leitlinien aufgenommen wurden dauerte es noch bis 2020. Den Autoren (on file bei C. Wanner in Würzburg als teilnehmendes Studienzentrum) liegen die 25 Study Newsletter der beiden Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, aus denen hervorgeht, dass bereits Ende des Jahres 2015 1000 Patienten randomisiert waren.

Die Zulassungen für einzelne SGLT2-Inhibitoren erfolgten mit Latenzzeit zur Publikation, gemäß den primären Endpunkten der Studien, den Charakteristika der in Studien untersuchten Probanden und entsprechend der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Die vom IQWiG geforderte CKD Therapie, mit z.B. Dapagliflozin (3), war erst nach

Beendigung der FIDELIO-CKD und FIGARO-CKD Studien (3. März 2020) zulassungsgerecht z.B. in Deutschland im Herbst 2020 in der Indikation CKD zu verschreiben. Die Forderung diese zweckmäßige Begleittherapie für die CKD vorher umzusetzen wäre entweder als off-label Therapie angesehen worden oder es gab einfach noch nicht die Studienergebnisse, die in 2023 SGLT2-Hemmer zur Standardtherapie der CKD bei Diabetes Typ 2 machten. Es muss auch berücksichtigt werden, dass die FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD Studien global, d.h. multinational rekrutierten. In vielen Ländern der Welt waren zu diesem Zeitpunkt und sind bis heute noch keine SGLT2-Inhibitoren verfügbar, sind nicht rezeptierbar oder werden nicht erstattet.

Aufgrund der Zulassungshistorie der SGLT2-Inhibitoren, unter Berücksichtigung der Indikationen, der eGFR und der Verfügbarkeit erscheint die in der FIDELITY (FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) Studie bezifferte Gesamtzahl der mit SGLT2-Inhibitor behandelten Studienteilnehmern mit 877 Probanden die Indikation zur Therapie einer vorliegenden kardiovaskulären Morbidität abzubilden (4 % bis 6 % SGLT2 Hemmer zu Baseline, zusätzlich 6 % bis 13 % neu begonnene Therapien im Studienverlauf). Für die Indikation der Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung gab es zum Beispiel in Deutschland eine erste Zulassung. Die Zahlen könnten auch das Bemühen der Studienärzte unterstreichen eine der medizinischen Erkenntnis entsprechenden Therapie unter den angeführten Limitationen anzubieten.

Behandlung der arteriellen Hypertonie

Seit mehr als 20 Jahren, zumindest seit den Publikationen der RENAAL und IDNT Studien (RCTs mit den Interventionen Losartan und Irbesartan; 4, 5) liegt der Hauptfokus der Nephrologen in der Progressionsverzögerung der Nierenerkrankung mit Hilfe einer suffizienten Blutdruckeinstellung unter Einbezug eines RASi. Auch anderen Fachgruppen orientieren hin zu einer intensiven Kontrolle des Blutdruckes bei Patienten mit Diabetes Typ 2 und CKD. Häufig muss eine antihypertensive 3-fach oder 4-fach Kombination eingesetzt werden. Mit diesen Bemühungen wurde in der Behandlung der Hypertonie in den letzten 20 Jahren viel erreicht. Zum Beispiel war der mittlere Blutdruck in 2 klassischen Studien zu TDiabetes Typ 2 mit CKD vor 20 Jahren mit IDNT im Mittel systolisch bei 159 ± 19 mmHg und in RENAAL bei 152 ± 19 mmHg. Diese Mittelwerte bei Studienbeginn waren in FIDELIO-DKD bei systolisch 138 ± 14 mmHg und FIGARO-DKD bei 135 ± 14 mmHg. Die Kritik an Teilpopulationen (25%) mit systolischen Blutdruckwerten > 144 bzw. > 146 mmHg wird dem ärztlichen Wirken nicht gerecht. Das Bemühen um einen Blutdruck, der sich an leitliniengerechten Zielwerten orientiert ist in RCTs intensiver als in Real World Registerdaten gezeigt wurde. Auch in speziellen RCTs, die unterschiedliche Zielwerte des Blutdruckes verglichen, wurden die Zielwerte nur bei etwa 50% der Teilnehmer erreicht (zB SPRINT und ACCORD Studien). Wegen Problemen mit z.B. Nebenwirkungen oder verminderter Compliance von medizinischem Personal oder Patienten ist ein Erreichen von Zielwerten des Blutdruckes bei allen Patienten unrealistisch bzw entspricht nicht der klinischen Realität.

Während der Laufzeit standen die Studien in enger Überwachung der FDA und EMA mit Empfehlungen zur Begleittherapie. Es mussten zum Beispiel Vorgaben zur antihypertensiven Therapie berücksichtigt werden, wie z.B. der Ersatz von Valsartan nach einem Rückruf wegen Verunreinigung im Jahr 2018, ein Vorgang, der viele Patienten verunsicherte. Das Ausschlusskriterium, steroidale Aldosteronantagonisten Eplerenon und Spironolacton, kann nicht kritisiert werden, da das Wirkprinzip im Behandlungspfad der nsMRAs liegt. Außerdem

haben die steroidalen Aldosteronantagonisten Eplerenon und Spironolacton ein hohes Risiko für Hyperkaliämie und sind daher bei CKD kontraindiziert bzw. werden nicht eingesetzt.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Zu der FIGARO-DKD Studie wird angemerkt dass nach der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie 2021 (NVL 2021) Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung ein SGLT2-Inhibitor oder ein Glukagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonist angeboten werden sollte (6). Zu den SGLT2-Inhibitoren wurde bereits oben Stellung genommen.

Zum Zeitpunkt der Studienplanung der beiden Studien FIGARO-CKD und FIDELIO-DKD lagen Ergebnisse von vaskulären Endpunktstudien mit SGLT2-Inhibitoren oder mit GLP-1-Rezeptoragonisten noch nicht vor. Die zum Studienzeitpunkt gültigen Empfehlungen des Behandlungsstandards für einen Typ-2-Diabetesorientierten sich international an den gemeinsamen Empfehlungen der Amerikanischen- und der Europäischen Diabetesgesellschaften (ADA und EASD) (7). In diesen Empfehlungen waren SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten als Zweitlinientherapie nach Metformin zwar schon empfohlen, aufgrund der damals fehlenden Evidenz erfolgte jedoch keine prioritäre explizite Empfehlung des Einsatzes dieser beiden Substanzklassen für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer oder kardioresnaler Erkrankung. Erst in der nachfolgenden Auflage der Empfehlungen im Jahr 2018 wurden in Kenntnis der ersten Outcome-Studien für SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten die Empfehlungen bezüglich der Diabetestherapie dahingehend angepasst, dass Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und gesicherter kardiovaskulärer- oder kardioresnaler Begleiterkrankung eine dieser beiden Substanzen als Zweitlinientherapie erhalten sollen; vorzugsweise GLP-1-Rezeptoragonisten bei kardiovaskulärer Erkrankung, SGLT2-Inhibitoren bei chronischer Nierenerkrankung (8-10). In den Folgejahren bis jetzt wurden weitere kardiovaskuläre Sicherheitsstudien zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten bei Diabetes mellitus Typ 2 publiziert, die für die SGLT2-Inhibitoren Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin jeweils einen Vorteil für den primären vaskulären Endpunkt im Vergleich zu antidiabetischer Standardtherapie zeigten, Hiervon ist lediglich Ertugliflozin ausgenommen, das keine Überlegenheit für den primären Endpunkt gegenüber Standardtherapie zeigen konnte, sondern lediglich Nichtunterlegenheit (11,12). Bei den GLP-1-Rezeptoragonisten fand sich für den kardiovaskulären primären Endpunkt jeweils ein Vorteil gegenüber Standardtherapie bei den Substanzen Albiglutid (derzeit nicht erhältlich), Dulaglutid, Efpeglenatid (derzeit nicht zugelassen), Liraglutid und Semaglutid (13). In den aktuellsten Empfehlungen der ADA und EASD (2023) sind diese Studiendaten berücksichtigt und die nicht-glykämische Therapie der Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2 ist zudem entsprechend der vaskulären Risikosituation individualisierter spezifiziert (15). Bezüglich des Einsatzes von GLP-1-Rezeptoragonisten in den Studienpopulationen von FIGARO-CKD und FIDELIO-DKD ist daher anzumerken, dass dieser entsprechend der zum Studienzeitpunkt (2013-2020) verfügbaren Evidenzlage erfolgte. Die Entwicklung des "medizinischen Standards" zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 hat sich also in der Zeit von der Planung und Durchführung der beiden Studien so schnell entwickelt, dass heutige aktuelle Anforderungen an "Standardtherapie" zum Zeitpunkt der Studienplanung und der Rekrutierung nicht realisierbar waren.

Aus Sicht der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ist es einerseits nachvollziehbar, dass das IQWiG in seiner frühen Nutzenbewertung zu Finerenon jetzt die Umsetzung der aktuellen Leitlinien für Wahl der antidiabetischen Standardtherapie fordert, zum anderen ist es unbefriedigend, dass aufgrund der derzeitig festgelegten Bewertungsmethodik des IQWiG nicht zusätzliche Analysemethoden herangezogen werden, um doch einer Nutzenbewertung in einigen Aspekten und Subgruppen näherzukommen. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten in den Studien FIGARO-CKD und FIDELIO-DKD war nicht signifikant geringer als in der derzeitigen Versorgungsrealität und entspricht daher durchaus der jetzigen praktisch ausgeübten Standardversorgung. Die DDG stimmt mit dem IQWiG überein, dass Subgruppenanalysen der Studien FIGARO-CKD und FIDELIO-DKD grundsätzlich nur die Fragestellung zu Finerenon als Zusatztherapie (Finerenon plus SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten vs. SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten) adressieren und nicht den Vergleich zwischen Finerenon und SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten. Die Fragestellung zu Finerenon als Zusatztherapie zu GLP-1-Rezeptoragonisten bei Diabetes mellitus Typ 2 bei chronischer Nierenerkrankungen wurde jedoch kürzlich in einer gepoolten Analyse der Daten der beiden Studien FIGARO-CKD und FIDELIO-DKD veröffentlicht (15). Diese Daten zeigen, dass die günstigen kardio-renalen Effekte von Finerenon auf zusammengesetzte kardiovaskuläre und kardio-renale Surrogatendpunkte unabhängig vom Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten über den Behandlungszeitraum sichtbar sind (15).

Studien und Endpunkte

Aufgrund laut IQWiG fehlenden geeigneten Daten zur Standardtherapie der behandelten > 13.000 Patienten wurden die Nutzenbewertung als negativ (kein Zusatznutzen) beschieden. Die primären Endpunkte wurden in dem IQWiG Bericht nicht bewertet und deshalb wird hier nicht darauf eingegangen.

FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind die ersten Outcomestudien, die mit der Klasse der nichtsteroidalen Mineralocorticoidrezeptorantagonisten (nsMRA) durchgeführt wurden. Für die Behandlung der CKD bei Diabetes Mellitus Typ 2 mit Risiko für ein Nierenversagen stellt die Therapie mit dem nsMRA Finerenon eine 3. Säule (neben RASi und SGLT2i) dar (6). Es besteht Konsensus mit der American Diabetes Association (7). Die Therapie wird von der KDIGO (Kidney Disease: Improving global Outcomes) Leitlinien im Diabetes Management als multimodaler Therapieansatz vorgeschlagen. Die KDIGO Leitlinie sagt „Wir schlagen einen nichtsteroidalen MRA vor, mit gesichertem Nieren- und kardiovaskulärem Vorteil für Patienten mit T2D, einer eGFR ≥ 25 ml/min/1,73m², normaler Serum Kalium Konzentration, und mit Albuminurie trotz tolerierter maximaler Dosis eines RAS Inhibitors„. Diese Empfehlung wurde mit einer Gewichtung A für höchste Evidenz ausgestattet und eine Empfehlung für die Gewichtung mit einer Ebene 2 gegeben. Letztere war dem ersten Bericht über nsMRA geschuldet und weitere Studien sollten keine Hürden auferlegt werden. In einer präspezifizierten Analyse wurde in einem Ansatz beide Studiendatensätze gepoolt und ausgewertet. Dieser Ansatz wird mit dem Studiensynonym FIDELITY bezeichnet. Zu erwähnen ist, dass die FIDELITY Cohorte eine Subgruppe von 877 Patienten beinhaltete die mit SGLT2 Hemmer und Finerenon behandelt wurden. Diese Gruppen Patienten wurden vom IQWiG nicht in Betracht gezogen

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Aufgrund der Einschätzung einer nicht zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die umfangreichen Datensätze der FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD Studien einer organprotektiven Therapie mit Finerenon, einem neuartigen Therapieprinzip, nicht beurteilt. Der Forderung nach einer Begleittherapie mit einem Gliflozin, z.B. Dapagliflozin, konnte in den o.a. beiden Studien nachvollziehbar nicht oder nur sehr eingeschränkt nachgekommen werden, da für diese Medikamentenklasse keine Zulassungen während des Verlaufs beider Studien vorlagen.

In der Meinung der Autoren folgt das IQWiG aufgestellten Pfaden und Prozessen in der Evaluierung und Beurteilung und wird mit diesem Ansatz einem sich schnell entwickelnden Therapiegebiet nicht gerecht. Es erscheinen somit apparente Fehler in der Beurteilung vorzuliegen, die nicht logisch sind, aber nicht direkt eine Fehleinschätzung, aufgrund der Standard operating procedures des IQWiG, bedeuten. Basierend auf einer Vielzahl von Optionen kommen heute zunehmend Aspekte der Individualisierung der Behandlung hinzu. Diese werden mit den Prioritäten des Patienten und den zu Grunde liegende Co-Morbiditäten abgestimmt. Die Versorgung ändert sich. Viele Patienten werden mit Polypharmazie behandelt, die nicht mit den Wünschen eines Individuums im Einklang stehen, und auch finanziell in vielen Ländern nicht bewältigt werden können. Eine Leitliniengerechte Aufsättigung mit protektiven Medikamenten gelingt nicht immer, folgt zunehmend einer individualisierten Auswahl, und damit Priorisierung oder personalisierten Medizin. Darüber hinaus sprechen wir immer mehr von Adhärenz bei Polypharmazie. In sehr kurzer Zeit versuchen sich organprotektive Therapien (RASi, SGLT2, nsMRA, GLP1-RA) mit solider Evidenz zu etablieren. Dies benötigt Zeit. Es ist jetzt eine Aufgabe und Herausforderung eine Lösung für eine ausgewogene und gerechte Beurteilung im Zulassungsprozess zu finden. Studien mit 13,000 Patienten können nicht alle 5 Jahre auf der Grundlage einer neuen Standardtherapie neu erstellt werden und dürfen nicht ignoriert werden. Auf der anderen Seite wollen wir und benötigen wir Studien.

