

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Finerenon (KERENDIA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klassifikation und Prognose der CKD anhand der eGFR und der UACR.....	7
Abbildung 2: Normale Nierenmorphologie (A) und strukturelle Veränderungen bei T2DM (B)	8
Abbildung 3: Normales Nephron (A) und diabetisches Nephron mit veränderter Nierenhämodynamik (B)	9
Abbildung 4: Wirkmechanismus von Finerenon	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
Cl	Chlorid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate)
IL	Interleukin
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MR	Mineralokortikoidrezeptor
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
nsMRA	Nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
P _{GC}	Druck in der glomerulären Kapillare (Pressure in Glomerular Capillary)
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
sMRA	Steroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
T2DM	Diabetes mellitus Typ II
UACR	Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio)
VerfO	Verfahrensordnung

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Finerenon
Handelsname:	KERENDIA®
ATC-Code:	C03DA05
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16807354	EU/1/21/1616/001-005	10 mg	N1 (28 Filmtabletten)
16807377	EU/1/21/1616/001-005	10 mg	N1 (28 Filmtabletten)
16807437	EU/1/21/1616/001-005	10 mg	N3 (98 Filmtabletten)
16807383	EU/1/21/1616/006-010	20 mg	N1 (28 Filmtabletten)
16807420	EU/1/21/1616/006-010	20 mg	N1 (28 Filmtabletten)
16807414	EU/1/21/1616/006-010	20 mg	N3 (98 Filmtabletten)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Finerenon (Handelsname KERENDIA®) ist ein neuartiger, selektiver, nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (nsMRA), der als erster Vertreter dieser Substanzklasse zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease; CKD) mit Albuminurie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ II (T2DM) indiziert ist. Durch die selektive Blockade des Mineralokortikoidrezeptors (MR) hemmt Finerenon spezifische, MR-vermittelte, entzündliche und fibrotische Prozesse in Nieren, Herz und Blutgefäßen, wo Finerenon auch der Natriumretention und hypertrophen Prozessen entgegenwirkt (Bauersachs 2015; Kolkhof 2014; Kolkhof 2016).

Definition und Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung

Die CKD ist gemäß der Organisation Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) definiert als pathologische Veränderungen der Nierenstruktur und/oder -funktion, die mindestens drei Monate fortauern und die Gesundheit der Patienten beeinflussen (KDIGO 2013). Die Diagnose erfolgt anhand einer anhaltend erhöhten Albuminausscheidung (Albuminurie), einer anhaltend reduzierten geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) oder beidem (KDIGO 2013).

Die Klassifikation der CKD beruht somit auf einer Kombination aus eGFR-Niveau und Albuminurie als Indikatoren der Nierenfunktion und der Nierengewebschädigung: Patienten werden auf der Grundlage der eGFR in die Schweregrade G1 bis G5 und auf Basis des Wertes der Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio; UACR) in die Kategorien A1 bis A3 (siehe Abbildung 1) eingeteilt (Gaitonde 2017; KDIGO 2013). Das Risiko einer Progression der CKD nimmt mit sinkender eGFR und steigender UACR zu (KDIGO 2013).

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			

Abbildung 1: Klassifikation und Prognose der CKD anhand der eGFR und der UACR

Quelle: (KDIGO 2013)

Grün: geringes Risiko (liegt kein anderer Indikator für eine Nierenerkrankung vor, besteht keine CKD);
Gelb: mäßig erhöhtes Risiko; Orange: hohes Risiko; Rot: sehr hohes Risiko

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Entwicklung der chronischen Nierenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II

Einer der häufigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD ist T2DM (DDG und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe 2022). Schätzungsweise bis zu 40% der Patienten mit T2DM entwickeln im Krankheitsverlauf eine CKD (Persson 2018). Die CKD als Komplikation eines T2DM ist die häufigste Ursache für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease; ESRD). Das Fortschreiten der CKD bei Patienten mit T2DM wird durch die Kombination metabolischer, hämodynamischer sowie entzündlicher und fibrotischer Faktoren beeinflusst (Alicic 2017; Bauersachs 2015; Mora-Fernández 2014).

