

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Finerenon (KERENDIA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4B

*Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung
(Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) und Diabetes
mellitus Typ II*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	42
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	45
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	46
4.2 Methodik	60
4.2.1 Fragestellung.....	60
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	62
4.2.3 Informationsbeschaffung	64
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	64
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	64
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	65
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	66
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	67
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	68
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	69
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	69
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	70
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	81
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	92
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	94
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	95
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	97
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	122
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	123
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	124
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT	127
4.3.1.3.1.2 Renal bedingte Morbidität – RCT	135

4.3.1.3.1.3	Kardiovaskulär bedingte Morbidität – RCT	170
4.3.1.3.1.4	Gesamthospitalisierung – RCT	213
4.3.1.3.1.5	EQ-5D VAS – RCT	221
4.3.1.3.1.6	KDQoL-36 – RCT	232
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT	260
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	390
4.3.1.3.2.1	EQ-5D VAS – RCT	402
4.3.1.3.2.2	KDQoL-36 – RCT	403
4.3.1.3.2.3	Unerwünschte Ereignisse – RCT	407
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	415
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	415
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	415
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	415
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	416
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	416
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	416
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	419
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	419
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	419
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	419
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	420
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	421
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	421
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	422
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	422
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	423
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	423
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	423
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	424
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	424
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	425
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	425
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	425
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	425
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	426
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	440
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	440
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	440
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	441
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	441

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	441
4.6	Referenzliste	442
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	451
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	454
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	456
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	457
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	464
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	488
Anhang 4-G	: Definition von Ereignissen.....	522
Anhang 4-H	: Ergebnisse der präspezifizierten IPD-Meta-Analyse FIDELITY	531

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon.....	47
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse	49
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon.....	63
Tabelle 4-4: Domänen des KDQoL-36.....	78
Tabelle 4-5: Relevante Subgruppen.....	85
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	102
Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	106
Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	108
Tabelle 4-16: Standardtherapie der antidiabetischen und nicht-antidiabetischen Erkrankungen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	109
Tabelle 4-17: Neu begonnene antidiabetische und nicht-antidiabetische Begleitbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	110
Tabelle 4-18: Zielwerte für die SoC häufig auftretender Komorbiditäten bei CKD	120
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtmortalität	127
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	130
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	132
Tabelle 4-25: Operationalisierung von kombinierter Nierenendpunkt.....	136
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierter Nierenendpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-27: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	139
Tabelle 4-28: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	142
Tabelle 4-29: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	143
Tabelle 4-30: Ergebnisse für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	145
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Beginn von Nierenversagen.....	156
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Beginn von Nierenversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Beginn von Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	159
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Beginn von Nierenversagen (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	163
Tabelle 4-35: Operationalisierung von kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	170
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171

Tabelle 4-37: Ergebnisse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	173
Tabelle 4-38: Ergebnisse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	180
Tabelle 4-39: Operationalisierung von schwere HF-bedingte Ereignisse	189
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere HF-bedingte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-41: Ergebnisse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	192
Tabelle 4-42: Ergebnisse für schwere HF-bedingte Ereignisse (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	194
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Myokardinfarkt.....	197
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	200
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Myokardinfarkt (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	202
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schlaganfall	205
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	208
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Schlaganfall (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	210
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung.....	213
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	216
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	218

Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-5D VAS.....	221
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	224
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	225
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Rücklauf der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	226
Tabelle 4-60: Operationalisierung von KDQoL-36.....	232
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KDQoL-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-62: Ergebnisse für KDQoL-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	235
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	238
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Rücklauf des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	240
Tabelle 4-65: Operationalisierung von UE.....	260
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	264
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	265
Tabelle 4-69: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	266
Tabelle 4-70: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	287

Tabelle 4-71: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	289
Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	391
Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt	394
Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	415
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	416
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	417
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	417
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	418
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	418
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	420
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	421
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	421
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	422
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....	424
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	424
Tabelle 4-86: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse	430
Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	440
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIDELIO-DKD	464
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGARO-DKD	476
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIDELIO-DKD.....	489
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIGARO-DKD	502
Tabelle 4-92 (Anhang): Definition kardiovaskulär bedingter Todesfälle	524
Tabelle 4-93 (Anhang): Kriterien zur Diagnose des Myokardinfarkts.....	527
Tabelle 4-94 (Anhang): Definition des Schlaganfalls	528
Tabelle 4-95 (Anhang): PT für die Definition progressionsbezogener UE.....	530