Die Forderung nach einer Blutdruckeinstellung, wie Leitlinien sie vorgeben, für 100% der Studienprobanden geht an der Realität des medizinischen Wirkens vorbei. Eine bessere Diabetestherapie, das vorherrschende Streben des Diabetologen im glukozentrischen Weltbild, ist ein Bemühen das wie die Blutdruckeinstellung eine lange Historie hat. Unter den Gesichtspunkten der ‚Fehleinschätzung‘ der Nutzenbewertung und damit einer bisher ausgebliebenen Bewertung der Studiendaten sollte man sich jetzt einer Bewertung der Studiendaten nicht verschließen.

Literaturverzeichnis

1. 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: 2219-2229 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: 2252-2263
2. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2001;345:851-860
4. Brenner BM, Cooper ME, deZeeuw D et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001;345:861-869 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung. 2. Auflage. Version 1. www.leitlinien.de/diabetes. 2021. doi:10.6101/AZQ/000475
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58: 429-42. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41: 2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019; 393(10166): 31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
10. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1425-1435. doi: 10.1056/NEJMoa2004967
11. Lee MMY, Kristensen SL, Gerstein HC et al. Cardiovascular and mortality outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis with the FREEDOM cardiovascular outcomes trial. *Diabetes Metab Syndr* 2022; 16: 102382. doi:10.1016/j.dsx.2021.102382
12. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the

European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022; 65: 1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2

13. Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al. Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25: 407-416. doi: 10.1111/dom.14883

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2022; Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5S): S1-S127.

15. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45:3075–3090

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Finerenon

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juli 2023

von 12:00 Uhr bis 13:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Dr. Stäbler

Herr Dr. Kuklan

Frau Dr. Irrgang

Frau Dr. von der Osten

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)**:

Herr Prof. Dr. Wanner

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Mann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Zieschang

Herr PD Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Waldeck

Frau Brunschier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Schildbach

Frau Wienholt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Kuckelsberg

Frau Dr. Hotzy

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag. Wir fahren in den Anhörungen mit Finerenon fort. Es handelt sich um zwei Dossiers, zum einen das Dossier 908 – das sind die Stadien 3 und 4 – und zum anderen das Dossier 909. Hier ist die Zulassung danach erfolgt. Das sind die Stadien 1 und 2. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die beiden Dossierbewertungen des IQWiG vom 26. und 30. Mai 2023.

Stellungnahmen haben wir erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Bayer Vital GmbH, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin sowie von der AkdÄ – hier nur zum Dossier 908 –, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bayer Vital müssten anwesend sein Frau Dr. Stäbler, Herr Dr. Kuklan, Frau Dr. Irrgang und Frau Dr. von der Osten, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Dr. Wanner, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Mann, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Marx, für den BPI Herr Dr. Wilken, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Zieschang und Herr PD Dr. Paulides, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Waldeck und Frau Brunschier, für AstraZeneca Frau Schildbach und Frau Wienholt, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Kuckelsberg und Frau Dr. Hotzy und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zu den beiden Dossiers einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Bayer? – Frau Stäbler, bitte.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Herzlichen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, in der heutigen Anhörung mit Ihnen über unser Produkt Finerenon zu sprechen. Bevor wir in die Inhalte einsteigen, möchte ich gern meinem Team die Möglichkeit geben, sich vorzustellen, sofern das für Sie, lieber Herr Professor Hecken, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital): Ich darf anfangen. Mein Name ist Dr. Uschi von der Osten. Ich bin vonseiten der Medizin für das Nutzendossier zuständig.

Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital): Schönen guten Morgen. Dr. Valeska Irrgang, ich bin ebenfalls Medizinerin bei Bayer Vital. Ich bin heute primär für Fragen zur Studiendurchführung verantwortlich, da ich die Phase-III-Studien zu Finerenon in Deutschland mit geleitet habe.

Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital): Guten Tag. Dr. Jonas Kuklan. Ich bin aus dem Market Access-Bereich für das Dossier zuständig.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Mein Name ist Dr. Carolin Stäbler, ebenfalls aus dem Bereich Market Access, wo ich den Teil der Nutzenbewertung insgesamt verantworte.

Nun zu unserem Produkt: Mit Finerenon steht eine wichtige Therapieoption für ein besonders vulnerables Patientenkollektiv mit chronischer Nierenerkrankung zur Verfügung. Gemäß Zulassung wird Finerenon bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, kurz CKD, in den Stadien 1 bis 4 in Verbindung mit Typ-2-Diabetes mellitus und Albuminurie angewendet. Diese

Patientengruppe hat ein besonders hohes Risiko für renale und kardiovaskuläre Komplikationen.

Was ist das Besondere an Finerenon? Im Unterschied zu anderen Wirkstoffen adressiert Finerenon speziell Entzündungsprozesse in der Niere und wirkt strukturellen Veränderungen im Organ nachhaltig entgegen. Durch diesen neuartigen und spezifischen Wirkansatz nimmt Finerenon einen besonderen Stellenwert für multimorbide Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ein, die trotz der bestehenden Therapiemöglichkeiten weiter ein Fortschreiten ihrer Erkrankung erfahren.

Nun zu unseren Studien: Die für die Nutzenbewertung relevante Evidenz beruht auf den zwei sehr großen, randomisierten, kontrollierten Studien FIDELIO und FIGARO, die sich gegenseitig ergänzen und klar die Wirksamkeit und sehr gute Verträglichkeit von Finerenon belegen. Mit mehr als 13.000 Patienten handelt es sich um das bisher größte klinische Phase-III-Studienprogramm in dieser Indikation. Aufgrund der vorliegenden Studiendaten wurde Finerenon mit dem höchsten Evidenzgrad A in die internationalen Leitlinienempfehlungen der relevanten Fachgesellschaften aufgenommen.

Die gepoolten Daten beider Studien wurden gemäß der Vorgabe des G-BA getrennt nach Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in den frühen Stadien 1 und 2 bzw. späten Stadien 3 und 4 ausgewertet. Der G-BA hat hier die optimierte Standardtherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In den Studien FIDELIO und FIGARO sehen wir diese als adäquat umgesetzt an.

Seit dem Studienstart 2015 gab es vielfache Entwicklungen bezüglich der Leitlinienempfehlungen, die sich in der Behandlungspraxis der Studienärzte widerspiegeln und unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation zu einer kontinuierlichen Optimierung der Therapie beitragen.

Was leistet Finerenon für die Betroffenen? Gerne möchte ich hier die drei wichtigsten Aspekte anführen. Erstens: Finerenon rettet Leben. In unseren Studien zeigt Finerenon für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eine bedeutsame Verlängerung der Lebensdauer durch die Reduktion der Gesamtsterblichkeit.

Zweitens: Finerenon reduziert signifikant schwerwiegende renale und kardiovaskuläre Komplikationen für alle Patienten. Neben der Lebensverlängerung stellt gerade die Vermeidung genau dieser Komplikationen das relevanteste Therapieziel in dieser Indikation dar; denn die meisten Beeinträchtigungen für die Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ergeben sich aus renalen und kardiovaskulären Komplikationen. Sehr häufig gehen diese beispielsweise mit strapaziösen Krankenhausaufenthalten für die Betroffenen einher.

Der positive Behandlungseffekt von Finerenon zeigt sich unter anderem in einer deutlichen Verzögerung der renalen Krankheitsprogression, sodass unter Finerenon weniger Patienten ein terminales Nierenversagen erleiden und damit auch seltener eine Dialysebehandlung bzw. eine Organtransplantation benötigen. Besonders eine Dialysebehandlung ist mit einer großen körperlichen Belastung verbunden und engt die Patienten in ihrem Alltag deutlich ein. Aber auch die bleibenden Lebensstilanpassungen nach einer Transplantation können Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in ihrem Alltag massiv beeinträchtigen.

Außerdem wird deutlich, dass Finerenon-Patienten signifikant seltener schwere Probleme infolge einer Herzinsuffizienz erfahren. Das heißt konkret, dass sie seltener aufgrund einer Herzinsuffizienz versterben oder ins Krankenhaus müssen. Gerade eine akute Hospitalisierung ist mit großer Angst und Ungewissheit verbunden und kann auch nach einer angemessenen Therapie zu bleibenden körperlichen und psychischen Einschränkungen für die Patienten führen.

Nun zum dritten Punkt: Die genannte Verlängerung der Lebensdauer sowie die Abschwächung schwerwiegender Komplikationen gehen dabei unter der Therapie mit Finerenon mit einer sehr guten Verträglichkeit einher.

Zusammenfassend möchten wir festhalten, dass mit Blick auf das multimorbide, vulnerable Patientenkollektiv in der hier vorliegenden Indikation der chronischen Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes mellitus mit Albuminurie die erwähnten Vorteile im Bereich Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Finerenon begründen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Stäbler, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker: Ist hier der richtige Vergleich angestellt worden? Das IQWiG hat das vornehm adressiert. Mich interessiert: Welche Rolle nehmen derzeit die SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern bei der Behandlung der CKD mit Diabetes mellitus Typ 2 ein? Gibt es möglicherweise Unterschiede bei der Therapieentscheidung zwischen den Stufen 1 und 2 bzw. 3 und 4? – Das ist der erste Teil der Frage.

Der zweite, mit dem sich das IQWiG auch auseinandergesetzt hat, ist die Frage: Wie beurteilen Sie den mittleren systolischen Blutdruck von 137 mmHg in den Studien FIDELIO und FIGARO im Vergleich zu Ihren Erfahrungswerten aus der Praxis? Handelt es sich hierbei um ein typisches Patientenkollektiv oder muss man daran ein Fragezeichen machen?

Der erste Teil ist zunächst: Wie müssen wir heute die SGLT2 in der Versorgungspraxis sehen? Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe als erste Wortmeldung Herrn Wanner. Bitte schön, Herr Professor Wanner.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Ich kann als Nephrologe etwas dazu sagen, da ich 2016 die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME-Studie mit Empagliflozin im *New England Journal of Medicine* publiziert habe. Damals, 2016, sagten die Nephrologen, das ist kein Medikament für uns, weil wir die Patienten nach der nationalen Versorgungsleitlinie und der DGAMS bei einer eGFR unter 30 sehen. Es war nicht zugelassen.

Dann wurde das Gebiet schnell entwickelt, 2019 Canagliflozin mit CREDENCE, 2020 Dapagliflozin und 2023 Empagliflozin. Die Zulassung zur Behandlung mit Dapagliflozin für CKD war erstmals im Oktober 2021 an AstraZeneca gegangen, sodass für CKD und eine eGFR bis herunter auf 25 Milliliter Dapagliflozin eingesetzt werden sollte. Das wird von Nephrologen umgesetzt. Die Behandlung ist wertvoll und wird geschätzt. Derzeit sollten alle Nierenkranken mit und ohne Typ 2-Diabetes ab 2021 Dapagliflozin erhalten. Die Zulassung für Empagliflozin wird in den nächsten vier bis sechs Wochen erwartet. Das positive Gutachten ist schon da. Es ist eine wertvolle Therapie und wichtig für Nierenkranke. Aber FIDELIO und FIGARO waren zum Zeitpunkt der Zulassung bereits vorüber, also konnte das nicht eingesetzt werden.

Vielleicht noch ein kurzer Satz zu den Stadien: Stadium 3 und 4 sind CKD-Patienten fortgeschrittener Stadien. Stadien 1 und 2 sind CKD-Kranke nur mit Albuminurie. Zu diesem Zeitpunkt konnte Empagliflozin ab 2016/2017 für kardiovaskuläre Erkrankungen als Praxisbesonderheit in Deutschland eingesetzt werden. Das wäre die Möglichkeit gewesen, das bei FIDELIO-Patienten in den frühen Stadien, falls eine kardiovaskuläre Erkrankung vorgelegen hat, einzusetzen. Ich sehe in FIDELITY 808 Patienten auf einem SGLT2-Hemmer vor Einsatz eines Finerenon, sodass das wahrscheinlich die Zulassungssituation widerspiegelt. – Das ist mein Beitrag zu SGLT2. Für den Bluthochdruck haben wir mit Professor Mann einen Spezialisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mann, können Sie zu dem 137 mmHg etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Mann (DGIM): Wenn man sich die Studien der letzten Jahrzehnte bei Patienten, mit denen wir es bei FIDELIO und FIGARO zu tun haben, anschaut, dann ist der Blutdruck mit der Zeit in solchen Kollektiven immer weiter heruntergegangen und mit 137 mmHg wirklich auf einem sehr guten Niveau, um es aus klinischer Sicht einmal so zu sagen. Vor 20 Jahren lagen wir bei entsprechenden Patientengruppen eher 20 mmHg höher, also eher im Bereich

von 150 bis 160 mmHg mittlerer Blutdruck bei Einschluss in die Studie, sodass das die klinische Realität widerspiegelt.

Das heißt, wenn ich umgekehrt sagen würde, ich nehme in solche Studien nur Leute hinein, die systolisch ausgangs einen Blutdruck von 130 mmHg oder tiefer haben, dann würde mir sofort von den Kollegen, die die Patienten in der Praxis behandeln, vorgeworfen werden, dass das Patienten sind, die wir kaum sehen. Wir brauchen vernünftig behandelte Patienten. Aber was den Blutdruck angeht, muss es auch die Realität darstellen. Es gibt dazu in Deutschland und den USA große Beobachtungsstudien, die zeigen, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit hohem Blutdruck im Zielbereich sind, wenn sie behandelt werden. Dafür gesehen ist ein mittlerer Blutdruck von 137 mmHg eine vernünftige Versorgungssituation der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mann. Gibt es Ergänzungen? – Ich sehe Frau Dr. Irrgang von Bayer zu den SGLT2-Hemmern.

Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital): Zu den SGLT2-Hemmern möchte ich zunächst sagen, dass im Rahmen der Studie über die gesamte Studienlaufzeit für die Behandlung alle Arzneimittel im Bereich der antidiabetischen Therapie komplett freigegeben waren und den Prüfärzten zur Verfügung standen und diese individuell einschätzen und entscheiden konnten, was sie einem Patienten verordnen wollen.