Chronisch hyperglykämische Bedingungen bei Patienten mit T2DM führen zu Veränderungen des Zellstoffwechsels. Es werden verschiedene intrazelluläre Prozesse ausgelöst, darunter die Bildung von fortgeschrittenen glykierten Reaktionsprodukten und reaktiven Sauerstoffspezies sowie eine Aktivierung der α - und β -Isoformen der Proteinkinase C in den Glomeruli (Kanwar 2011). Die Aktivierung der Proteinkinase C beeinflusst eine Reihe nachgeschalteter Signalwege, die zu einem veränderten Blutfluss, einer veränderten Kapillarpermeabilität, einer erhöhten Produktion von extrazellulären Matrixproteinen sowie zu einer Expansion des Mesangiums führen (siehe Abbildung 2) (Alicic 2017; Mora-Fernández 2014). Die aus der Expansion des Mesangiums resultierende Verringerung der Kapillaroberfläche trägt zu

glomerulärer Hypertonie, Albuminurie und einer verringerten glomerulären Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate; GFR) bei (Thomas 2015).

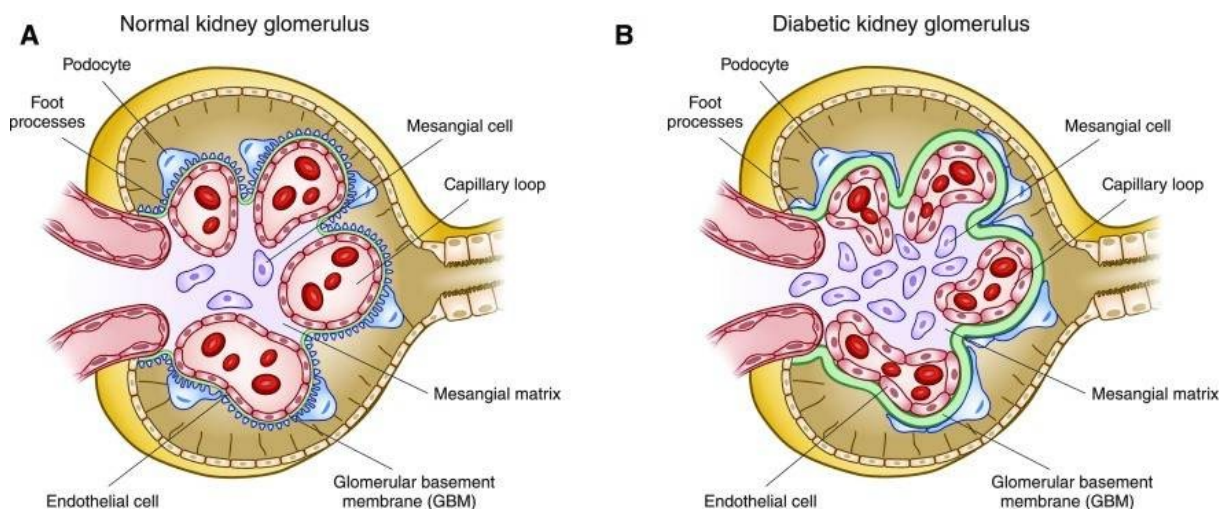


Abbildung 2: Normale Nierenmorphologie (A) und strukturelle Veränderungen bei T2DM (B)