Tabelle 4-96 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	532
Tabelle 4-97 (Anhang): Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	536
Tabelle 4-98 (Anhang): Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	538
Tabelle 4-99 (Anhang): Standardtherapie der antidiabetischen und nicht-antidiabetischen Erkrankungen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	539
Tabelle 4-100 (Anhang): Neu begonnene antidiabetische und nicht-antidiabetische Begleitbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	540
Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt.....	678

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	131
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	131
Abbildung 4: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	134
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	135
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	140
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	140
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	141
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	141
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	144
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	144
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIODKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	146

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARODKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	146
Abbildung 14: IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	149
Abbildung 15: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	150
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	151
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	151
Abbildung 18: IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	152
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	153
Abbildung 20: IPD-Meta-Analyse für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	154
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	155
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven für Beginn von Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	160
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven für Beginn von Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	160
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	161
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	161
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	162

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <math><15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	162
Abbildung 28: IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	165
Abbildung 29: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	166
Abbildung 30: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <math><15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ...	167
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	168
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	168
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <math><15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	169
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	175
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	175
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	176
Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung)aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	176
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	177
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	177
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	178
Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	178

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	179
Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	179
Abbildung 44: IPD-Meta-Analyse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	182
Abbildung 45: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	183
Abbildung 46: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	184
Abbildung 47: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	185
Abbildung 48: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	186
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	187
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	187
Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..	188
Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	188
Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle..	189
Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurven für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	193
Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurven für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	193
Abbildung 56: IPD-Meta-Analyse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	196
Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	197
Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	201

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	201
Abbildung 60: IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	204
Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	205
Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	209
Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	209
Abbildung 64: IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	212
Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	213
Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	217
Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	217
Abbildung 68: IPD-Meta-Analyse für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	220
Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	221
Abbildung 70: Werte (MW [95%-KI]) der EQ-5D VAS im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerten Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	227
Abbildung 71: Werte (MW [95%-KI]) der EQ-5D VAS im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerten Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	227
Abbildung 72: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	230
Abbildung 73: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	230
Abbildung 74: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	231
Abbildung 75: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne PCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerten Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	245
Abbildung 76: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne PCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerten Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	245

Abbildung 77: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne MCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2).....	246
Abbildung 78: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne MCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	246
Abbildung 79: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	247
Abbildung 80: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	247
Abbildung 81: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	248
Abbildung 82: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	248
Abbildung 83: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	249
Abbildung 84: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)	249
Abbildung 85: IPD-Meta-Analyse für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 8 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	252
Abbildung 86: IPD-Meta-Analyse für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 8 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	252
Abbildung 87: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 9 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	253
Abbildung 88: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	253
Abbildung 89: IPD-Meta-Analyse für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	254
Abbildung 90: IPD-Meta-Analyse für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	254

Abbildung 91: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	255
Abbildung 92: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	255
Abbildung 93: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	256
Abbildung 94: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	256
Abbildung 95: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne PCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	257
Abbildung 96: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne MCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	257
Abbildung 97: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	258
Abbildung 98: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	258
Abbildung 99: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	259
Abbildung 100: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ...	297
Abbildung 101: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle...	297
Abbildung 102: IPD-Meta-Analyse für SUE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	298
Abbildung 103: IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	298
Abbildung 104: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	299
Abbildung 105: IPD-Meta-Analyse für schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	299
Abbildung 106: IPD-Meta-Analyse für SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	300
Abbildung 107: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	301
Abbildung 108: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Anämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	301

Abbildung 109: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	302
Abbildung 110: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Angina pectories aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	302
Abbildung 111: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herzinsuffizienz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	303
Abbildung 112: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Koronare Herzerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	303
Abbildung 113: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Myokardiale Ischämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	304
Abbildung 114: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	304
Abbildung 115: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Vertigo aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	305
Abbildung 116: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Endokrine Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	305
Abbildung 117: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	306
Abbildung 118: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Katarakt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	306
Abbildung 119: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Retinopathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	307
Abbildung 120: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glaskörperblutung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	307
Abbildung 121: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	308
Abbildung 122: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	308
Abbildung 123: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerzen Oberbrauch aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	309
Abbildung 124: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Chronische Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	309
Abbildung 125: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Obstipation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	310
Abbildung 126: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	310
Abbildung 127: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyspepsie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	311
Abbildung 128: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	311

Abbildung 129: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastroösophageale Refluxerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	312
Abbildung 130: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hämorrhoiden aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	312
Abbildung 131: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dickdarmpolyp aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	313
Abbildung 132: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Übelkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	313
Abbildung 133: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Zahnschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	314
Abbildung 134: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Erbrechen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	314
Abbildung 135: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	315
Abbildung 136: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Asthenie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	315
Abbildung 137: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Brustkorbschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	316
Abbildung 138: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ermüdung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	316
Abbildung 139: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	317
Abbildung 140: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	317
Abbildung 141: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT COVID-19 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	318
Abbildung 142: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Periphere Schwellung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	318
Abbildung 143: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Fieber aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	319
Abbildung 144: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	319
Abbildung 145: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Cholelithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	320
Abbildung 146: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Steatosis hepatis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	320
Abbildung 147: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	321
Abbildung 148: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	321