Das Thema, dass die SGLT2-Hemmer in der Zeit viel Veränderung durchlaufen haben, wurde schon adressiert. Man sieht häufig, dass der Versorgungsalltag den Leitlinien nachläuft, sodass die Versorgungsrealität heute so ist – wir haben eine Sekundärdatenanalyse und eine Registeranalyse aus dem DIVE/DPV, einem diabetologischen Register, mit der Stellungnahme eingereicht –, dass ein kleinerer Anteil an Patienten auch heute noch mit SGLT2-Hemmern in der entsprechenden Population behandelt wird, als wir in der Studie abgebildet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Müller-Wieland, dann Herr Dr. Zieschang.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte zu den Vorrednern aus unserer Sicht ergänzen, dass Patienten mit Diabetes mellitus plus Nephropathie, wie hier definiert, über den Nachweis eines Nierenschadens, nämlich der Albuminurie, ein sehr hohes Risikopatientenkollektiv sind, nicht nur für die Niere, auch kardiovaskulär. Ein Ziel ist, die Progression zu klinisch relevanten Endpunkten aufzuhalten. Insofern war vor vielen Jahren die Einführung der RAS-Blockade und selbstverständlich auch der SGLT2-Hemmer ein Segen. Insofern sehen wir im Moment mit diesem neuen Therapieprinzip zumindest seitens der Leitlinien: Bezogen auf Diabetes und Nephropathie ist immer die Empfehlung, nicht statt SGLT2-Hemmer, sondern unabhängig von der Basistherapie als Add-on.

Wenn man berücksichtigt: In den Studien 2015 bis 2018 wurden sie rekrutiert, dann hatten circa 5 Prozent in der Studienpublikation GLP-1 oder SGLT2, was dem damaligen Verschreibungsmodus und der Prävalenz entsprach. Wenn man beide Studien poolt, haben wir in diesem FIDELITY-Programm immerhin Daten über 1.600 Patienten. Wenn man sich diese Subgruppen anschaut, kann man zumindest in allen Analysen zeigen, dass die begleitende Gabe mit oder ohne SGLT2-Hemmer den Effekt nicht modifiziert hat. Das heißt, in diesem indirekten Sinne eher ein additiver Sinn. Dem entsprechen im Moment auch die Leitlinien. Es wird nicht klar formuliert, dass man es nur geben darf, wenn SGLT2 nicht ist. Das ist unser Anliegen.

1.600 Patienten mit Nephropathie – Herr Wanner und Herr Mann können das sicherlich noch weiter ausführen – sind für FIDELITY ein kleiner, aber aus der nephrologischen, diabetologischen Sicht bereits ein großer Datensatz. Er ist größer als viele Studiendaten, die wir in sonstigen Indikationen haben. – Es war mein Anliegen, das zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Müller-Wieland. – Jetzt Herr Dr. Zieschang von der AkdÄ, dann Frau Preukschat vom IQWiG. Bitte schön, Herr Zieschang.

Herr Dr. Zieschang (AkdÄ): Ich wollte auch in die Kerbe hauen. SGLT2-Inhibitoren sind zurzeit Standardtherapie bei nephrologischen Patienten. Ich bin selbst niedergelassener Nephrologe. Es war damals nicht absehbar, aber zurzeit ist es so. Es stellt sich die Frage: Gibt es zur optimalen Standardtherapie einen additiven Effekt von Finerenon? Zu dem, was Herr Mann gesagt hat: Natürlich kann es sein, dass diese Blutdruckwerte die Behandlungsrealität widerspiegeln. Aber gerade Herr Mann hat, glaube ich, Werte von 120 zu 80 für diese Patientengruppen als optimale Standardtherapie gefordert, und verglichen werden soll mit der optimalen Standardtherapie und nicht mit der Behandlungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Zieschang. – Jetzt habe ich Frau Preukschat vom IQWiG, dann Herrn Marx vom GKV-SV und Frau Bickel von der KBV. Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Ich würde auch gern auf die mangelnde Behandlung mit SGLT2-Hemmern eingehen, die wir in unserer Dossierbewertung kritisiert haben. Wir haben verstanden, dass das der Zulassung geschuldet ist. Das heißt, dass damals SGLT2-Hemmer noch nicht in dem Umfang zugelassen waren und eingesetzt wurden, wie das heute der Fall ist. Nichtsdestotrotz haben wir heute aus unserer Sicht die relevante Fragestellung: Hat es einen positiven Effekt für die Patientinnen und Patienten, wenn sie Finerenon zusätzlich zu SGLT2-Hemmern bekommen bzw. gegebenenfalls macht Finerenon Sinn bei Patienten, die SGLT2-Hemmer aus welchen Gründen auch immer nicht vertragen?

Das sind – so habe ich gerade die Kliniker verstanden – aus unserer Sicht die relevanten Fragen, die leider durch die vorgelegten Studien nicht gut beantwortet werden können. Die Subgruppenanalysen wurden schon angesprochen, nach SGLT2-Hemmern zu Baseline, ja oder nein, die es für die Gesamtstudienpopulation gibt. Deshalb wollte ich den pharmazeutischen Hersteller fragen, warum er uns diese Subgruppenanalysen für die Bewertung nicht vorgelegt hat. Für den Gemeinsamen Bundesausschuss ist es wichtig, die Fragestellung 1 und 2 und 3 und 4 getrennt zu betrachten. Das heißt, wir bräuchten diese Subgruppenanalysen für das jeweilige Modul 4 A und 4 B getrennt. Es handelt sich auch um á priori geplante Subgruppenanalysen, die gemäß Dossiervorlage aus unserer Sicht vorzulegen sind und die in anderen HTA-Verfahren intensiv diskutiert wurden. Deshalb noch einmal die Frage; wir haben das auch in der Dossierbewertung kritisiert: Warum haben Sie diese Subgruppenanalysen nicht mit der Stellungnahme vorgelegt?

Zum Blutdruck würde ich gern später noch etwas sagen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Dr. Kuklan.

Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital): Herr Müller-Wieland hat vorhin gesagt, dass hier nicht nur die Fragestellung nach der Kombination mit SGLT2-Inhibitoren relevant ist, sondern dass Finerenon auch unabhängig zum Einsatz kommen kann.

Zu den Subgruppenanalysen: Da ist es so: Das, was im SAP á priori festgelegt wurde, waren die Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation. Die sind veröffentlicht. Die hat Herr Müller-Wieland gerade erwähnt und dargestellt.

Was in der IQWiG-Bewertung nachgefordert wurde – Frau Preukschat hat das gerade erläutert –, sind die Subgruppenanalysen, noch einmal aufgeteilt nach den CKD-Stadien. Diese Subgruppenanalysen lagen uns leider zum Einreichen der Stellungnahme noch nicht vor. Wir haben sie inzwischen bekommen. Das sind zusätzliche Analysen, die wir speziell für diese Nutzenbewertung durchgeführt haben. In diesen Analysen sehen wir das bestätigt, was wir in den Publikationen zur Gesamtpopulation gesehen haben. Es gibt keine signifikante Effektmodifikation durch die Begleitbehandlung, sondern Finerenon ist bei allen Patienten gleich gut wirksam. Wir sehen auch die renale und kardiovaskuläre Wirksamkeit von Finerenon durch diese Subgruppenanalysen bestätigt. – Wir können die Analysen gerne im Nachgang an die Anhörung nachreichen. Sie lagen zur Stellungnahme, wie gesagt, leider noch nicht ausgewertet vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herr Kuklan, bis Freitag müssten die hier sein. – Dann habe ich jetzt Herrn Marx. Den Blutdruck stellen wir zurück, Frau Preukschat. Das machen wir nachher, wenn wir über den Blutdruck sprechen. Jetzt habe ich Herrn Marx, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Marx: Ich muss jetzt zum dritten Mal in die Kerbe der SGLT2-Inhibitoren schlagen, weil ich finde, dass Herr Wanner und Herr Zieschang in der Kombination etwas sehr Relevantes herausgestellt haben. Ich möchte daran erinnern, die EMPA-REG-Studie, die den Mortalitätsvorteil bei Empagliflozin gezeigt hat, ist 2016 veröffentlicht worden. Die Studien hier sind ab 2015 bis 2020/2021 gelaufen. Es gab schon die Möglichkeit, auf die Ergebnisse der EMPA-REG-Studie, die ziemlich schnell ihren Einfluss in die wissenschaftlichen Erkenntnisse gefunden haben, zu reagieren und die Therapie dementsprechend anzupassen.

Ich möchte auch darauf verweisen, dass das in anderen Studien durchaus erfolgt ist. In der OUTCOME-Studie zu Dapagliflozin, der DECLARE-TIMI-Studie, wurde nach Bekanntwerden der EMPA-REG-Studie sogar der primäre Endpunkt geändert, als man festgestellt hat, welchen Vorteil das Empagliflozin bei der Vermeidung von Herzinsuffizienz hat.

Deshalb wollte ich fragen: Wird aus Sicht der Kliniker der ziemlich geringe Anteil an neu beginnender Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren – das waren in der Studie FIDELIO nur 6 bzw. 7 Prozent in beiden Armen – über den Verlauf von 2015 bis 2021 als sachgerecht erachtet, da wir hier auch Diabetiker haben? Ich wollte dazu noch einmal kritisch nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. Als erstes hat sich Herr Müller-Wieland gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Marx, das ist eine vollkommen berechtigte Frage, die ich folgendermaßen beantworten möchte: Erstens: Die Patienten wurden in den Jahren 2015 bis 2018 rekrutiert. Die Publikationen sind später erschienen, aber ich glaube, das ist wichtig bis 2018. Der Anteil der 5, 6 Prozent war klar gegeben. Im Übrigen: Im Verlauf der Studie hat der Anteil von Patienten mit SGLT2-Hemmern zugenommen.

Das Dritte ist: Warum hat man es nicht früher gemacht? Herr Wanner war federführend an der EMPA-REG-OUTCOME-Studie beteiligt. Ich kann aus diabetologischer Sicht nur sagen: Wie wurde EMPA-REG-OUTCOME diskutiert? Natürlich war es zum Zeitpunkt 2018 ein interessanter Punkt. Selbst nach Veröffentlichung der EMPA-REG-OUTCOME-Studie gab es keine Zulassung mit einer CKD mit einer eGFR kleiner 60 ml pro Minute, und es gab nicht ansatzweise eine Indikation für CKD, definiert rein über die Albuminurie. Das Patientenspektrum, das hier prospektiv untersucht wurde, lag nicht - außer der Indikation Diabetes – in dem Anwendungsgebiet von Empagliflozin.

Ich betone noch einmal: Die Zulassung war über 60 ml pro Minute. Insofern kann man das, glaube ich, nicht vergleichen. Umso wichtiger ist es aus meiner Sicht, sich die Subgruppen genau anzuschauen, die bis Freitag, so habe ich das verstanden, nachgeliefert werden, weil zusätzlich zu Baseline – – Wenn es keine Indikation ist, dann ist das ein Additiv. Das Zweite ist: Es gibt Studien, wenn man den Parameter Albuminurie nimmt, dass die Gruppe, die beide Substanzen erhalten hat, also die Zugabe von Finerenon zu SGLT2, die Albuminausscheidung signifikant gesenkt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Müller-Wieland. – Herr Professor Mann, dann Herr Kuklan vom pharmazeutischem Unternehmer dazu. Danach frage ich Herrn Marx, ob die Frage beantwortet ist. Danach Frau Bickel. Herr Professor Mann.

Herr Prof. Dr. Mann (DGIM): Ich wollte Herrn Müller-Wieland dahin gehend ergänzen, dass wir in der Zeit von 2015/2016 wegen der Wirkungsweise der SGLT2-Hemmer noch diskutiert haben, ob nicht in Kombination mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems unter SGLT2 vermehrt akute Nierenversagen auftreten. Im Endeffekt hat sich das Gegenteil gezeigt, aber auf theoretischer Basis oder auf der Basis experimenteller Untersuchungen waren wir damals

sicher nicht überzeugt, dass die Substanzen für Patienten mit Nierenerkrankungen das Gelbe vom Ei sind. Das hat sich erst später ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diesen Hinweis, Herr Professor Mann. – Herr Dr. Kuklan vom pU.

Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital): Herr Marx hat vorhin einige Daten aus der FIDELIO-Studie zitiert. Dazu möchte ich sagen, die FIDELIO-Studie war genau die Studie, die hauptsächlich in den späten Stadien durchgeführt wurde. Da trifft der Sachverhalt zu, den Herr Mann und Herr Müller-Wieland gerade beschrieben haben. In der FIGARO-Studie bzw. bei Patienten in den frühen Stadien, CKD 1 und 2, sehen wir recht hohe Anteile, die im Laufe der Studie auf SGLT2-Inhibitoren neu eingestellt wurden, die deutlich über den 6 Prozent liegen. Hier haben wir bis zu 17 Prozent Neueinstellungen auf SGLT2-Inhibitoren. Wenn wir dann noch die GLP-1-Rezeptor-Agonisten dazu nehmen, die das IQWiG in dieser Patientenpopulation auch erwähnt hat, kommen noch einmal 10 Prozent dazu, sodass wir am Ende der Studie fast ein Drittel der Patienten auf einer dieser beiden Therapien hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuklan. – Herr Marx, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank. Die ist größtenteils beantwortet. Ich habe noch eine Frage zu FIGARO, zu dem, was Herr Kuklan eben sagte. Ich habe gerade noch einmal nachgesehen. Ich sehe rund 11 bis 12 Prozent neu begonnene SGLT2-Inhibitortherapien. Sie haben von 17 Prozent gesprochen. Gab es nach den Daten, die dem IQWiG vorlagen, noch einmal eine Anpassung, ein Update oder so? Wie kommen Sie auf diese Abweichung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuklan.

Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital): Ich beziehe mich auf die Daten, die wir mit dem Dossier eingereicht haben, aufgeteilt nach den Stadien CKD 1 und 2 und 3 und 4. Wenn man in den Stadien 1 und 2 die Daten aus FIGARO und FIDELIO zusammennimmt, haben wir den Anteil von 17 Prozent, der neu auf SGLT2-Inhibitoren eingestellt wurde. Die FIGARO-Daten, auf die Sie sich beziehen, wenn Sie die aus der IQWiG-Nutzenbewertung zitieren, beziehen sich auf Patienten ausschließlich im Stadium 3 und 4, weil das IQWiG der Aufteilung der Patientenpopulation nach Stadien gefolgt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank für die Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielleicht auch replizierend zu dem, was Herr Marx gesagt hat: Es ist so, dass das IQWiG – das erkennt man – in der Argumentation zwischen 1 und 2 und 3 und 4 unterschieden hat, wie sie die Studien ablehnen. Bei 1 und 2 ist es die Argumentation, dass der SGLT2-Inhibitor im Hinblick auf die Diabetes-Therapie unzureichend eingesetzt wurde, und bei 3 und 4 lehnen sie die Studie ab, weil die SGLT2-Inhibitoren aufgrund der Niereninsuffizienz-Therapie nicht eingesetzt wurden. Da muss man sehr wohl unterscheiden. Wir haben erst Dapagliflozin. Für die Niereninsuffizienz-Therapie war die Beschlussfassung erst im Februar 2022.