Quelle: (Alicic 2017)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Hämodynamische Anomalien bei Patienten mit T2DM manifestieren sich in intraglomerulärer Hypertonie, Hyperfiltration und systemischer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Eine zentrale Rolle übernimmt hierbei das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das direkt an der Regulation des Blutdrucks und des Flüssigkeitsvolumens beteiligt ist und bei Dysregulation zu Gefäßverletzungen und Entzündung beiträgt (Mora-Fernández 2014). Hyperglykämie induziert die Aktivierung des lokalen renalen RAAS und erhöht die Produktion des RAAS-Effektormoleküls Angiotensin-II. Angiotensin-II wiederum bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, eine Steigerung des intravasalen Volumens und trägt somit zu einer Erhöhung des glomerulären Wasserdrucks bei. Darüber hinaus bewirkt Angiotensin-II eine vermehrte Ausschüttung von Aldosteron in der Nebennierenrinde, das hauptsächlich die Natrium- und Wasserretention in den Nieren reguliert (Macia-Heras 2012; Mora-Fernández 2014). In gesunden Nieren wird der intraglomeruläre Druck durch das Gleichgewicht zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion in den afferenten und efferenten Arteriolen bestimmt (Radi 2019). Unter hyperglykämischen Bedingungen ist die proximale tubuläre Rückresorption von Glukose erhöht. Dies resultiert in einer verminderten distalen Abgabe von gelösten Stoffen an die Macula densa und einer Dilatation der afferenten Arteriole (siehe Abbildung 3) (Alicic 2017). Es kommt zu einem hohen intraglomerulären Druck und glomerulärer Hyperfiltration, die letztlich zu Glomerulosklerose, tubulointerstitieller Entzündung und Fibrose sowie Organschäden führt (Alicic 2017; Mora-Fernández 2014).

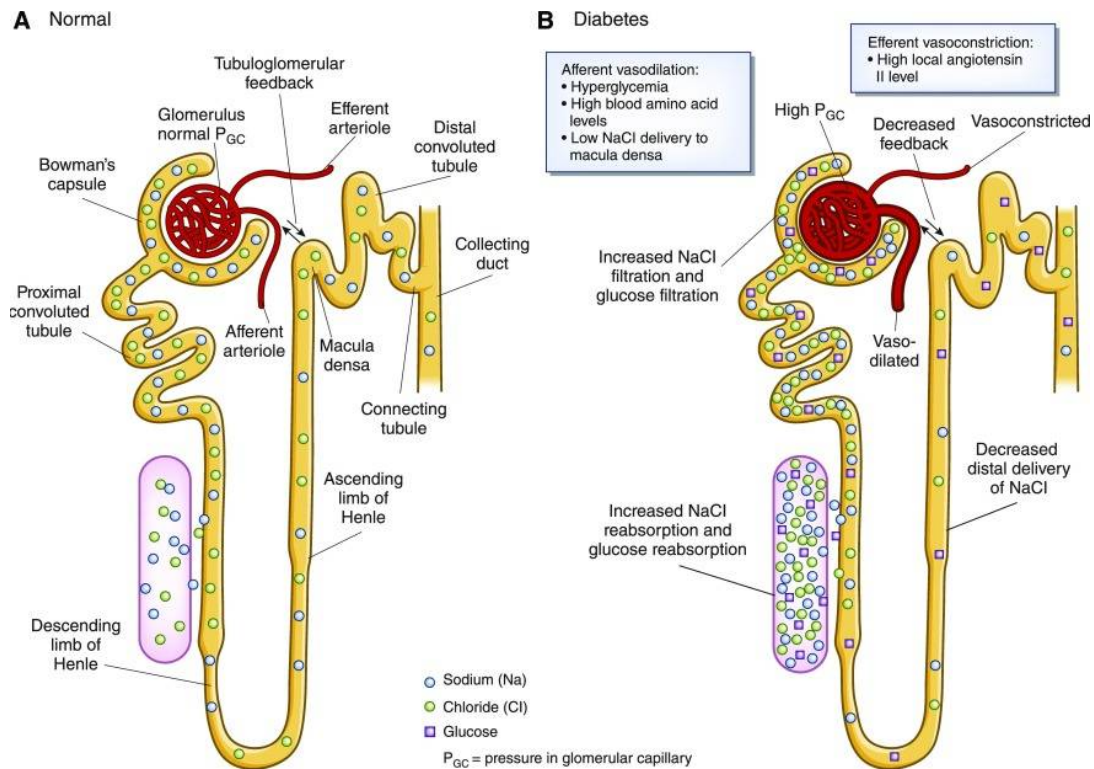


Abbildung 3: Normales Nephron (A) und diabetisches Nephron mit veränderter Nierenhämodynamik (B)