Abbildung 149: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bronchitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	322
Abbildung 150: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	322
Abbildung 151: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Konjunktivitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	323
Abbildung 152: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Erysipel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	323
Abbildung 153: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastroenteritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	324
Abbildung 154: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herpes zoster aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	324
Abbildung 155: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Grippe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	325
Abbildung 156: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nasopharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	325
Abbildung 157: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Parodontitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	326
Abbildung 158: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	326
Abbildung 159: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	327
Abbildung 160: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Atemwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	327
Abbildung 161: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Sinusitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	328
Abbildung 162: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	328
Abbildung 163: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	329
Abbildung 164: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	329
Abbildung 165: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kontusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	330
Abbildung 166: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Sturz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	330
Abbildung 167: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bänderzerrung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	331
Abbildung 168: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedermaßen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	331

Abbildung 169: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	332
Abbildung 170: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	332
Abbildung 171: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinin im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	333
Abbildung 172: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	333
Abbildung 173: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Blutdruck erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	334
Abbildung 174: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT C-reaktives Protein erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	334
Abbildung 175: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	335
Abbildung 176: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	335
Abbildung 177: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glykiertes Hämoglobin erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	336
Abbildung 178: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gewicht erniedrigt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	336
Abbildung 179: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	337
Abbildung 180: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	337
Abbildung 181: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	338
Abbildung 182: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische metabolische Dekompensation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	338
Abbildung 183: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyslipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	339
Abbildung 184: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gicht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	339
Abbildung 185: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	340
Abbildung 186: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	340
Abbildung 187: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperlipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	341
Abbildung 188: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypertriglyzeridämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	341

Abbildung 189: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperurikämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	342
Abbildung 190: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	342
Abbildung 191: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	343
Abbildung 192: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyponatriämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	343
Abbildung 193: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus Typ 2 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	344
Abbildung 194: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Vitamin D-Mangel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	344
Abbildung 195: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	345
Abbildung 196: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Arthralgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	345
Abbildung 197: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	346
Abbildung 198: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bandscheibenprotrusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	346
Abbildung 199: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Muskelspasmen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	347
Abbildung 200: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Myalgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	347
Abbildung 201: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nackenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	348
Abbildung 202: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	348
Abbildung 203: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerz in einer Extremität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	349
Abbildung 204: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Rotatorensyndrom der Schulter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	349
Abbildung 205: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis der Wirbelsäule aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	350
Abbildung 206: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	350
Abbildung 207: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	351
Abbildung 208: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Neuropathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	351

Abbildung 209: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schwindelgefühl aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	352
Abbildung 210: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	352
Abbildung 211: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypoästhesie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	353
Abbildung 212: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ischialgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	353
Abbildung 213: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Synkope aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	354
Abbildung 214: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	354
Abbildung 215: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Angst aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	355
Abbildung 216: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Depression aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	355
Abbildung 217: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schlaflosigkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	356
Abbildung 218: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	356
Abbildung 219: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	357
Abbildung 220: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Nephropathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	357
Abbildung 221: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dysurie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	358
Abbildung 222: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hämaturie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	358
Abbildung 223: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nephrolithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	359
Abbildung 224: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nierenzyste aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	359
Abbildung 225: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	360
Abbildung 226: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	360
Abbildung 227: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gutartige Prostatahyperplasie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	361
Abbildung 228: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Erektionsstörung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	361

Abbildung 229: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	362
Abbildung 230: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	362
Abbildung 231: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Husten aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	363
Abbildung 232: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyspnoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	363
Abbildung 233: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerzen im Oropharynx aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	364
Abbildung 234: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schlafapnoe-Syndrom aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	364
Abbildung 235: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	365
Abbildung 236: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetischer Fuß aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	365
Abbildung 237: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ekzem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	366
Abbildung 238: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pruritus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	366
Abbildung 239: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ausschlag aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	367
Abbildung 240: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hautulkus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	367
Abbildung 241: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	368
Abbildung 242: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Katarakt-Operation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	368
Abbildung 243: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	369
Abbildung 244: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypertonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	369
Abbildung 245: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypotonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	370
Abbildung 246: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	370
Abbildung 247: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	371
Abbildung 248: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	371