Ich wollte trotzdem noch einmal nachfragen, weil einer der Kliniker gesagt hat, jeder der Niereninsuffizienten soll einen SGLT2-Inhibitor bekommen. Gilt das auch für Stadium 1 und 2 oder nur für 3 und 4? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, Herr Professor Wanner, Sie waren das.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Ja. Das war bezogen auf die Nierenkranken. Die haben jetzt eine breite Indikation zum Dapagliflozin für Nierenerkrankungen bekommen, wobei in der DAPA-CKD-Studie nur Zystennieren und Lupus-Nephritis ausgeschlossen waren. Alle anderen

haben die Indikation. So wird es derzeit auch in Kongressen interpretiert und unter den Nephrologen diskutiert, dass diese breite Indikation bedeutet, dass das für die meisten – ich schätze, dass eine Aufsättigung von 80 Prozent erreicht werden kann, wie man das bei RAS-Blockern gesehen hat – in Zukunft anzustreben ist, dass wir weit davon weg sind. Aber das ist die Interpretation aus den Studiendaten DAPA-CKD bisher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wanner. – Frau Preukschat dazu, danach wieder Sie, Frau Bickel.

Frau Preukschat: Ich wollte erläuternd etwas erwähnen: Frau Bickel hat sehr richtig gemerkt, dass wir die Schwerpunkte unserer Argumentationslinie etwas anders gesetzt haben, Stadium 1 und 2 versus Stadium 3 und 4. Der Hintergrund ist, dass wir das schlagende Argument im Stadium 1 und 2 sehen, dass der Typ 2-Diabetes nicht adäquat behandelt ist. Hier hatten wir in der Vergangenheit schon mehrere Präzedenzfälle in der Nutzenbewertung. Ich nenne nur den Ausschluss der DIKEA-Studie in dem Dapagliflozin-Verfahren zu CKD oder den Ausschluss der Studie im Ertugliflozin-Verfahren. Aus unserer Sicht ist hier die unzureichende Behandlung des Typ 2-Diabetes mit SGLT2- und GLP1-Antagonisten zu kritisieren.

Nichtsdestotrotz vollkommen richtig, man hätte hier noch ergänzend kritisieren können, dass mittlerweile für die chronische Nierenerkrankung, auch wenn in der DAPA-CKD-Studie nur wenige Stadium 1 und 2-Patienten waren, der Einsatz von SGLT2 Standard ist. Das haben wir nicht mehr erwähnt, weil wir den Schwerpunkt der Argumentationslinie anders gesetzt haben. Vielleicht hilft das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch andere Fragen. Ich weiß nicht, ob diese Thematik erst – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Zum Thema der optimalen Versorgung: Ich kann das nur wiederholen. Bereits 2018 war das nicht nur breiter Standard, sondern es gab als erstes die EMPA-REG OUTCOME-Studie, direkt präsentiert beim Europäischen Diabeteskongress im September 2015. Jeder weiß, was dann die Etablierung von Therapiestandards bedeutet. Ich würde aber noch einmal betonen wollen, auch wenn das jetzt diese Analysen in der Zahl sind, die wir gerade genannt haben, auch im FIDELITY-Programm, aber bisher ist in allen Analysen ein Effekt von Finerenon zu sehen, auch unabhängig davon, ob ein Baseline bereits einmal mit SGLT2 gegeben wurde oder nicht. Das gilt für den klinischen Endpunkt, soweit diese Analysen im FIDELITY-Programm gemacht wurden, und es gilt auch für die Albuminausscheidung.

Was ich damit sagen möchte – das ist auch entsprechend der allgemeinen Empfehlungen –, ist, dass bisher alle Evidenz zeigt, dass weil es ein grundsätzlich anderer Wirkmechanismus ist, es eher ein Add-on-Mechanismus ist. Dieser wirkt unabhängig davon, ob Sie einen SGLT2-Hemmer haben oder nicht. Man kann natürlich diskutieren, warum nicht so viele SGLT2-Hemmer, aber der klinische Effekt ist erst einmal ein neues Therapieprinzip und damit nicht vergleichend direkt oder ersetzend für SGLT2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Frau Dr. Irrgang vom pU auch dazu.

Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital): Ich möchte noch einmal auf das Thema eingehen, dass die Blutzuckereinstellung im Rahmen der Studie nicht gut gewesen sei. Die Ärzte hatten auch dort alle Freiheiten, alles einzusetzen, was sie individuell für richtig hielten. Wir sehen, dass alle Patienten von Beginn an auf einer antidiabetischen Therapie waren und das im Rahmen der Studie weiter optimiert wurde. Wir haben bei 60 Prozent im Stadium 1/2 eine Initiierung einer neuen antidiabetischen Therapie gesehen und bei 65 Prozent im Stadium 3/4.

Insgesamt sieht man aber, dass die Mittelwerte der HBA1C absolut in dem Bereich liegen, der von der NVL mit 6,5 bis 8,5 vorgegeben wird. Da liegen wir mit 7,6 und 7,7 absolut im

Zielbereich. Insofern würde ich sagen, die antidiabetische Therapie per se wurde gut umgesetzt und liegt absolut im Zielbereich. Letztendlich wird vonseiten der NVL immer wieder die individualisierte Therapie betont. Wir sehen bei sehr vielen Patienten eine Änderung der Therapie, und letztendlich hat sich der behandelnde Arzt offensichtlich, aus welchen Gründen auch immer, nicht für einen SGLT2-Hemmer entschieden.

Eines wollte ich zu dem Thema noch sagen, dass von Professor Wanner und Professor Mann gesagt wurde, dass bei ihnen sehr viele Patienten auf einen SGLT2-Hemmer eingestellt wurden: Dass uns die Sekundärdaten und die Registeranalyse dort etwas andere Zahlen zeigen, mag vielleicht daran liegen, dass die Nephrologen in Deutschland eine spezialisierte Fachgruppe sind, wir davon in Deutschland aber nicht sehr viele haben und viele Patienten beim Diabetologen, aber sehr viele auch einfach beim Hausarzt behandelt werden, weil wir mit 2.000 Nephrologen und circa 6.000 Diabetologen nicht alle Patienten abgedeckt bekommen, sondern ein Großteil von den über 50.000 Hausärzten behandelt wird, wo sich die SGLT2-Hemmer offensichtlich bisher nicht so weit durchgesetzt haben, wie sie das erfreulicherweise bei den Nephrologen getan haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Irrgang. – Frau Dr. Stäbler von Bayer dazu.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Ein Kommentar dazu in Ergänzung zu meiner Kollegin: Wir sehen gerade in unserem Patientenkollektiv mit Blick auf die Behandlung der CKD – das spiegelt auch die Versorgungsrealität wider – noch einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. Genau da sehen wir den Stellenwert von Finerenon, da es für die Betroffenen als eigenständige Therapieoption nicht nur schwerwiegende renale wie auch kardiovaskuläre Ereignisse vermindert bzw. verzögert, sondern der Patientenpopulation – das sehen wir aus den Daten – einen relevanten Vorteil im Gesamtüberleben bietet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stäbler. – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. Ich möchte noch einmal zur Blutdrucktherapie kommen. Wir haben in der NVL gefunden, dass dort Zielwerte von unter 140 angestrebt werden sollten. Vielleicht können die Kliniker dazu etwas sagen. Das ist die NVL-Diabetes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Mann, bitte.

Herr Prof. Dr. Mann (DGIM): Dazu kann ich etwas sagen. Ein Wert systolisch unter 140 ist sicher etwas, was mit allen Leitlinien gut verträglich ist. Diesen Wert kann man so stehenlassen, wenn auch verschiedene nationale und internationale Leitlinien in der Beziehung gewisse Abweichungen voneinander haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mann. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Dazu nicht, aber ich habe noch eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich dazu noch Frau von der Osten von Bayer, dann wären Sie wieder dran.

Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital): Zu der Frage Blutdruckbehandlung möchte ich gern ausführen, dass einmal die Vorgaben aus der nationalen Versorgungsleitlinie mit den erreichten Blutdruckwerten erzielt wurden, und wir konnten zudem in einer separaten Auswertung zeigen, dass die Patienten, die mit hohen Blutdruckwerten in die Studie hineingegangen sind, den Blutdruck kontinuierlich senken konnten, sodass sie auf Werte unter 140 mmHg sanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zieschang von der AkdÄ. Sie hatten sich gerade noch gemeldet.

Herr Dr. Zieschang (AkdÄ): Ich wollte kurz sagen, dass ich es bei Patienten mit diabetischer Nephropathie so verstanden habe, dass man die doch niedriger einstellt als diese 140 zu 90

für einen normalen Diabetiker, sodass man da zwischen den Diabetikern ohne diabetische Nephropathie und denen mit diabetischer Nephropathie unterscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Professor Mann.

Herr Prof. Dr. Mann (DGIM): Die verschiedenen Gesellschaften – ich habe es eben schon gesagt –, national und international, sind nicht einheitlich. Deshalb würde ich sagen, dass das, wenn man unter 140 annimmt, allgemein für das, was wir heute diskutieren, vernünftig und durch alle Leitlinien abgedeckt ist. Es gibt welche, die unter bestimmten Bedingungen auf deutlich tiefere Werte abheben, aber ich glaube, dass das in dem heutigen Zusammenhang wenig hilft, hier weiterzukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mann. – Jetzt die Frage an Frau Bickel: Haben Sie noch etwas zum Blutdruck? Sonst hätte ich Frau Preukschat.

Frau Bickel: Nein, nicht zum Blutdruck.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Preukschat zum Blutdruck. Danach kommen wir wieder zu Ihnen zurück.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Aus unserer Sicht ist es ein Problem, dass 25 Prozent der Patienten zu Baseline einen Blutdruck über 144 im Stadium 3/4 bzw. 146 im Stadium 1/2 aufwiesen. In unserer Formulierung, was wir seitens des G-BA von einer optimierten Standardtherapie erwarten, war klar definiert, wir wollen hier Zielwerte haben, die sich an den Leitlinien ausrichten sollen, und die Patienten sollen vor Beginn der Studie diese Zielwerte erreichen.

Das ist aus unserer Sicht zu hoch, und insbesondere ist hier ein Problem, dass der Blutdruck im Vergleichsarm durchweg etwas höher ist. Wie das die Ergebnisse letztlich beeinflusst, ist schwer zu sagen, aber wir glauben, dass das ein relevanter Faktor ist und dass wir eine Studie brauchen, wo wir eine adäquate und gleich intensive Blutdrucksenkung in beiden Gruppen haben. Ob diese hier im Vergleichsarm nicht möglich war, insbesondere weil gewisse Arzneimittel wie die kaliumsparenden Diuretika oder die steroidalen MRA verboten waren, weiß man nicht. Aber das wären insgesamt sehr wichtige Fragen. Das heißt: Inwiefern wirkt Finerenon über den Effekt auf den Blutdruck, und inwieweit wirkt es über blutdruckunabhängige Effekte? – So viel zum Blutdruck.

Ganz kurz noch zum HbA1c, weil er zur Sprache kam: Aus unserer Sicht ist auch hier mit 28/25 Prozent der Patienten, die zu Baseline über 8,5 Prozent liegen, ein relevanter Anteil der nicht optimal eingestellt ist, genauso wie beim Blutdruck. Das gilt sowohl für Stadium 1/2 als auch für Stadium 3/4.

Dann noch zwei Worte: Die Registerdaten sind aus unserer Sicht nicht aussagekräftig. Darin sind andere Patienten als in der RCT. In den RCT haben wir Patienten mit einer höheren Albuminurie, mit einer geringeren eGFR. Das ist aus unserer Sicht nicht wirklich aussagekräftig. Es klang schon an, dass diese Daten dem widersprechen, was wir heute vonseiten der Kliniker zum Einsatz von SGLT2 usw. gehört haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt Frau Irrgang vom pU dazu.

Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital): Zum Thema Blutdruckeinstellung möchte ich erwähnen, dass das multimorbide Patienten sind, die schwer einstellbar sind. Wir sehen, dass der Versuch der Optimierung über die gesamte Studienzeit durchgeführt wurde. Hier sehen wir Neuintiierung bei 75 Prozent der Patienten im Stadium 1/2 und bei 80 Prozent im Stadium 3/4, sodass das Ziel der Blutdruckoptimierung sicherlich die ganze Zeit vor Augen war. Es ist schwer, diese Patienten einzustellen.

Zum Thema Änderung in den Leitlinien: Zu Beginn der Studie war der Zielblutdruck im Rahmen der Studie bei 140 systolisch vorgegeben. Dann haben sich die Leitlinien etwas geändert. 2017

wurde ein Amendment zu der Studie gemacht, wo der Zielblutdruck auf 130 systolisch gesenkt wurde. Das wurde mit dem Investigator Meeting und mit Schulungen usw. an die Prüfärzte kommuniziert und Trainings durchgeführt, sodass das Ziel sicherlich immer im Blick war und versucht wurde, zu optimieren, was aber bei dieser Population schwer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Irrgang. – Herr Kuklan noch ergänzend. Dann wären wir wieder bei Frau Bickel mit den anderen Fragen.

Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital): Ich möchte gerne ergänzen. Wir haben Patienten eingeschlossen, die einen erhöhten Blutdruck hatten. Wir haben am Anfang von den Klinikern gehört, dass das auf jeden Fall relevant ist, weil viele Patienten diese Blutdruckwerte erst einmal nicht erreichen. Im Laufe der Studie haben wir, wie Frau von der Osten vorhin erwähnte, gesehen, dass wir gerade bei diesen Patienten in der Studie den Blutdruck in den Zielbereich senken konnten, den die Leitlinien vorsehen.

Ich will auch noch zur Registerdatenanalyse etwas sagen: Hier ist es so, dass der Datensatz aus dem Register für diese Publikation, die wir in der Stellungnahme zitiert haben, auf die Patienten eingegrenzt wurde, die in FIDELIO und FIGARO hätten eingeschlossen werden können. Von daher kann ich bestätigen, dass hier der Vergleich mit der richtigen Patientenpopulation stattgefunden hat, weil genau die Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studien auf die Registerpatienten angewendet wurden, sodass hier die Vergleichbarkeit gewährleistet war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kuklan. – Jetzt noch Frau Dr. von der Osten für den pU, dann Frau Bickel.

Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital): Ich möchte zu der Bemerkung von Frau Preukschat bezüglich der Differenz der Blutdruckwerte etwas sagen. Es gab eine minimale Differenz von 2 bis 3 mmHg niedriger im Interventionsarm. Es konnte aber in einer gesonderten Analyse gezeigt werden, dass für alle Subgruppen unabhängig vom Blutdruck die signifikanten therapeutischen Effekte sowohl im kardiovaskulären als auch im renalen Bereich für Finerenon zu sehen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dazu jetzt Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Wir haben uns diese Analyse angeschaut. Sie zeigt, dass 13 bis 31 Prozent der Effekte von Finerenon auf die Blutdrucksenkung zurückzuführen sind. Das bezieht sich auch nur auf die FIDELIO-Studie und überzeugt uns insgesamt nicht, um unsere Zweifel auszuräumen, dass eine bessere Blutdruckeinstellung im Vergleichsarm hier zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Müller-Wieland dazu.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich will nur kurz ergänzen: Für die mittlere Blutdrucksenkung von 3 mmHg bezogen auf klinische Endpunkte der Niere gibt es keine Vergleichsdaten. Das Zweite ist, vielleicht zur Erinnerung: In der ADVANCE-Studie, die genau dieses prospektiv untersucht hat, nämlich ob eine intensivere Blutzuckereinstellung von 8,5 auf 7,0 die renalen Endpunkte reduziert, gab es über den gesamten Verlauf keine Signifikanz bzw. keine Endpunkte. Was gesehen wurde, ist im Wesentlichen eine Reduktion der Inzidenz und Progression der Albuminurie. Deshalb noch einmal zurück: Über diesen kurzen Verlauf bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen signifikanten Effekt auf klinische Endpunkte zu haben, vor allem auch die renalen Endpunkte, lassen sich deshalb aus unserer Sicht nicht durch eine mögliche nicht eingesetzte oder Intensivierung des Blutzuckers oder Blutdrucks erklären, wobei wir davon ausgehen, dass die Studie zumindest aus Sicht der Diabetologen einen Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 135 im Mittel gut repräsentiert. Natürlich hat man eine Normalverteilung, und dann ist auch ein Viertel über 140, was deutlich besser ist als alle Versorgungsdaten bei diesem Kollektiv, die wir bisher haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Frau Preukschat, möchten Sie darauf replizieren?

Frau Preukschat: Nein. Was den Blutdruck angeht: Blutdruck und Blutzucker wurden jetzt ein wenig vermischt. Über Blutzucker kann man bestimmt diskutieren. Wir halten diesen Unterschied im Blutdruck zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm weiterhin für relevant. Das ist ein sehr wichtiger prognostischer Faktor, der einen Einfluss hat. Aus unserer Sicht sind die Zweifel nicht hinreichend ausgeräumt.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Der sensitivste klinische Parameter, Frau Preukschat, wäre, wenn man einen Inzidenzunterschied im Schlaganfall sehen würde. Das ist das, was am engsten in Beziehung zum Blutdruck steht, und das war nicht der Fall. Deshalb möchte ich betonen: Wenn Sie annehmen, dass da ein Unterschied ist, dann ist das Ihr Glaube. Der ist berechtigt, den können Sie auch haben, aber wir haben null Evidenz dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. Diese Bemerkung, ob der Glaube und die Evidenz richtig sind, ist eine andere Frage. Aber Frau Preukschat, wir nehmen das zur Kenntnis. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. Es handelt sich um eine verblindete Studie. Das habe ich richtig verstanden? Das heißt, die Blutdruckeinstellung war in beiden Armen frei, also nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn das neue Medikament – das hatten wir schon öfters – in irgendeiner Weise eine blutdrucksenkende Wirkung entfaltet, hat man da möglicherweise einen Unterschied.

Ich würde gern nachfragen, wie das ist. Wenn ich das richtig gelesen habe, waren Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeschlossen, die eine reduzierte Ejektionsfraktion hatten. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Frau Irrgang.

Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital): Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion waren aufgrund der 1A-Empfehlung für MRA hier ausgeschlossen. Das ist richtig. Alle Patienten mit einer asymptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und alle mit einer erhaltenen Ejektionsfraktion, also alle mit einer sogenannten HFpEF, waren in der Studie dabei und wurden eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, bitte.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Zur Herzinsuffizienz: Ganz entscheidend ist hier, dass Patienten mit einer HFrEF ausgeschlossen wurden, das heißt eingeschränkte Ejektionsfraktion. Gerade bei Patienten mit CKD ist die HFpEF mit erhaltener Ejektionsfraktion, die Herzinsuffizienz mit einer sehr hohen Prävalenz und einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Das heißt, in diesem Gesamtkollektiv werden sicher Patienten mit einer HFpEF gewesen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Marx. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielleicht könnte der pU noch etwas dazu sagen, wie viele darin waren, die die erhaltene Ejektionsfraktion hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Irrgang, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital): Bei Baseline hatten wir 92 Prozent Patienten mit einer HFpEF in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine weitere Frage, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Bickel: Ich würde gern zu dem Risiko der Hyperkaliämie fragen. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe Frau Irrgang.

Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital): Die Hyperkaliämie hat verschiedene Aspekte. Ein Aspekt ist das schon vorab Angesprochene, dass die steroidalen MRA in diesem Zusammenhang verboten waren. Ein Grund dafür war, dass man sagte, man kann in einer verblindeten Studie nicht einen Mineralokortikoidrezeptor geben, wo ein weiterer verblindet dazugegeben wird, wodurch das Risiko der Hyperkaliämie erhöht wäre. Patienten mit Niereninsuffizienz, Patienten mit einer RAS-Blockade haben ohnehin ein erhöhtes Risiko für den MRA.

Einmal kurz noch: Auch da ist das Thema MRA ausgeschlossen, Einfluss auf den Blutdruck. Die steroidalen MRA sind nicht für eine reguläre Blutdrucksenkung zugelassen. Sie sind in diesem Zusammenhang nicht induziert, und sie haben eine Kontraindikation für die Kombination mit einem RAS-Hemmer, sodass sie bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden und demnach in der Studie auch nicht fehlen. – Das ist der eine Aspekt.

Der andere Aspekt ist: Wir haben, wie es bei MRA ist, eine leichte Erhöhung der Hyperkaliämie gesehen, wie gesagt, in einem Patientengut, das aufgrund der Grunderkrankung und der Begleittherapie sowieso das Risiko dafür hat. Es waren aber zahlenmäßig wenige. Es waren sehr wenige schwerwiegende Hyperkaliämien, sodass wir insgesamt, wenn man die anderen unerwünschten Ereignisse dazu nimmt, wo Finerenon an vielen Stellen deutlich besser war als Placebo, eine sehr gute Verträglichkeit sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Irrgang. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielleicht können die Kliniker auch etwas zum Risiko der Hyperkaliämie sagen, wie sie das einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zieschang von der AkdÄ, bitte.

Herr Dr. Zieschang (AkdÄ): Hyperkaliämie ist für den Nephrologen sehr unangenehm, weil sie meistens am Wochenende und nachts auftritt, wenn es gefährlich wird. Schon bei den ersten Studien, RALES-Studie, hat sich gezeigt, dass in keinem der Effekte der Mineralokortikoidantagonisten durch Todesfälle, durch Hyperkaliämie zunichte gemacht wurde. Insofern bleibt abzuwarten, inwieweit diese geringen Zahlen an Hyperkaliämien, die aber doch ein Vielfaches der Kontrollgruppe darstellen, im täglichen Leben so niedrig bleiben. Das andere sind RAS-Blockade und MRA. MR-Antagonisten sind kontraindiziert, aber bei der Herzinsuffizienz gibt sie trotzdem jeder zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Hat das jetzt einen anderen Kliniker provoziert, etwas zu sagen? – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Niemals provozieren. Ich würde nur sagen, es gibt keinen direkten Vergleich. Wenn man einen indirekten Vergleich betrachtet und die Studien, in denen es gemonitort wurde, mit den steroidal Mineralokortikoidrezeptorantagonisten vergleicht, zu den bereits beschriebenen Programmen für den nicht steroidal, also Finerenon, ist die absolute Zahl an Hyperkaliämien deutlich geringer. Der Unterschied zwischen Placebo und Hyperkaliämie, der zum Abbruch der Therapie geführt hat, war ein Unterschied absolut von 0,9 Prozent, sodass wir in der Gesamtschau dieses Wirkmechanismus – das ist vielleicht eine Erklärung, warum die Blutdrucksenkung etwas geringer ist – sagen, dass, wenn man einen Mineralrezeptor RAS-way inhibiert, der nicht steroidale, zumindest numerisch, das ist bekannt – wie gesagt, kein direkter Vergleich –, aber deutlich geringer ist.

Auch wenn man den Kaliumanstieg im Mittel über das Programm betrachtet, war es im Mittel absolut ein Anstieg von 0,2 bis 0,3 mmol/l, was gering ist und nicht so, wie es für die anderen proklamiert wird. Wenn überhaupt das Risiko Hyperkaliämie, dann bekanntermaßen je schwerer die Niereninsuffizienz gewesen ist und/oder die Begleitmedikation. Insofern finden wir in Anbetracht dieses Wirkprinzips die Hyperkaliämie nicht als ein dramatisches klinisches Problem, sondern im Gegenteil. Verglichen mit den klassischen Steroidalmineralrezeptorantagonisten scheint es relativ sicher zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich Herrn Professor Marx, Herrn Professor Mann, Frau von der Osten und ich glaube, Frau Irrgang noch. Aber zunächst Herr Marx. Bitte.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Wir haben als Kardiologen viel Erfahrung mit den MRA bei Herzinsuffizienz. Die werden wohlgemerkt bei der HFrEF eingesetzt. Das Hyperkaliämierisiko ist ein Risiko, und das ist, was wir in der Studie gesehen haben, in einem Bereich, der deutlich niedriger liegt. Also Finerenon hat deutlich weniger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Marx. – Herr Professor Mann.

Herr Prof. Dr. Mann (DGIM): Man muss die Sache wie eine Waagschale sehen. Auf der einen Seite, was wir eben ausführlich diskutiert haben, gibt es ein gewisses Risiko. Das ergibt sich aus dem Wirkungsmechanismus einer Hyperkaliämie. Auf der anderen Seite – das haben wir nicht diskutiert – haben wir auch weniger Hypokaliämien, also zu niedriges Serumkalium. Professor Marx kann darauf vielleicht noch eingehen, Hypokaliämien haben ein erhebliches Risiko für Rhythmusstörungen. Man muss im Endeffekt abwägen, nicht so sehr auf die Zahlen zu schauen, sondern das, was für den Patienten herauspringt, ob er ein erhebliches Risiko für Rhythmusstörungen oder vielleicht sogar weniger Risiko für Rhythmusstörungen unter der Therapie wegen des geringeren Risikos für eine Hypokaliämie hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mann. – Herr Marx, möchten Sie dazu ergänzen?

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Nein, es ist alles gesagt und nichts zu ergänzen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wanner hat sich gemeldet. Herr Professor Wanner. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Ich möchte noch ein Zitat dazu liefern: Das ist die AMBER-Studie, die vor zwei Jahren im *The Lancet* publiziert wurde, die CKD-4-Stadiumpatienten mit Spironolacton behandelt hat und die Möglichkeit untersuchte, die Hyperkaliämie mit einem Kaliumbinder zu puffern. Da hat man gezeigt, dass 60 Prozent des Kollektivs eine Hyperkaliämie aufwies, die auf 30 Prozent gesenkt werden konnte. Es gibt Daten, die dem Nephrologen zeigen, wir behandeln nicht mit Steroidalen wegen des sehr hohen Risikos. Wenn man das in Vergleich zu Finerenon setzt, kann man das, was Professor Müller-Wieland gesagt hat, im Einklang sehen, also ein geringes Hyperkaliämierisiko.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wanner. Jetzt habe ich Frau Irrgang und Frau von der Osten. Frau Irrgang, bitte.

Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital): Vielen Dank. Ich möchte direkt an die AMBER-Studie anknüpfen, die Professor Wanner gerade erwähnt hat. Es gibt einen indirekten Vergleich. Die FIDELIO-Daten wurden in einer AMBER-like-Analyse ausgewertet, in die man vergleichbare Patienten einschloss. Da hat man genau die 66 Prozent Hyperkaliämie bei Spironolacton alleine gesehen, die 33 Prozent bei Spironolacton mit einem Kaliumbinder und 11 Prozent unter Finerenon. Wie gesagt, das ist ein indirekter Vergleich.

Es gibt aber auch aus zwei Phase-II-Studien den Vergleich zu steroidalen MRA. In der II A haben wir gegen Spironolacton verglichen. Dort sieht man, dass sich der mittlere Wert des Kaliums unter Spironolacton etwa doppelt so weit erhöht wie der bei der Dosierung von 10 und 20 Milligramm von Finerenon, die wir in der Studie eingesetzt haben.

In der Phase-II-B, in der ARTS-HF, gibt es einen Vergleich zu Eplerenon, wo man ebenfalls sieht, dass Finerenon ein geringeres Hyperkaliämierisiko gibt. Aber primär im Vergleich zu Spironolacton sehen wir eine deutlich gesenkte Wahrscheinlichkeit für eine Hyperkaliämie, und aktuell in dieser AMBER-like-Analyse, die einen indirekten Vergleich macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Irrgang. – Frau von der Osten.

Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital): Ich möchte auf die Frage von Herrn Dr. Zieschang wegen des Einsatzes in der Regelversorgung und einem möglichen Risiko Bezug nehmen. Der aktuelle PSUR, der Periodic Safety Update Report, zeigt keinerlei Signal für erhöhte Hyperkaliämien. Finerenon wird weltweit eingesetzt. Das heißt, hier sehen wir kein Signal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich sehe keine weiteren Fragen. Frau Dr. Stäbler, Sie haben jetzt die einmalige Gelegenheit, die letzten 70 Minuten zusammenzufassen. Lassen Sie uns wissen, was Sie uns sagen möchten.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die gute, angeregte, intensive Diskussion und Ihre zahlreichen Fragen. Ein zentraler Punkt dieser Diskussion war die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bayer ist der Auffassung – und die Diskussion hat dies nicht zuletzt auch aus Sicht der Kliniker bestätigt –, dass die zVT in den Zulassungsstudien FIDELIO und FIGARO unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Leitlinien und patientenindividueller Bedürfnisse im Sinne der Versorgungsrealität adäquat umgesetzt wurde.

Vor dem Hintergrund der ebenfalls diskutierten guten Ergebnisse mit Blick auf die Wirksamkeit und die Verträglichkeit in einem multimorbiden, vulnerablen Patientenkollektiv mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf in der Behandlung der CKD stellt Finerenon eine essenzielle Therapiesäule dar, die den Patienten nicht vorenthalten werden darf.

Bayer sieht daher mit der vorliegenden Evidenz aus zwei sehr großen Studien mit über 13.000 Patienten einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Finerenon weiterhin als bestätigt an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker und den pharmazeutischen Unternehmer, die Fragen beantwortet haben. Danke an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das zu besprechen und zu gewichten haben, was hier gesagt wurde. Ich beende damit diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Tag. Ich habe gesehen, Herr Professor Müller-Wieland und Herr Professor Marx, Sie sind gleich bei der Anhörung zu Dapagliflozin auch dabei. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:20 Uhr. Danke.