Quelle: (Alicic 2017)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tubulointerstitielle Entzündung und Fibrose sind zentrale pathophysiologische Treiber für die Progression der CKD bei Patienten mit T2DM. Die MR mit ihrem Liganden Aldosteron übernehmen hierbei eine zentrale Rolle (Bauersachs 2015; Kolkhof 2014). Die wichtigste physiologische Funktion von Aldosteron ist die Bindung an die MR in den Nieren, wodurch das Natrium- und Kaliumgleichgewicht aufrechterhalten und der Blutdruck kontrolliert wird. Patienten mit T2DM haben eine erhöhte Aldosteron-Biosynthese, die mit einer Aktivierung des intrarenalen RAAS verbunden ist (Macia-Heras 2012; Mora-Fernández 2014). Unter pathologischen Bedingungen wie einem erhöhten Aldosteronspiegel, erhöhter Glukosekonzentration, oxidativem Stress und/oder erhöhter Salzkonzentration (salzreiche Umgebung) kommt es zu einer Überaktivierung der MR (Bauersachs 2015; Buonaferne 2018). Eine Überaktivierung der MR treibt Entzündung und Fibrose durch eine erhöhte Expression von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. Tumornekrosefaktor- α , Interleukin [IL]-1 β und IL-6) und profibrotischen Molekülen (z. B. Transforming Growth Factor- β , Platelet-Derived und Connective Tissue Growth Factor) in den Nieren und im Herzen an (Bauersachs 2015; Buonaferne 2018). In den Nieren führt dies zu einer glomerulären Hypertrophie, erhöhtem Druck im Gefäßsystem und in der internen Struktur, reduziertem renalen Blutfluss und schließlich zu Vernarbungen (Glomerulosklerose), die eine wirksame Filtration zunehmend erschweren (Bauersachs 2015; Fukuda 2011). Im Herzen können Entzündung und Fibrose, ausgelöst durch eine MR-Überaktivierung, zu einer myokardialen Hypertrophie, kardialen Remodeling, einer

Arrhythmie, vermindertem koronaren Blutfluss und einer Myokardschädigung führen (Bauersachs 2015; Buonafine 2018).

Wirkmechanismus von Finerenon

Die Überaktivierung von MR führt zu einer Kaskade von entzündlichen und fibrotischen Faktoren in Nieren und Herz, welche maßgeblich zu Nieren- und Herzschäden beiträgt, und ist deshalb als einer der wichtigsten zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM angesehen (Bauersachs 2015; Kolkhof 2016). Finerenon ist ein neuartiger, selektiver nsMRA, der die MR als voluminöser, passiver Antagonist blockiert (Amazit 2015). Durch seine spezifische Bindungsweise veranlasst Finerenon eine Konformationsänderung in den MR, reduziert dadurch die zellspezifische Kofaktor-Rekrutierung, blockiert die Transkription proinflammatorischer und profibrotischer Gene und verringert folglich das Risiko des Fortschreitens der CKD und kardiovaskulärer Ereignisse (siehe Abbildung 4) (Bärfacker 2012; Grune 2018; Kolkhof 2014).