Abbildung 249: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	372
Abbildung 250: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	372
Abbildung 251: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	373
Abbildung 252: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	373
Abbildung 253: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	374
Abbildung 254: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	374
Abbildung 255: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	375
Abbildung 256: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	375
Abbildung 257: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	376
Abbildung 258: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	377
Abbildung 259: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	377
Abbildung 260: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	378
Abbildung 261: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	378
Abbildung 262: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	379
Abbildung 263: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	379
Abbildung 264: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	380
Abbildung 265: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	380
Abbildung 266: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	381
Abbildung 267: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	381
Abbildung 268: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Diabetes mellitus Typ 2 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	382

Abbildung 269: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	382
Abbildung 270: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	383
Abbildung 271: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	383
Abbildung 272: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	384
Abbildung 273: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	384
Abbildung 274: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	385
Abbildung 275: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	385
Abbildung 276: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	386
Abbildung 277: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	402
Abbildung 278: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte) in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	403
Abbildung 279: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte) in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	404
Abbildung 280: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	405
Abbildung 281: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	406
Abbildung 282: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	407
Abbildung 283: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT COVID-19 in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	408
Abbildung 284: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pneumonie in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	409
Abbildung 285: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pneumonie in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	410
Abbildung 286: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	411

Abbildung 287: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	412
Abbildung 288: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	413
Abbildung 289: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	414
Abbildung 290 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FIDELIO-DKD	475
Abbildung 291 (Anhang): Flussdiagramm der Studien FIGARO-DKD	487
Abbildung 292 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	543
Abbildung 293 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	544
Abbildung 294 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	545
Abbildung 295 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	546
Abbildung 296 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	547
Abbildung 297 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	548
Abbildung 298 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	549
Abbildung 299 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	550
Abbildung 300 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	551
Abbildung 301 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	552
Abbildung 302 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	553
Abbildung 303 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	554

Abbildung 304 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <math><15\text{ ml/min/1,73 m}^2</math> (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	555
Abbildung 305 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	556
Abbildung 306 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle..	557
Abbildung 307 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <math><15\text{ ml/min/1,73 m}^2</math> (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	558
Abbildung 308 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	559
Abbildung 309 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	560
Abbildung 310 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..	561
Abbildung 311 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	562
Abbildung 312 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle..	563
Abbildung 313 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	564
Abbildung 314 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	565
Abbildung 315 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	566
Abbildung 316 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	567
Abbildung 317 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	568
Abbildung 318 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	569
Abbildung 319 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	570
Abbildung 320 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	571

Abbildung 321 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	572
Abbildung 322 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	573
Abbildung 323 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	574
Abbildung 324 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	575
Abbildung 325 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	576
Abbildung 326 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	577
Abbildung 327 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	577
Abbildung 328 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	578
Abbildung 329 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 8 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	579
Abbildung 330 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 8 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	579
Abbildung 331 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 9 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	580
Abbildung 332 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	580
Abbildung 333 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	581
Abbildung 334 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	581
Abbildung 335 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	582
Abbildung 336 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	582
Abbildung 337 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	583
Abbildung 338 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	583

Abbildung 339 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne PCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	584
Abbildung 340 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne MCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	584
Abbildung 341 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	585
Abbildung 342 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	585
Abbildung 343 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	586
Abbildung 344 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	587
Abbildung 345 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	587
Abbildung 346 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	588
Abbildung 347 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	588
Abbildung 348 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	589
Abbildung 349 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	589
Abbildung 350 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	590
Abbildung 351 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	591
Abbildung 352 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Anämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	591
Abbildung 353 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Eisenmangelanämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	592
Abbildung 354 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	592
Abbildung 355 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Angina pectories aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	593
Abbildung 356 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Herzinsuffizienz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	593

Abbildung 357 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Koronare Herzerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	594
Abbildung 358 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Myokardiale Ischämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	594
Abbildung 359 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	595
Abbildung 360 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Vertigo aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	595
Abbildung 361 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Endokrine Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	596
Abbildung 362 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	596
Abbildung 363 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Katarakt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	597
Abbildung 364 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetische Retinopathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	597
Abbildung 365 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Glaskörperblutung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	598
Abbildung 366 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	598
Abbildung 367 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	599
Abbildung 368 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schmerzen Oberbauch aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	599
Abbildung 369 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Chronische Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	600
Abbildung 370 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Obstipation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	600
Abbildung 371 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	601
Abbildung 372 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dyspepsie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	601
Abbildung 373 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	602
Abbildung 374 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gastroösophageale Refluxerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	602
Abbildung 375 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hämorrhoiden aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	603
Abbildung 376 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dickdarmpolyyp aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	603