Schluss der Anhörung: 13:10 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-013 Finerenon

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Finerenon

Behandlung der chronischen Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Aufgrund der Vielschichtigkeit des geplanten Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung: <ul style="list-style-type: none">- des Diabetes mellitus,- der Hypertonie,- der Dyslipoproteinämien und- der Anämie, unter Berücksichtigung der Eignung der Wirkstoffe für die entsprechenden Indikationen für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Frage.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>nicht angezeigt</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Finerenon	Finerenon wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>	
<p><i>Es kommen grundsätzlich Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Grunderkrankungen in Frage z.B:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - des Diabetes mellitus, - der Hypertonie, - der Dyslipoproteinämien und - der Anämie <p><i>Aufgrund der Vielschichtigkeit des Anwendungsgebietes und in dem Zusammenhang stehenden Komorbiditäten (sowohl Ursache als auch Folge der Erkrankung) wird auf eine vollständige Darstellung der Anwendungsgebiete aller Wirkstoffe verzichtet.</i></p> <p><i>Lediglich die für die Behandlung der Nierenerkrankung zugelassenen ACE – Hemmer und Angiotensin-II- Rezeptorblocker werden dargestellt:</i></p>	
Ramipril C09AA05 z.B. Ramipril AbZ (generisch)	<p>[...]</p> <p>Behandlung von Nierenerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie. • Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1). • Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).
Captopril C 09 A A 01 z.B. Captopril AbZ (generisch)	<p>Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril AbZ ist zur Behandlung der Hypertonie angezeigt. <p>[...]</p> <p>Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril AbZ ist indiziert zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-I-Diabetikern.(Siehe Abschnitt 5.1)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Lisinopril C 09 A A 03 z.B. Lisinopril AbZ (generisch)	[...] Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1).
Losartan C09CA01 z.B. Losartan AbZ (generisch)	[...] Behandlung einer Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit einer Proteinurie $\geq 0,5$ g/Tag als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).
Irbesartan C09CA04z.B. Irbesartan AbZ (generisch)	[...] Zur Behandlung der Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-013 (Finerenon)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen.....	26

Abkürzungsverzeichnis

ACEI	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
ARB	Angiotensin-Rezeptoren-Blocker
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DN	diabetische Nephropathie
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESRD	End-stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Relatives Risiko
SGLT2	Sodium dependent glucose co-transporter 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Chronische Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 663 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2020 [4].

1.7.1.1 Antihypertensive Therapie

(...)

Medikamentöse Maßnahmen bei Hypertonie

Als Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie sollen vorrangig folgende Wirkstoffgruppen zum Einsatz kommen:

- Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit oder speziellen Indikationen AT1-Rezeptor-Antagonisten.
- Diuretika: Bei hinreichender Nierenfunktion sind Thiaziddiuretika Schleifendiuretika vorzuziehen. Es gibt Hinweise, dass Chlorthalidon Hydrochlorothiazid vorgezogen werden sollte.
- Beta1-Rezeptor-selektive Betablocker

3.2 Cochrane Reviews

keine

3.3 Systematische Reviews

Cai J et al., 2018 [1].

Comparative efficacy of individual renin-angiotensin system inhibitors on major renal outcomes in diabetic kidney disease: a network meta-analysis

Fragestellung

In this study, we aimed to compare the efficacy of individual ACEIs/ARBs on major renal outcomes in adults with diabetic kidney disease (DKD).

Methodik

Population:

- adults aged 18 years or older with diabetes who fulfilled the Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria for chronic kidney disease

Intervention:

- ACEIs oder ARBs als Monotherapie

Komparator:

- Placebo oder aktive Kontrolle (ACEIs/ARBs)

Endpunkte:

- The primary outcomes were ESRD and albuminuria/proteinuria, with the latter as three separate outcomes:
 - (i) change in albuminuria/proteinuria from baseline (continuous data were extracted from 6 months to 4 years during the follow-up period, and whenever possible, data at time points closest to 2 years over 0.5–4 years were used);
 - (ii) progression to macroalbuminuria; and
 - (iii) remission to normoalbuminuria.

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2016, Datenbanken: PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Central, ClinTrials.gov, Referenzlisten von Metaanalysen und systematischen Reviews, keine Sprachrestriktionen

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 1.0

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 100 RCTs (112 Berichte) mit 22.365 Teilnehmern, 16 davon für den primären Endpunkt ESRD relevant (N=11.625), 10 Studien ausschließlich bei Patienten mit DM Typ II, 2 Studien Typ I/II gemischt, 4 Studien ausschließlich bei DM Typ I (Pat.-Anteil 4,6%)

Charakteristika der Population:

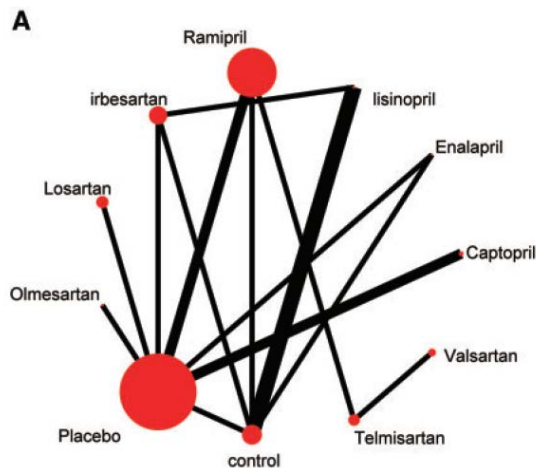
- The median study duration was 18 months (range: 6–96 months). The mean age of participants was 52 years.

Qualität der Studien:

- Nur summarisch dargestellt:
 - Bei ca. 25% der Studien hohes Biasrisiko für die Domänen Verblindung und unvollständige Outcomedaten, in den übrigen Domänen überwiegend niedriges oder unklares Biasrisiko

Studienergebnisse:

Netzwerkgeometrie für den Endpunkt ESRD:



ESRD-Ereignisse traten bei insgesamt 861 (von 11.625) Patienten auf (7,4%):

- ORs ranged from 0.36 (95% CI 0.05–2.70) for telmisartan to 1.08 (95% CI 0.11–12.95) for enalapril, compared with placebo, with no differences among various comparisons of ACEIs/ARBs

Table 1. Comparative efficacy of individual ACEIs/ARBs on ESRD

Telmisartan	Valsartan	Captopril	Lisinopril	Ramipril	Losartan	Irbesartan	Olmesartan	Enalapril	Placebo	Control
0.87 (0.14–5.22)	0.83 (0.05–22.97)	0.95 (0.09–7.23)	0.84 (0.11–5.48)	0.86 (0.13–6.30)	0.96 (0.13–8.35)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	Control
0.71 (0.08–11.07)	0.79 (0.04–19.79)	0.81 (0.09–4.02)	0.73 (0.07–6.40)	0.73 (0.07–6.40)	0.84 (0.16–5.42)	0.91 (0.10–8.65)	0.67 (0.05–7.24)	0.78 (0.15–3.90)	1.00 (0.11–10.37)	
0.69 (0.06–9.67)	0.67 (0.06–7.31)	0.81 (0.09–4.02)	0.84 (0.11–5.48)	0.86 (0.13–6.30)	0.96 (0.13–8.35)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	
0.58 (0.12–2.84)	0.67 (0.06–7.31)	0.81 (0.09–4.02)	0.84 (0.11–5.48)	0.86 (0.13–6.30)	0.96 (0.13–8.35)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	
0.50 (0.04–6.52)	0.58 (0.03–13.17)	0.71 (0.07–4.19)	0.73 (0.07–6.40)	0.73 (0.07–6.40)	0.84 (0.16–5.42)	0.91 (0.10–8.65)	0.67 (0.05–7.24)	0.78 (0.15–3.90)	1.00 (0.11–10.37)	
0.49 (0.05–5.83)	0.56 (0.03–12.14)	0.69 (0.08–4.02)	0.71 (0.16–3.00)	0.84 (0.16–5.42)	0.96 (0.13–8.35)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	
0.46 (0.04–6.33)	0.53 (0.02–12.54)	0.64 (0.06–4.24)	0.67 (0.06–6.46)	0.79 (0.11–6.29)	0.91 (0.10–8.65)	0.94 (0.10–7.47)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	
0.33 (0.01–6.63)	0.38 (0.01–12.14)	0.45 (0.02–5.48)	0.47 (0.03–5.84)	0.56 (0.04–7.38)	0.66 (0.04–9.84)	0.67 (0.05–7.24)	0.72 (0.04–11.29)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	
0.36 (0.05–2.70)	0.41 (0.03–6.20)	0.50 (0.09–1.55)	0.51 (0.09–2.58)	0.61 (0.18–2.14)	0.71 (0.15–3.29)	0.73 (0.17–2.76)	0.78 (0.15–3.90)	1.08 (0.11–12.95)	0.93 (0.25–3.17)	
0.33 (0.04–3.11)	0.38 (0.02–6.67)	0.47 (0.05–2.25)	0.48 (0.11–1.66)	0.57 (0.11–2.76)	0.66 (0.09–4.56)	0.69 (0.17–2.13)	0.73 (0.09–5.39)	1.00 (0.11–10.37)	0.93 (0.25–3.17)	

Drugs are displayed according to the SUCRA ranks of efficacy on ESRD. Treatment comparisons should be read from left to right, and the values in each cell represent ORs and 95% CI for the comparison between the column-defining drug and the row-defining drug. ORs <1 favor the column-defining drug (lower incidence of ESRD). Reciprocals should be taken to get ORs for comparisons in the opposite direction.

- In network meta-regression analyses with subgroup indicator covariates, the extent of baseline albuminuria, blood pressure status and type of diabetes were not identified as effect modifiers on ESRD.

Anmerkung/Fazit der Autoren

individual ACEIs/ARBs had no or little difference between each other but outperformed conventional therapies and placebo on ESRD and doubling of serum creatinine levels
 there were very few trials reporting outcomes of ESRD and doubling of serum creatinine levels, thus limiting the conclusiveness of our findings on these endpoints

Kommentare zum Review

Hier nur Ergebnisse für ESRD dargestellt

Liu X et al., 2020 [6].

Effects of renin-angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

In this study, we summarized the available RCTs to determine the effect of ACEI/ARB therapy on the incidence of renal and cardiovascular outcomes in patients with DN.

Methodik

Population:

- Patienten mit diabetischer Nephropathie

Intervention:

- ACEI oder ARB

Komparator:

- Therapie ohne ACEI/ARB

Endpunkte:

- ESRD, doubling of serum creatinine concentration, all-cause mortality, major cardiovascular events (MACEs), myocardial infarction (MI), stroke, and cardiac death

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche bis August 2017, durchsuchte Datenbanken: PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinTrials.gov, Referenzlisten von systematischen Reviews, keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad-Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 RCTs (N=57.818), davon 7 RCTs mit Patienten mit DM Typ 1 (N=4.274, entspricht 7,4%), 13 DM Typ 2 und 4 mit gemischter Population

Charakteristika der Population:

- Follow-up 1-5 J., Altersdurchschnitt der eingeschlossenen Patienten 29,7-66,2 J., BMI im Mittel zwischen 22,6 und 34,6

Qualität der Studien:

- 20 RCTs mit Jadad-Score 4 oder 5:
 - six trials had a score of 5, fourteen presented a score of 4, three had a score of 3, and one had a score of 2

Studienergebnisse:

- ESRD (10 RCTs)

- Kein signifikanter Unterschied zwischen ACEI und Kontrollgruppe (7 RCTs, N=19.664)
- Risiko für ESRD niedriger für ARB-Gruppe: RR 0,82, 95%-CI 0,71;0,93, p=0,003, I²=0% (3 RCTs, N=3.224)
- Verdoppelung von Serum-Kreatinin (8 RCTs)
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen ACEI und Kontrollgruppe (5 RCTs, N=6.686)
 - Risiko niedriger für ARB-Gruppe: RR 0,82, 95%-CI 0,73;0,92, p=0,001, I²=0,4% (3 RCTs, N=3.224)
- Gesamtmortalität (21 RCTs): keine signifikanten Gruppenunterschiede
- MACE (12 RCTs)
 - Risiko niedriger für ACEI-Gruppe: RR 0,89, 95%-CI 0,81;0,98, p=0,015, I² = 36,8% (5 RCTs, N=21.266)
 - Risiko nicht-signifikant niedriger in ARB-Gruppe: RR 0,94, 95%-CI 0,89;1,00, p = 0,054, I²=0% (7 RCTs, N=29.736)
- Herzinfarkt (9 RCTs): keine signifikanten Gruppenunterschiede
- Schlaganfall (10 RCTs): keine signifikanten Gruppenunterschiede
- Kardialer Tod (8 RCTs): keine signifikanten Gruppenunterschiede

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, ACEI shows significant improvements in MACEs, and ARB shows a satisfactory effect on ESRD and doubling of serum creatinine levels for the treatment of patients with DN.

Nistor I et al., 2018 [8].

Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we conducted a systematic review and meta-analysis to investigate both hard and surrogate renal and cardiovascular endpoints in patients with DM and CKD stages 3–5 who were receiving any form of RAAS-blocking treatment in a randomized controlled trial

Methodik

Population:

- Patienten mit DM und moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (Grad 3-5 oder eGFR <45ml/min/1,73 m²)

Intervention:

- Renin-Angiotensin-Aldosteron-Blockade als Monotherapie

Komparator:

- aktive blutdrucksenkende Therapie (nicht RAAS-Blockade) oder Placebo

Endpunkte:

- Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse, Dialysepflichtigkeit oder Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder Kombination, Änderung der Kreatinin-Clearance, UEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche im Nov. 2016, durchsuchte Datenbanken Medline, Embase, Cochrane Central, ergänzend Durchsicht von Referenzlisten und graue Literatur

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Tool der Cochrane Collaboration und Anwendung von GRADE zur Einschätzung der Qualität der endpunktbezogenen Evidenz

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (N=9.797), ergänzend 4 post-hoc-Auswertungen (hier nicht dargestellt)

Charakteristika der Population:

- alle RCTs mit DM Typ 2-Patienten; Altersdurchschnitt der eingeschlossenen Patienten 58-70,6 J., Studiendauer 24-288 Wochen, Niereninsuffizienz Grad 3b-5

Qualität der Studien:

- Overall, the quality of the included studies was suboptimal. For seven studies, the randomization was unclear and was at low risk of bias in four studies. Allocation concealment was unclear for all of the included studies. Blinding of the patients and personnel was unclear for nine studies and was at low risk of bias for two studies. Attrition bias was found to be low for nine studies and high for two studies. Nevertheless, selective reporting was high for the majority of the trials, except for the two IDNT post hoc analyses and the ADVANCE post hoc study. Also, 73% of the included studies were considered as having a high risk of bias on other bias domains (funding bias, early discontinuation for the RENAAL trial and post hoc analysis and imbalance in baseline characteristics)
- Einschätzung der Qualität der Evidenz: jeweils low oder moderate

Studienergebnisse:

- Gesamtmortalität
 - keine signifikanten Gruppenunterschiede (4 RCTs, N=5.309); GRADE: moderate
- kardiovaskuläre Mortalität
 - keine signifikanten Gruppenunterschiede (2 RCTs, N=3.748); GRADE: low
- nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse
 - Trend zu weniger Ereignissen in der ACEI/ARB-Gruppe: RR 0,90, 95%-CI 0,79;1,02, p = 0,10, I²=0% (3 RCTs, N=3.748); GRADE: low
- Dialysepflichtigkeit oder Verdoppelung des Serum-Kreatinins oder Kombination
 - Risiko niedriger für ACEI/ARB-Gruppe: RR 0,78, 95%-CI 0,67;0,90, p=0,0007, I²=0% (5 RCTs, N=3.314); GRADE: moderate
- Änderung der Kreatinin-Clearance
 - keine signifikanten Gruppenunterschiede (4 RCTs, N=2.074); GRADE: low
- UEs
 - keine signifikanten Gruppenunterschiede (2 RCTs, N=1.822); GRADE: low

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, we found in this meta-analysis that treatment with RAAS-blocking agents, either ACEIs or ARBs, has favourable effects on renal outcomes in patients with DM and CKD stages 3–5, but only if the renal outcome is assessed as a composite outcome of need for RRT/doubling of serum creatinine and not when it was expressed as the evolution of GFR.