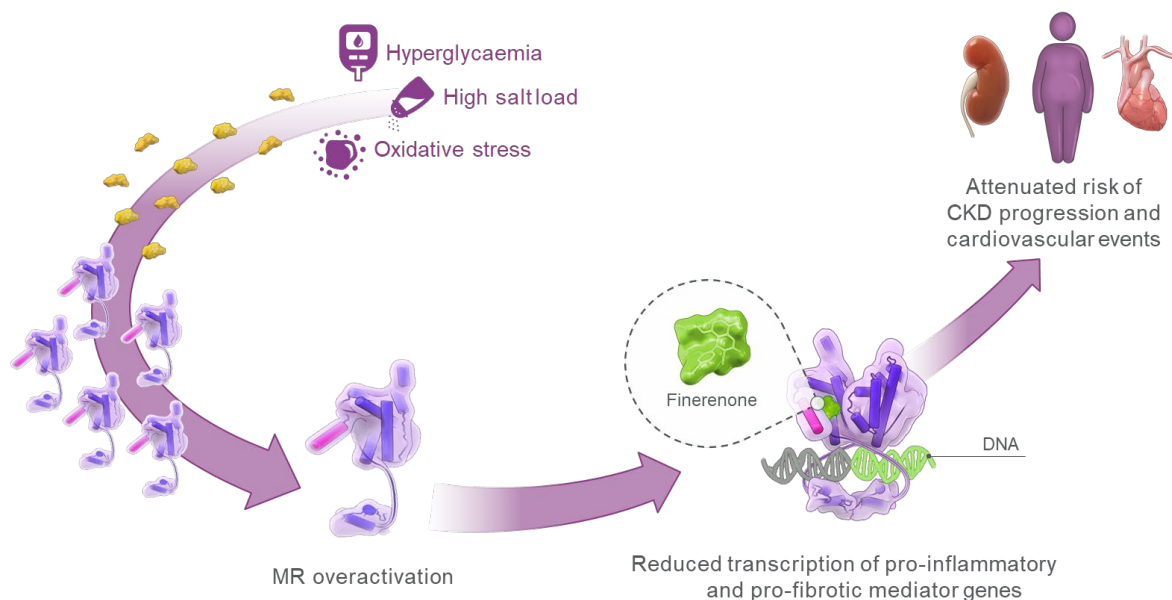


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Finerenon

Quelle: eigene Darstellung

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bislang wurden beim Management der CKD in Verbindung mit T2DM die pathologischen Faktoren Entzündung und Fibrose, die durch eine Überaktivierung der MR ausgelöst werden, kaum adressiert. Die derzeitige Standardbehandlung für CKD in Verbindung mit T2DM zielt hauptsächlich auf die hämodynamischen und metabolischen Signalwege ab und umfasst die Kontrolle von Hyperglykämie und Hypertonie sowie die Verwendung von RAAS-Blockern (Angiotensin-konvertierende Enzym-inhibitoren oder Angiotensinrezeptorblocker) und Natrium-Glukose-Cotransporter 2-Inhibitoren (KDIGO 2022). Trotz dieser bestehenden Behandlungsmöglichkeiten kommt es bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM weiterhin zu einem Fortschreiten der CKD und es besteht weiterhin ein Risiko für die Entwicklung einer ESRD und Herz-Kreislauf-Komplikationen (Alicic 2017). Finerenon

adressiert mit seinem spezifischen Wirkmechanismus die Überaktivierung der MR, die wesentlich zur Progression der CKD und zum Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beiträgt und stellt damit einen neuen, innovativen Therapieansatz dar (Agarwal 2021a; Bakris 2020; Pitt 2021).

Im Vergleich zu den steroidal Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (sMRA) Spironolacton und Eplerenon zeigt Finerenon in präklinischen Modellen zu Nieren- und Herzerkrankungen eine robustere entzündungshemmende und antifibrotische Wirkung (Kolkhof 2014). Es wird angenommen, dass diese Unterschiede in der Wirksamkeit auf die qualitativ unterschiedlichen Bindungseigenschaften an die MR zurückzuführen sind, was bei Finerenon zu einem spezifischen Genexpressionsprofil mit stärkerer Herunterregulierung proinflammatorischer und profibrotischer Gene führen kann (Agarwal 2021b). Die sMRA haben aufgrund ihrer flacheren Struktur eine geringere antagonistische Potenz für die MR, d. h., sie hindern die MR nicht physisch daran, eine agonistische Konformation einzunehmen und können potenziell durch Aldosteron und andere MR-Agonisten verdrängt werden (Fagart 2010). Im Gegensatz dazu blockiert Finerenon die MR auch bei Exposition durch MR-Agonisten (Grune 2018).