Abbildung 377 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Übelkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	604
Abbildung 378 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Erbrechen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	604
Abbildung 379 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	605
Abbildung 380 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Asthenie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	605
Abbildung 381 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Brustkorbschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	606
Abbildung 382 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ermüdung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	606
Abbildung 383 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ödem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	607
Abbildung 384 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	607
Abbildung 385 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Periphere Schwellung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	608
Abbildung 386 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Fieber aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	608
Abbildung 387 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	609
Abbildung 388 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Cholelithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	609
Abbildung 389 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Steatosis hepatis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	610
Abbildung 390 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	610
Abbildung 391 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	611
Abbildung 392 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Bronchitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	611
Abbildung 393 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	612
Abbildung 394 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Konjunktivitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	612
Abbildung 395 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Zystitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	613
Abbildung 396 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Erysipel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	613

Abbildung 397 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gastroenteritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	614
Abbildung 398 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Herpes zoster aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	614
Abbildung 399 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Grippe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	615
Abbildung 400 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nasopharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	615
Abbildung 401 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Pharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	616
Abbildung 402 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	616
Abbildung 403 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Atemwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	617
Abbildung 404 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Sinusitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	617
Abbildung 405 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	618
Abbildung 406 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	618
Abbildung 407 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	619
Abbildung 408 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kontusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	619
Abbildung 409 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Sturz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	620
Abbildung 410 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Bänderzerrung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	620
Abbildung 411 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	621
Abbildung 412 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	621
Abbildung 413 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	622
Abbildung 414 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kreatinin im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	622
Abbildung 415 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	623
Abbildung 416 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Blutdruck erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	623

Abbildung 417 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT C-reaktives Protein erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	624
Abbildung 418 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	624
Abbildung 419 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	625
Abbildung 420 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Glykiertes Hämoglobin erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	625
Abbildung 421 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gewicht erniedrigt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	626
Abbildung 422 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	626
Abbildung 423 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Appetit vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	627
Abbildung 424 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dehydratation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	627
Abbildung 425 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	628
Abbildung 426 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	628
Abbildung 427 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dyslipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	629
Abbildung 428 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gicht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	629
Abbildung 429 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyperglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	630
Abbildung 430 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	630
Abbildung 431 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyperlipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	631
Abbildung 432 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypertriglyzeridämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	631
Abbildung 433 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyperurikämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	632
Abbildung 434 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	632
Abbildung 435 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	633
Abbildung 436 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyponatriämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	633

Abbildung 437 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus Typ 2 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	634
Abbildung 438 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Vitamin D-Mangel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	634
Abbildung 439 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	635
Abbildung 440 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Arthralgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	635
Abbildung 441 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Arthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	636
Abbildung 442 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	636
Abbildung 443 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Bandscheibenprotrusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	637
Abbildung 444 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Muskelspasmen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	637
Abbildung 445 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Myalgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	638
Abbildung 446 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nackenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	638
Abbildung 447 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	639
Abbildung 448 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schmerz in einer Extremität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	639
Abbildung 449 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis der Wirbelsäule aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	640
Abbildung 450 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	640
Abbildung 451 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	641
Abbildung 452 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetische Neuropathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	641
Abbildung 453 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schwindelgefühl aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	642
Abbildung 454 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	642
Abbildung 455 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypoästhesie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	643

Abbildung 456 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ischialgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	643
Abbildung 457 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Synkope aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	644
Abbildung 458 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	644
Abbildung 459 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Angst aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	645
Abbildung 460 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Depression aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	645
Abbildung 461 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schlaflosigkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	646
Abbildung 462 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	646
Abbildung 463 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	647
Abbildung 464 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Chronische Nierenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	647
Abbildung 465 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hämaturie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	648
Abbildung 466 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nephrolithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	648
Abbildung 467 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nierenzyste aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	649
Abbildung 468 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	649
Abbildung 469 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	650
Abbildung 470 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gutartige Prostatahyperplasie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	650
Abbildung 471 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	651
Abbildung 472 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	651
Abbildung 473 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Husten aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	652
Abbildung 474 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dyspnoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	652

Abbildung 475 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schmerzen im Oropharynx aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	653
Abbildung 476 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schlafapnoe-Syndrom aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	653
Abbildung 477 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle....	654
Abbildung 478 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetischer Fuß aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	654
Abbildung 479 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ekzem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	655
Abbildung 480 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Pruritus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	655
Abbildung 481 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ausschlag aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	656
Abbildung 482 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hautulkus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	656
Abbildung 483 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	657
Abbildung 484 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Katarakt-Operation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	657
Abbildung 485 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	658
Abbildung 486 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypertonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	658
Abbildung 487 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypotonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	659
Abbildung 488 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	659
Abbildung 489 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	660
Abbildung 490 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	660
Abbildung 491 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	661
Abbildung 492 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	661
Abbildung 493 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	662