There is a considerable risk of selection bias in the included studies, focussing on patients with true diabetic nephropathy and excluding patients with comorbidities known to lead to poor tolerance of RAAS-blocking agents.

Kommentare zum Review

ACEIs und ARBs gemeinsam ausgewertet

Neuen BL et al., 2019 [7].

SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We therefore undertook a systematic review and meta-analysis to determine the consistency of effect size across SGLT2 trials and different levels of kidney function and albuminuria, summarize results, and integrate available data on the effects of SGLT2 inhibition on the risk of clinically important kidney outcomes in people with T2DM.

Methodik

Population:

- Erwachsene Patienten mit DM Typ 2

Intervention:

- SGLT2-Inhibitoren

Komparator:

- Placebo oder aktive Kontrolle

Endpunkte:

- The primary outcome of interest was chronic dialysis, kidney transplantation, or death due to kidney disease.
- Other kidney outcomes included: (1) ESKD, defined as chronic dialysis, kidney transplantation, or sustained eGFR less than 15 mL/min/1.73m², (2) substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease, (3) substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to cardiovascular or kidney disease, (4) long-term eGFR slope, and (5) acute kidney injury (AKI).
- Substantial loss of kidney function was preferentially defined as a sustained doubling of serum creatinine (representing an approximate 57% decline in kidney function).

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche im Juni 2019, durchsuchte Datenbanken: Medline, Embase

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB-Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (N=38.723)

Charakteristika der Population:

- Alter im Durchschnitt 61,3 bis 63,9 Jahre, 35% Frauen; Anteil eGFR<60 mL/min/1,73m² zwischen 7,4 und 58,9% der Studienteilnehmer; UACR >300 mg/g war Einschlusskriterium in 1 RCT (CREDENCE); RAS-Blockade bei 80-100% Studienbeginn durchgeführt; medianes Follow-up zwischen 2,4 und 4,2 J.

Qualität der Studien:

- Alle 4 RCTs mit niedrigem RoB

Studienergebnisse:

- Primärer Endpunkt: chronic dialysis, kidney transplantation, or death due to kidney disease
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren: RR 0,67, 95% CI 0,52;0,86, p=0,0019, I²=0%
- ESKD
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren: RR 0,65, 95% CI 0,51;0,83, p<0,0001, I²=0%
- substantial loss of kidney function, ESKD, or death due to kidney disease
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren: RR 0,58, 95% CI 0,51;0,66, p<0,0001, I²=0%
 - Effekt in der Subgruppe mit eGFR<45 mL/min/1,73m²: RR 0,70, 95% CI 0,54;0,91, p=0,008, I² = 0% (3 RCTs)
 - Effekt in der Subgruppe mit UACR>300mg/g: RR 0,52, 95% CI 0,38;0,69, p<0,0001, I² = 51% (4 RCTs)
- substantial loss of kidney function, ESKD, death due to cardiovascular or kidney disease
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren, allerdings ausgeprägte Heterogenität: RR 0,71, 95% CI 0,63;0,82, p<0,0001, I²=60,3%
- acute kidney injury
 - signifikanter Vorteil für SGLT2-Inhibitoren: RR 0,75, 95% CI 0,66;0,85, p<0,0001, I²=0%

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, SGLT2 inhibition reduces the risk of dialysis, transplantation or death due to kidney disease, in people with T2DM and a broad range of kidney risk. These data provide substantive evidence supporting the use of SGLT2 inhibitors to prevent clinically important, patient-level kidney outcomes in individuals with T2DM.

Kommentare zum Review

Subgruppenanalysen (Grad der Niereninsuffizienz eGFR <45, 45-<60, 60-<90, ≥90 mL/min/1,73m², Albuminurie Albumin:Kreatinin-Ratio [UACR] <30, 30-300, >300 mg/g) sowie Baseline RAS-Blockade) waren prospektiv geplant
Keine signifikante Interaktion für RAS-Blockade

Salah HM et al., 2020 [9].

Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-
Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials

Fragestellung

The goal of this meta-analysis was to analyze data from existing large-scale CV and kidney outcome trials of SGLT2i

Methodik

Population:

- Patienten mit Indikation für Therapie mit SGLT2-Inhibitor

Intervention:

- SGLT2-Inhibitor

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- The main outcomes of interest were all-cause mortality, CV mortality, HHF, MI, stroke, and kidney outcome, which was defined as the composite of end-stage kidney disease, a doubling of the serum creatinine level, or kidney related mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bis September 2020, Recherche in Medline, Embase, Cochrane Library, Kongressabstracts, Literaturlisten relevanter Studien; keine Sprachrestriktion

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs (N= 59.747), davon 5 (N=46.977) ausschließlich bei Patienten mit DM Typ 2 (hier dargestellt)

Charakteristika der Population:

- Follow-up im Median 2,4-42 J., Durchschnittsalter 63-64 J., Anteil Pat. mit Herzinsuffizienz 10-24%

Qualität der Studien:

- Low risk of bias

Studienergebnisse (nur Ergebnisse der 5 RCTs bei Pat. mit DM Typ 2):

- Gesamt mortalität:
 - Signifikante Risikoreduktion HR 0,84, 95%-CI 0,77;0,93, $I^2 = 47\%$, GRADE quality level: moderate
- Kardiovaskuläre Mortalität:
 - Signifikante Risikoreduktion HR 0,83, 95%-CI 0,72;0,95, $I^2 = 0\%$, GRADE quality level: moderate
- Composite kidney outcome
 - Signifikante Risikoreduktion HR 0,64, 95%-CI 0,57;0,72, $I^2 = 24\%$, GRADE quality level: high
- Sicherheit:
 - Diabetische Ketoazidose:
 - Signifikant höheres Risiko in Interventionsgruppe OR 2,86; 95%-CI 1,39;5,86, $I^2 = 17\%$; GRADE quality level: high
 - Genitale Infektion:
 - Signifikant höheres Risiko in Interventionsgruppe OR 3,95; 95%-CI 3,01;5,18, $I^2 = 38\%$; GRADE quality level: moderate

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, across a broad sample of patients with cardiometabolic and kidney disease, SGLT2i therapy results in moderate reductions in all-cause mortality, CV mortality, and MI, and substantial reductions in HHF and adverse kidney outcomes.

3.4 Leitlinien

KDIGO, 2020 [5].

Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this project was to develop an evidence-based clinical practice guideline for the monitoring, prevention of disease progression, and treatment in patients with diabetes and CKD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der LL von 2012
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz gemäß GRADE;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- OVERVIEW PROCESS
 - The guideline development process included the following steps:
 - Appointing Work Group members and the Evidence Review Team (ERT)
 - Finalizing guideline development methodology
 - Defining scope and topics of the guideline
 - Formulating clinical questions—identifying the Population, Intervention, Comparator, Outcome, Methods (PICOM)
 - Selecting topics for systematic evidence review and linking to existing Cochrane Kidney and Transplant systematic reviews
 - Developing and implementing literature search strategies
 - Selecting studies according to predefined inclusion criteria
 - Conducting data extraction and critical appraisal of the literature
 - Performing evidence synthesis and meta-analysis
 - Grading the quality of the evidence for each outcome across studies
 - Grading the strength of the recommendation, based on the quality of the evidence, and other considerations
 - Finalizing guideline recommendations and supporting rationale
 - Convening a public review of the guideline draft in December 2019
 - Amending the guideline based on the external review feedback and updating the literature search
 - Finalizing and publishing the guideline

Recherche/Suchzeitraum:

- LL wurde im Feb. 2020 zuletzt aktualisiert

LoE/GoR entsprechend GRADE:

Table 3 | Classification for certainty and quality of the evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect is close to the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often it will be far from the true effect.

Table 5 | KDIGO nomenclature and description for grading recommendations

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 "We recommend"	Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2 "We suggest"	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Risikoklassifikation:

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min per 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

Empfehlungen

Recommendation 1.2.1:

We recommend that treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or an angiotensin II receptor blocker (ARB) be initiated in patients with diabetes, hypertension, and albuminuria, and that these medications be titrated to the highest approved dose that is tolerated (1B).

Recommendation 4.2.1:

We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A).

Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad)

Referenzen zu 1.2.1:

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870–878.
Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1577–1578.
Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861–869.
Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing endstage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003;63:1499–1507.
Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;6:CD006257.

Referenzen zu 4.2.1 (Auswahl):

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.
Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–2306.
Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.
Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373: 2117–2128.

Cosentino et al., 2019 [2].

European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

Zielsetzung/Fragestellung

This is the third set of Guidelines produced by the ESC in collaboration with the EASD, designed to provide guidance on the management and prevention of cardiovascular (CV) disease (CVD) in subjects with, and at risk of developing, diabetes mellitus (DM).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: The Members of this Task Force were selected by the ESC and EASD, including representation from relevant ESC sub-specialty groups, in order to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: The experts of the writing and reviewing panels provided declaration of interest forms for all relationships that might be perceived as real or potential sources of conflicts of interest. These forms were compiled into one file and can be found on the ESC website (<http://www.escardio.org/guidelines>).
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: nicht dargestellt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Update der Fassung von 2013

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2019

GoR

Table 1 Classes of recommendations

	Definition	Wording to use	
Classes of recommendations	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

©ESC 2019

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen

Prevention and management of CKD in patients with DM

A RAAS blocker (ACEI or ARB) is recommended for the treatment of hypertension in patients with DM, particularly in the presence of proteinuria, microalbuminuria, or LVH. ^{167–170}	I	A
Treatment with an SGLT2 inhibitor (empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin) is associated with a lower risk of renal endpoints and is recommended if eGFR is 30 to <90 mL/min/1.73 m ² . ^{306,311,313,496}	I	B

Referenzen aus Leitlinien

167. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.

168. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091-2096.

169. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-2111.

170. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77-85.

306. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

311. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.

313. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.

496. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-334.

Diabetes Canada, 2018 [3].

Diabetes Canada

Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: ja
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Independent Methods Review (IMR) committee was established to ensure consistency and rigour in the recommendation development process
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: ja
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Update alle 5 J., letzte Fassung 2013

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE

Studies of treatment and prevention

Level 1A	Systematic overview or meta-analysis of high-quality RCTs a) Comprehensive search for evidence b) Authors avoided bias in selecting articles for inclusion c) Authors assessed each article for validity d) Reports clear conclusions that are supported by the data and appropriate analyses OR Appropriately designed RCT with adequate power to answer the question posed by the investigators a) Patients were randomly allocated to treatment groups b) Follow up at least 80% complete c) Patients and investigators were blinded to the treatment* d) Patients were analyzed in the treatment groups to which they were assigned e) The sample size was large enough to detect the outcome of interest
Level 1B	Non-randomized clinical trial or cohort study with indisputable results
Level 2	RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria
Level 3	Non-randomized clinical trial or cohort study; systematic overview or meta-analysis of level 3 studies
Level 4	Other

GoR

Table 2

Criteria for assigning grades of recommendations for clinical practice

Grade	Criteria
Grade A	The best evidence was at Level 1
Grade B	The best evidence was at Level 2
Grade C	The best evidence was at Level 3
Grade D	The best evidence was at Level 4 or consensus

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen aus Kapitel Chronic Kidney Disease in Diabetes

5. Adults with diabetes and CKD with either hypertension or albuminuria should receive an ACE inhibitor or an ARB to delay progression of CKD [Grade A, Level 1A for ACE inhibitor use in type 1 and type 2 diabetes, and for ARB use in type 2 diabetes (69,75,77–81,84–86); Grade D, Consensus for ARB use in type 1 diabetes].

8. Combinations of ACE inhibitor, ARB or DRI should not be used in the management of diabetes and CKD [Grade A, Level 1 (95,98)].

10. In adults with type 2 diabetes with clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s) and with an eGFR >30 mL/min/1.73m², an SGLT2 inhibitor with proven renal benefit may be considered to reduce the risk of progression of nephropathy [Grade B, Level 2 (106) for empagliflozin; Grade C, Level 3 (107) for canagliflozin].