Die nichtsteroidale Struktur von Finerenon beeinflusst nicht nur das Bindungsmodell innerhalb der MR, sondern bestimmt insbesondere die physikochemischen Eigenschaften wie Lipophilie und Polarität, die sich stark auf die Plasmaproteinbindung, die Gewebepenetration und die Verteilung im Körper auswirken. Die sMRA sind sechs- bis zehnmal lipophiler als Finerenon und weisen eine geringere Polarität auf (Kolkhof 2015). Präklinische Daten zeigen eine ausgewogene Verteilung von Finerenon in Herz- und Nierengewebe, während sMRA in präklinischen Untersuchungen eine drei- bis sechsfach höhere Konzentration in den Nieren aufwiesen (FDA 2003; Kolkhof 2014; Platt 1972). Finerenon weist zudem eine hohe Selektivität für die MR und im Gegensatz zu den sMRA keine relevante Affinität für Androgen-, Progesteron-, Östrogen- und Glukokortikoidrezeptoren auf (Bärfacker 2012; Pitt 2012).

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon wurde in den zwei aufeinander abgestimmten und komplementär entworfenen randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nachgewiesen. Ziel der Studien war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Finerenon hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM zu untersuchen (Bakris 2020; Pitt 2021). Zusätzlich wurden im Rahmen der präspezifizierten Analyse FIDELITY die gepoolten Daten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD ausgewertet (Agarwal 2021a). Das Patientenkollektiv der beiden Studien umfasste insgesamt mehr als 13.000 Patienten mit CKD 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen. ^b	nein	16.02.2022	A
Kerendia wird angewendet zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen. Für Studienergebnisse zu renalen und kardiovaskulären Ereignissen, siehe Abschnitt 5.1. ^{c, d}		06.02.2023	B ^e
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Anwendungsgebiet nach Erstzulassung</p> <p>c: Neues Anwendungsgebiet nach Indikationserweiterung</p> <p>d: Gemäß Fachinformation sollen Patienten mit CKD in Stadium 5 (d. h. mit einer eGFR von <15 mL/min/1,73 m²) nicht mit Finerenon behandelt werden.</p> <p>e: Die Module 3B und 4B beziehen sich, den Anforderungen des G-BA gemäß VerfO entsprechend, auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei demjenigen Patientenkreis, der durch das neue Anwendungsgebiet erstmals einen Indikationsanspruch erhalten hat (G-BA 2022). Dies umfasst die Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation zu KERENDIA[®] in Deutschland (Bayer AG 2023).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen zum Wirkmechanismus von Finerenon stammen aus frei zugänglichen Quellen, weitere Angaben zum Anwendungsgebiet und dem Zulassungsstatus wurden internen Quellen von BAYER entnommen. Zudem wurde die deutsche Fachinformation zu KERENDIA[®] herangezogen (Bayer AG 2023).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Agarwal R., Filippatos G., Pitt B. et al. 2021a. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. European heart journal 43 (6), S. 474–484.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Agarwal R., Kolkhof P., Bakris G. et al. 2021b. *Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine*. *European heart journal* 42 (2), S. 152–161.
3. Alicic R. Z., Rooney M. T. und Tuttle K. R. 2017. *Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities*. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 12 (12), S. 2032–2045.
4. Amazit L., Le Billan F., Kolkhof P. et al. 2015. *Finerenone Impedes Aldosterone-dependent Nuclear Import of the Mineralocorticoid Receptor and Prevents Genomic Recruitment of Steroid Receptor Coactivator-1*. *The Journal of biological chemistry* 290 (36), S. 21876–21889.
5. Bakris G. L., Agarwal R., Anker S. D. et al. 2020. *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes*. *The New England journal of medicine* 383 (23), S. 2219–2229.
6. Bärfacker L., Kuhl A., Hillisch A. et al. 2012. *Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases*. *ChemMedChem* 7 (8), S. 1385–1403.
7. Bauersachs J., Jaisser F. und Toto R. 2015. *Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases*. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 65 (2), S. 257–263.
8. Bayer AG 2023. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023*.
9. Buonafine M., Bonnard B. und Jaisser F. 2018. *Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease*. *American journal of hypertension* 31 (11), S. 1165–1174.
10. DDG und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe 2022. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022*. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf, abgerufen am: 09.06.2022.
11. Fagart J., Hillisch A., Huyet J. et al. 2010. *A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule*. *The Journal of biological chemistry* 285 (39), S. 29932–29940.
12. FDA 2003. *Inspra Drug Approval Package: Pharmacological Review Inspra Drug Approval Package 21-437/S-002*. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-437S002_Inspra_Pharmr.pdf, abgerufen am: 09.06.2022.
13. Fukuda S., Horimai C., Harada K. et al. 2011. *Aldosterone-induced kidney injury is mediated by NFκB activation*. *Clinical and experimental nephrology* 15 (1), S. 41–49.
14. Gaitonde D. Y., Cook D. L. und Rivera I. M. 2017. *Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation*. *American family physician* 96 (12), S. 776–783.