Abbildung 494 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	662
Abbildung 495 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	663
Abbildung 496 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	663
Abbildung 497 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	664
Abbildung 498 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	664
Abbildung 499 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	665
Abbildung 500 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	665
Abbildung 501 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	666
Abbildung 502 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	666
Abbildung 503 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	667
Abbildung 504 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	667
Abbildung 505 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	668
Abbildung 506 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	668
Abbildung 507 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	669
Abbildung 508 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	669
Abbildung 509 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	670
Abbildung 510 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	670
Abbildung 511 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	671

Abbildung 512 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	671
Abbildung 513 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	672
Abbildung 514 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	672
Abbildung 515 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	673
Abbildung 516 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	673
Abbildung 517 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	674
Abbildung 518 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	674
Abbildung 519 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	675
Abbildung 520 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	675
Abbildung 521 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	676
Abbildung 522 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle....	676
Abbildung 523 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	677
Abbildung 524 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	677
Abbildung 525 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamtmortalität in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	683
Abbildung 526 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Beginn von Nierenversagen in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	684
Abbildung 527 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Beginn von Nierenversagen in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	685
Abbildung 528 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere HF-bedingte Ereignisse in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	686
Abbildung 529 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Myokardinfarkt in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	687

Abbildung 530 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	688
Abbildung 531 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 8 Punkte) in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	689
Abbildung 532 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 9 Punkte) in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	690
Abbildung 533 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	691
Abbildung 534 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	692
Abbildung 535 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	693
Abbildung 536 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	694
Abbildung 537 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	695
Abbildung 538 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	696
Abbildung 539 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	697
Abbildung 540 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für UE, die zum Therapieabbruch führen in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	698
Abbildung 541 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für UE, die zum Therapieabbruch führen in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	699
Abbildung 542 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für UE, die zum Therapieabbruch führen in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	700
Abbildung 543 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	701
Abbildung 544 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	702

Abbildung 545 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	703
Abbildung 546 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	704
Abbildung 547 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	705
Abbildung 548 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	706
Abbildung 549 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	707
Abbildung 550 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	708
Abbildung 551 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	709
Abbildung 552 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	710
Abbildung 553 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	711
Abbildung 554 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperurikämie in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	712
Abbildung 555 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyponatriämie in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	713
Abbildung 556 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	714
Abbildung 557 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	715
Abbildung 558 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	716
Abbildung 559 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypotonie in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	717
Abbildung 560 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE mit dem PT Pneumonie in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	718

Abbildung 561 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	719
Abbildung 562 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Untersuchungen in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....	720
Abbildung 563 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Untersuchungen in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	721
Abbildung 564 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle	722

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEi	Angiotensin-konvertierender Enzyminhibitor (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
CEC	Clinical Event Committee
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP3A4	Cytochrom P450
DBP	Diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure)
DDP	Dipeptidyl-Peptidase
DKD	Diabetische Nierenerkrankung (Diabetic Kidney Disease)
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	Electronic Case Report Form
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EoS	Studienende (End of Study)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimension
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonist

Abkürzung	Bedeutung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction)
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPD	Individuelle Patientendaten
IRR	Incidence Rate Ratio
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Integrated Web Response System
KDQoL	Kidney Disease Quality of Life
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MCS	Mentale Subskala (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MW	Mittelwert
NB	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
NSAIDS	Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente
nsMRA	Nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PCS	Physische Subskala (Physical Component Summary)
PT	Preferred Term
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SBP	Systolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF	Short Form
SGLT2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SOC	System Organ Class
SoC	Optimierte Standardtherapie (Standard of Care)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Vermutete, unerwartete schwerwiegende unerwünschte Reaktion (Suspected, Unexpected Serious Adverse Reaction)
T2DM	Diabetes mellitus Typ II
UACR	Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease; CKD) mit Albuminurie in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ II (T2DM). Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Diese ist eine optimierte Standardtherapie (Standard of Care; SoC) zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1). Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) herangezogen. Der Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zugrunde gelegt.