Referenzen

69. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S153–5.
75. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.
77. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60.
78. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
79. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–8.
80. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–8.
81. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497–504.
84. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370–9.
85. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577–81.
86. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, et al. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999;319:24–5.
95. Tobe SW, Clase CM, Gao P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: Results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011;123:1098–107.
98. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–13.
106. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–34.
107. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2021)
am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetic Nephropathies] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
4	#2 AND #3
5	(diabetic OR diabetes OR dmt2 OR t2dm OR intracapillar* OR nodular*):ti,ab,kw AND (nephropath*OR kidney* OR renal OR glomeruloscleros* OR CKD):ti,ab,kw
6	(kimmelstiel*):ti,ab,kw
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Jan 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	diabetic nephropathies/therapy[mh]
2	"Renal Insufficiency, Chronic"[mh] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[mh]
3	diabetic[ti] OR diabetes[ti] OR dmt2[tiab] OR t2dm[tiab] OR intracapillar*[tiab] OR nodular*[tiab]
4	nephropath*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR kidney failure*[tiab] OR renal failure*[tiab] OR renal Insufficienc*[tiab] OR kidney Insufficienc*[tiab] OR renal impairment*[tiab] OR kidney impairment*[tiab] OR kidney*[ti] OR renal[ti] OR glomeruloscleros*[tiab] OR CKD[tiab]
5	#3 AND #4
6	kimmelstiel*[tiab]
7	#2 OR #5 OR #6
8	(#7) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
9	#1 OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev

	implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
11	(#10) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	diabetic nephropathies[mh]
2	"Renal Insufficiency, Chronic"[mh] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[mh]
3	diabetic[ti] OR diabetes[ti] OR dmt2[tiab] OR t2dm[tiab] OR intracapillar*[tiab] OR nodular*[tiab]
4	nephropath*[tiab] OR kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR kidney failure*[tiab] OR renal failure*[tiab] OR renal Insufficienc*[tiab] OR kidney Insufficienc*[tiab] OR renal impairment*[tiab] OR kidney impairment*[tiab] OR kidney*[ti] OR renal[ti] OR glomeruloscleros*[tiab] OR CKD[tiab]
5	#3 AND #4
6	kimmelstiel*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #5 OR #6

8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Cai J, Huang X, Zheng Z, Lin Q, Peng M, Shen D.** Comparative efficacy of individual renin-angiotensin system inhibitors on major renal outcomes in diabetic kidney disease: a network meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(11):1968-1976.
2. **Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.** 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
3. **Diabetes Canada.** Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), zuletzt geändert am 17.12.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2350/DMP-A-RL_2020-12-17_iK-2021-01-01.pdf.
5. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98(4s):S1-115.
6. **Liu X, Ma L, Li Z.** Effects of renin-angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endocrinol Invest* 2020;43(7):959-972.
7. **Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al.** SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(11):845-854.
8. **Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, Goldsmith D, Soler MJ, Tomson C, et al.** Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(1):12-22.
9. **Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al.** Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2020;232:10-22.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-013

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 11.02.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

indiziert zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz “zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard wird durch die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes definiert, die in einer Konsultationsfassung vorliegt (1). Nichtmedikamentöse Basistherapie sind Diät, Gewichtsabnahme bei Übergewicht, körperliche Aktivität und Nikotinkarenz (1). Nach Ausschöpfen der nichtmedikamentösen Basistherapie besteht unter Berücksichtigung individueller Therapieziele eine Indikation für eine zusätzliche Arzneimitteltherapie. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse (z. B. bei klinisch relevanter renaler Erkrankung) werden entsprechend dem Algorithmus der NVL empfohlen: Metformin oder Metformin plus Natrium(Sodium)-Glukose-Transporter-2-Hemmer (SGLT-2-Hemmer) und/oder GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) ((1), siehe Abbildung 6). Der Zielbereich für das HbA_{1c} wird in einem Korridor von 6,5 % und 8,5 % definiert. In klinischen Studien werden sowohl kardiovaskuläre Endpunkte als auch zusammengesetzte renale Endpunkte insbesondere durch SGLT-2-Hemmer signifikant vermindert, aber auch durch GLP-1-RA (siehe Vergleich der kardiovaskulären Endpunktstudien in Tabellen 9 und 10 der NVL Typ-2-Diabetes, (1)).

Basistherapie zur Behandlung eines Hypertonus bei Diabetes mellitus ist die Gabe eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers (ACE-Hemmers) oder eines AT1-Rezeptorantagonisten (Sartan). Falls keine Proteinurie vorliegt, sind andere Antihypertensiva wahrscheinlich gleichwertig (2).

Der Nutzen einer Lipidsenkung zur Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten ist nicht gut dokumentiert. Eine Lipidsenkung mit einer festen Dosis eines Arzneimittels wird jedoch empfohlen (1).

Die Versorgungspraxis nach Arzneiverordnungs-Report (3) spiegelt die oben genannten Empfehlungen wider: Im Jahr 2019 zeigte sich im Vergleich zu 2018 bei Metformin eine steigende Verordnung mit zuletzt 652 Mio. DDD. SGLT-2-Hemmer und GLP-1-RA wurden erneut um ca. 30 % mehr verordnet (ca. 180 Mio. DDD bzw. 94 Mio. DDD).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Es ist sinnvoll, Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min als separate Gruppe zu betrachten, da Metformin und SGLT-2-Hemmer für diese Patienten nicht zugelassen sind. Die SGLT-2-Hemmer Empagliflozin und Dapagliflozin sollten sogar ab einer GFR < 45 ml/min nicht eingesetzt werden, Dapagliflozin in der Indikation Herzinsuffizienz ist allerdings zugelassen bis zu einer GFR < 30 ml/min. Bei einer GFR > 15 ml/min < 30 ml/min werden GLP-1-RA empfohlen (1).

Bei Dialysepatienten ist die Lipidsenkung zur Senkung des kardiovaskulären Risikos nicht belegt (4).

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-2aufl-konsultation.pdf> (letzter Zugriff: 10. Februar 2021). 2. Auflage. Konsultationsfassung, AWMF-Register-Nr.: nvl-001, 2020.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group: KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98: S1-S115.
3. Freichel M, Mengel K: 12. Antidiabetika. In: U. Schwabe, W.-D. Ludwig (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin: Springer-Verlag, 2020.
4. Wanner C, Krane V, März W et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-013

Kontaktdaten

Fachgesellschaft DGFN: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Fachgesellschaft DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Indikation gemäß Beratungsantrag

indiziert zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz “zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“? **Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) ist ein relevanter Risikofaktor für kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität (CVD) und chronischer Nierenerkrankung (CKD). Ein hoher Anteil (ca. 50%) der Patienten mit DMT2 hat einen behandlungsbedürftigen Bluthochdruck, der ebenfalls ein Risikofaktor für CVD und CKD darstellt. CKD ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität (Shlipak MG, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. N Engl J Med. 2013;369:932-43; Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. N Engl J Med 2014;370:1514-1523).

Für die Behandlung des DMT2 gilt die 2. Auflage NVL Diabetes <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes> die gerade als Konsultationsfassung (Stand Februar 2021) öffentlich zugänglich ist. Diese NVL löst die 1. Auflage ab. Sie unterscheidet sich wesentlich von der 1. Auflage. Die 2. Auflage NVL Diabetes stellt die partizipative Entscheidungsfindung (PEF) in den Vordergrund und gibt Hinweise auf Kriterien die bei der Entscheidungsfindung zu Therapiezielen eine Rolle spielen können.

Die NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter von 2010 ist abgelaufen und nicht mehr gültig. In ihr werden Empfehlungen gegeben, die nicht kompatibel sind mit der 2019 gemeinsam von der DEGAM und DGfN verabschiedeten S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-048.html> und der KDIGO Leitlinie. Diese Leitlinien machen Empfehlungen die sich nicht speziell auf Patienten mit DMT2 beziehen, aber trotzdem relevant sind.

Wesentliche therapeutische Empfehlungen sind:

- Blutdruckkontrolle falls erhöht, bevorzugt mit ACEI, Blutdruckziel systolisch < 140 mmHg, niedrigere Ziele individuell vereinbaren
- Bei Vorliegen eines Diabetes Diabetesbehandlung durchführen
- Anpassen und vermeiden nephrotoxischer Medikation

In zwei Bereichen hat sich neue Evidenz ergeben die auch in dieser Leitlinie noch nicht berücksichtigt sind:

- Es gibt aus mehreren Studien Evidenz dass SGLT2-Hemmer nephroprotektive Effekt haben bei höheren CKD Stadien. (Palmer SC, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2)

inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573).

- Es gibt nun Evidenz dass Harnsäure senkende Therapie (ULT) keinen nephroprotektiven Effekt hat (Badve SV et al. CKD-FIX Study Investigators. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2504-2513. doi: 10.1056/NEJMoa1915833. PMID: 32579811).

Die Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis berücksichtigt die alte Auflage KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. 2020 ist ein Update dieser Leitlinien erschienen <https://www.kidney-international.org/action/showPdf?pii=S0085-2538%2820%2930718-3>. Diese Leitlinie betont ebenfalls die individuellen Therapieziele und adressiert die in den deutschen Leitlinien noch nicht berücksichtigte Rolle der SGLT2-Hemmer bei CKD.

Ergänzend hierzu erstellen die American Diabetes Association gemeinsam mit European Association for the Study of Diabetes Leitlinien zum Management des Typ 2 Diabetes (Buse et al., *Diabetes Care* 2020;43:S14-S31). Unverändert bleibt in den Leitlinien, dass nicht-medikamentöse Maßnahmen an erster Stelle des Managements eines Typ 2 Diabetes stehen (Kontrolle des Körpergewichtes, körperliche Aktivität, kein Nikotinkonsum) und danach gilt für diese Fachgesellschaften Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl. Neu ist, dass zusätzlich zu obigem Vorgehen nun empfohlen wird, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, einer Herzinsuffizienz oder einer CKD zusätzlich GLP-1-RA oder SGLT-2-Hemmer mit nachgewiesenem Benefit in der Senkung des CV-Risikos einzusetzen unabhängig von der Höhe des HbA1c. Für Deutschland gilt dies in der Mitte des Jahres 2020 für die verfügbaren Substanzen Empagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid.

Im einem gewissen Gegensatz hierzu stehen die ESC Guidelines (Cosentino F et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. PMID: 31497854) zur Behandlung von Patienten mit Diabetes oder Prä-Diabetes im Zusammenhang mit CV-Erkrankungen.

Prinzipiell wird in diesen Leitlinien jeder Patient mit Diabetes als jemand mit einem hohen oder sehr hohen CV-Risiko angesehen. Hier wird daher zur Behandlung des Diabetes als erstes Medikament nicht Metformin sondern direkt ein SGLT-2-Hemmer oder ein GLP-1-RA mit nachgewiesenem CV-Nutzen aufgeführt- Metformin ist dann erst die zweite Substanz, wenn mit einer der beiden erstgenannten Substanzen das HbA1c-Ziel nicht erreicht wird. Die Empfehlungen der ESC basieren darauf, dass die kardioprotektiven Wirkungen von manchen SGLT-2-Hemmern und GLP-1-RA auf einem wesentlich solideren Studienmaterial beruhen als für Metformin.

Zu Dosisanpassung von Antidiabetika bei eingeschränkter Nierenfunktion wird auf eine Publikation der AkDÄ in der [Arzneiverordnung in der Praxis 2017](https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201701/024.pdf) verwiesen. (<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201701/024.pdf>)

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Es wird geschätzt dass ca. 75% aller Patienten mit DMT2 in das DMP Diabetes eingeschrieben sind. Im Rahmen des DMPs werden Monitoringintervalle für bestimmte Untersuchungen vorgegeben.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „zur Verzögerung des Fortschreitens der Nierenerkrankung und zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung und Typ-2-Diabetes“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Aktuelle deutsche und internationale Leitlinien stellen die partizipative Entscheidungsfindung (PEF) in den Vordergrund für Therapieziele und den sich daraus ergebenden Behandlungsentscheidungen bei chronischen Erkrankungen bei denen Patienten wesentlich mitwirken müssen. Die Ziele der Patienten (Tabelle 2 NVL) spielen eine entscheidende Rolle bei der Festlegung der Intensität des Monitorings und der Therapie.

Die wichtigsten Faktoren die dabei eine Rolle spielen

- Lebenserwartung, Komorbidität, Lebensqualität
- Unerwünschte Nebenwirkung und Höhe des Nutzens der Therapie

Die Behandlungsempfehlungen der Leitlinie basieren auf dem individuellen Risikoassessment, wobei dies primär für die Entscheidung in der Primärprävention zur Statintherapie und Thrombozytenaggregationshemmung eine Rolle spielt. Die Empfehlungen zur Blutdruckbehandlung decken sich weitgehend und sind unabhängig vom Risikoassessment. Allerdings geben manche Leitlinien unterschiedliche Zielwerte in Abhängigkeit vom Alter vor (ESC), andere nicht (DEGAM).

Die Abschätzung des individuellen Nutzens der Therapie (Effektstärke, NNT) ist in den meisten Leitlinien unzureichend dargestellt und für Ärzte schwierig zu verstehen und zu vermitteln. Dies wird aber in der NVL vorausgesetzt. In Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte leistet dies, einzig dass von DEGAM in der S3-Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ favorisierte Risikoassessment und Beratungsinstrument „arriba“.

Für die Prognose in Bezug auf Fortschreiten der CKD zur ESRD gibt es leider keine befriedigenden Instrumente. Das Instrument <https://kidneyfailurerisk.com/> von Tangri et al. ist wahrscheinlich nur in Hochrisikopopulationen sinnvoll und nicht ausreichend validiert. Das Model von Levey, das dem Risikomodell in der KDIGO-Leitlinie zugrunde liegt ist nicht alters- und geschlechtsadjustiert und fasst zu dem 5 Endpunkte zusammen. Die Risikoannahmen sind nicht mit absoluten Zahlen hinterlegt und die dort gewählte Definition für Risikostufen sind nicht allgemein konsentiert.

Ein grundsätzliches Problem aller Modelle zu Niere ist, dass die Abgrenzung der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion von einer krankhaften Abnahme der eGFR nicht sicher zu trennen ist und es bei Älteren und Heimbewohnern zur einer unnötigen Pathologisierung und unangemessenen Intensivierung der Therapie kommen kann. Der Punkt hochbetagte wird in den meisten Leitlinien nur unzureichend rezipiert.

Für die Schätzung des kardiovaskulären Risikos und sich daraus ergebenden Konsequenzen in Bezug auf die Lipidsenkende Therapie in der Primärprävention, bzw. Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung in der Primärprävention machen die Risikomodelle und Leitlinien unterschiedliche Annahmen. Im ESC Model wird für die Mehrheit der Diabetiker und bei CKD eine KHK-Äquivalent angenommen. Diese Annahme führt zu einer drastischen Überschätzung des Risikos und birgt die Gefahr eine Übertherapie insbesondere von Hochbetagten.

In Bezug auf kardiovaskuläre Prävention mit und ohne Diabetes macht die S3-Leitlinie der DEGAM „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“, Empfehlungen. Diese Leitlinie empfiehlt eine Risikoabschätzung mit dem Risikoassessment und Beratungsinstrument „arriba“. Dieses Instrument berücksichtigt Diabetes bei der Risikokalkulation, ebenso der PROCAM Rechner, im Gegensatz zum Risikomodel der ESC. Die Nierenfunktion wird dort wie bei anderen Risikoassessmentinstrumenten nicht berücksichtigt, da sie die Prädiktion nicht verbessert. Lediglich das englische QRISK-Instrument zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos (<https://www.qrisk.org/>) berücksichtigt die Nierenfunktion, ist aber in Deutschland nicht einsetzbar, da es die Postleitzahl als Marker für den Sozialstatus mitberücksichtigt. Die Nicht-Berücksichtigung des Sozialstatus ist eine wesentliche Schwäche fast aller Prognoseinstrumente, da der Sozialstatus wesentlich zum residual confounding beiträgt.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

1. Tangri N, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. JAMA. 2016;315(2):1-11
2. Levey AS, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011;80:17-28.
 - Auflage NVL Diabetes 2020 <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes>
 - S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis **2019** <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-048.html>
 - KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.
 - DEGAM 2017 Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>