15. G-BA 2022. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: (Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert am 18. August 2022)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
16. Grune J., Beyhoff N., Smeir E. et al. 2018. *Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity*. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) 71 (4), S. 599–608.
17. Kanwar Y. S., Sun L., Xie P. et al. 2011. *A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy*. *Annual review of pathology* 6, S. 395–423.
18. 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: 04.01.2023.
19. 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: 04.01.2023.
20. Kolkhof P., Delbeck M., Kretschmer A. et al. 2014. *Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury*. *Journal of cardiovascular pharmacology* 64 (1), S. 69–78.
21. Kolkhof P., Jaisser F., Kim S.-Y. et al. 2016. *Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside*. *Handbook of experimental pharmacology* 243, S. 271–305.
22. Kolkhof P., Nowack C. und Eitner F. 2015. *Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor*. *Current opinion in nephrology and hypertension* 24 (5), S. 417–424.
23. Macia-Heras M., Del Castillo-Rodriguez N. und Navarro González J. 2012. *The renin–angiotensin–aldosterone system in renal and cardiovascular disease and the effects of its pharmacological blockade*. *J Diabetes Metab* 3 (2), S. 1000171.
24. Mora-Fernández C., Domínguez-Pimentel V., Fuentes M. M. de et al. 2014. *Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics*. *The Journal of physiology* 592 (18), S. 3997–4012.
25. Persson F. und Rossing P. 2018. *Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective*. *Kidney international supplements* 8 (1), S. 2–7.
26. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R. et al. 2021. *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. *The New England journal of medicine* 385 (24), S. 2252–2263.
27. Pitt B., Filippatos G., Gheorghiade M. et al. 2012. *Rationale and design of ARTS: a randomized, double-blind study of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and*

- mild or moderate chronic kidney disease*. European journal of heart failure 14 (6), S. 668–675.
28. Platt D. und Pauli H. 1972. *Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Organ- und subzellulären Verteilung von 3H-Spironolacton*. Arzneimittel-Forschung 22 (10), S. 1801–1802.
29. Radi Z. A. 2019. *Kidney Pathophysiology, Toxicology, and Drug-Induced Injury in Drug Development*. International journal of toxicology 38 (3), S. 215–227.
30. Thomas M. C., Brownlee M., Susztak K. et al. 2015. *Diabetic kidney disease*. Nature reviews. Disease primers 1, S. 15018.