Die Zulassung von Finerenon erfolgte zunächst für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM und wurde anschließend um die Gruppe der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM erweitert. Den Anforderungen des G-BA gemäß Verfahrensordnung (VerfO) entsprechend erfolgt die Nutzenbewertung von Finerenon getrennt für die folgenden Teilpopulationen:

- Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM
- Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Neben firmeninternen Datenbanken wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Excerpta Medica Database (EMBASE), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine systematische Suche in Studienregistern in den Portalen ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) durchgeführt. Zudem wurden die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) und das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie die Internetseite des G-BA nach Ergebnissen

nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden, durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon wurden die in Tabelle 4-1 aufgeführten Kriterien festgelegt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit abweichender Erkrankung • Patienten im Alter von <18 Jahren
Intervention	E2	Finerenon, angewendet gemäß Fachinformation	A2	Andere Intervention als Finerenon bzw. Anwendung nicht gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie	E3	SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	A3	Andere Vergleichstherapie als eine SoC
Endpunkte	E4	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE 	A4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE
Studientypen	E5	RCT	A5	Abweichender Studientyp
Studiendauer	E6	≥24 Wochen	A6	<24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder CSR, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	A7	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichender Publikationstyp (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts) • Mehrfachpublikationen • Studienregistereintrag oder Studienergebnisdatenbank-eintrag ohne verfügbare Ergebnisse
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte zunächst endpunktübergreifend auf Basis der eingeschlossenen Studien (Bewertungsaspekte: Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt (Bewertungsaspekte: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat [ITT]-Prinzips, Ergebnisunabhängige Berichterstattung, sonstige Aspekte).

Die für die Ableitung des Zusatznutzens primäre statistische Auswertung erfolgte durch Ereigniszeitanalysen oder binäre Analysen. Bei Ereigniszeitanalysen wird der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen anhand des Hazard Ratios (HR) und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI), berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Bei binären Analysen wird der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen anhand des relativen Risikos (RR), zugehörigem 95%-KI und p-Wert, berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, dargestellt und überprüft. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Konsistenz der Behandlungseffekte über potenzielle Effektmodifikatoren hinweg wurden mittels Subgruppenanalysen überprüft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon in der vorliegenden Indikation liegen zwei RCT vor: Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase III-Studie mit je zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon + SoC hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung bei Patienten mit T2DM und klinisch diagnostizierter CKD bzw. zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon + SoC hinsichtlich kardiovaskulär bedingter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit T2DM und klinisch diagnostizierter CKD.

In beide Studien wurden erwachsene Patienten mit T2DM eingeschlossen. Einzuschließende Patienten der Studie FIDELIO-DKD mussten entweder eine anhaltend hohe Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin [Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio; UACR] von ≥ 30 bis < 300 mg/g) in Kombination mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) von ≥ 25 bis < 60 mL/min/1,73 m² sowie einer diabetischen Retinopathie in der Vorgeschichte oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von ≥ 300 mg/g) in Kombination mit einer eGFR von ≥ 25 bis < 75 mL/min/1,73 m² aufweisen. In die Studie FIGARO-DKD einzuschließende Patienten mussten entweder eine anhaltend hohe Albuminurie (UACR von ≥ 30 bis < 300 mg/g) in Kombination mit einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 90 mL/min/1,73 m² oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von ≥ 300 mg/g) in Kombination mit einer eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² aufweisen.

Für die Studienteilnahme geeignete Patienten wurden jeweils im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Finerenon + SoC (Intervention) und Placebo + SoC (Kontrolle)

randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), 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) und UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis <300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden).

Für das vorliegende Modul 4B, das sich auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bezieht, wurden sämtliche Auswertungen für die jeweilige Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥60 mL/min/1,73 m², durchgeführt. Die Ergebnisse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden mittels Meta-Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten (IPD) zusammengefasst. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon stellt die IPD-Meta-Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet der CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM dar.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zVT sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst. Die für die Ableitung des Zusatznutzens fazitrelevanten Ergebnisse werden anschließend beschrieben.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamt mortalität	183/2.538 (7,2) vs. 225/2.525 (8,9) HR: 0,80 [0,66; 0,98]; 0,0278	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität		
Renal bedingte Morbidität		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kombinierter Nierenendpunkt	80/2.538 (3,0) vs. 124/2.525 (4,9) HR: 0,63 [0,48; 0,84]; 0,0013	
Beginn von Nierenversagen	24/2.538 (0,9) vs. 46/2.525 (1,8) HR: 0,52 [0,32; 0,85]; 0,0079	
Kardiovaskulär bedingte Morbidität		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	297/2.538 (11,7) vs. 324/2.525 (12,8) HR: 0,91 [0,78; 1,06]; 0,2381	
Schwere HF-bedingte Ereignisse	71/2.538 (2,8) vs. 110/2.525 (4,4) HR: 0,64 [0,47; 0,86]; 0,0032	

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Myokardinfarkt	74/2.538 (2,9) vs. 63/2.525 (2,5) HR: 1,18 [0,84; 1,66]; 0,3291	
Schlaganfall	93/2.538 (3,7) vs. 87/2.525 (3,4) HR: 1,07 [0,80; 1,43]; 0,6471	
Gesamthospitalisierung	990/2.538 (39,0) vs. 1.012/2.525 (40,1) HR: 0,97 [0,89; 1,06]; 0,4526	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte 774/2.538 (30,5) vs. 785/2.525 (31,1) RR: 0,98 [0,90; 1,06]; 0,6295 Verbesserung um ≥ 15 Punkte 657/2.538 (25,9) vs. 628/2.525 (24,9) RR: 1,04 [0,94; 1,14]; 0,4447	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KDQoL-36		Zusatznutzen nicht belegt
PCS	Verschlechterung um ≥ 8 Punkte 854/2.538 (33,6) vs. 835/2.525 (33,1) RR: 1,02 [0,94; 1,10]; 0,6864 Verbesserung um ≥ 8 Punkte 514/2.538 (20,2) vs. 552/2.525 (21,9) RR: 1,10 [1,00; 1,22]; 0,0561	
MCS	Verschlechterung um ≥ 9 Punkte 822/2.538 (32,4) vs. 861/2.525 (34,1) RR: 0,95 [0,88; 1,03]; 0,1854 Verbesserung um ≥ 9 Punkte ^b FIDELIO-DKD 54/211 (25,6) vs. 34/221 (15,4) RR: 1,68 [1,14; 2,46]; 0,0082 FIGARO-DKD 510/2.327 (21,9) vs. 488/2.304 (21,2) RR: 1,04 [0,93; 1,16]; 0,5074	
Krankheitslast der Nierenerkrankung	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte 930/2.538 (36,6) vs. 952/2.525 (37,7) RR: 0,97 [0,90; 1,04]; 0,4318 Verbesserung um ≥ 15 Punkte 766/2.538 (30,2) vs. 759/2.525 (30,1) RR: 1,00 [0,92; 1,09]; 0,9280	

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Symptome und Probleme	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte 516/2.538 (20,3) vs. 502/2.525 (19,9) RR: 1,02 [0,91;1,14]; 0,7349 Verbesserung um ≥ 15 Punkte 377/2.538 (14,9) vs. 310/2.525 (12,3) RR: 1,21 [1,05;1,39]; 0,0071	
Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte 562/2.538 (22,1) vs. 638/2.525 (25,3) RR: 0,87 [0,79;0,97]; 0,0077 Verbesserung um ≥ 15 Punkte 410/2.538 (16,2) vs. 390/2.525 (15,4) RR: 1,05 [0,92;1,19]; 0,4864	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Jegliche UE	2.120/2.536 (83,6) vs. 2.115/2.523 (83,8) RR: 1,00 [0,97; 1,02]; 0,8105	
Schwere UE	384/2.536 (15,1) vs. 448/2.523 (17,8) RR: 0,85 [0,75; 0,97]; 0,0124	
SUE	731/2.536 (28,8) vs. 771/2.523 (30,6) RR: 0,94 [0,87; 1,03]; 0,1792	
UE, die zum Therapieabbruch führen	95/2.536 (3,7) vs. 105/2.523 (4,2) RR: 0,90 [0,69; 1,18]; 0,4538	
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^c		Beleg für einen geringen Zusatznutzen
PT Herzinsuffizienz	24/2.536 (0,9) vs. 42/2.523 (1,7) RR: 0,57 [0,35; 0,94]; 0,0262	
PT Dickdarmpolyp	25/2.536 (1,0) vs. 42/2.523 (1,7) RR: 0,59 [0,36; 0,97]; 0,0358	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	368/2.536 (14,5) vs. 423/2.523 (16,8) RR: 0,87 [0,76; 0,98]; 0,0274	
PT Ödem peripher	121/2.536 (4,8) vs. 184/2.523 (7,3) RR: 0,65 [0,52; 0,82]; 0,0002	
PT COVID-19 ^d	FIGARO-DKD 17/2.326 (0,7) vs. 33/2.302 (1,4) RR: 0,51 [0,29; 0,91]; p=0,0234	
PT Erysipel	14/2.536 (0,6) vs. 31/2.523 (1,2) RR: 0,45 [0,24; 0,84]; 0,0126	
PT Pneumonie	95/2.536 (3,7) vs. 135/2.523 (5,4) RR: 0,70 [0,54; 0,90]; 0,0062	

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
PT Diabetes mellitus	71/2.536 (2,8) vs. 90/2.523 (3,6) RR: 0,77 [0,62; 0,94]; 0,0123		
PT Hypokaliämie	27/2.536 (1,1) vs. 54/2.523 (2,1) RR: 0,50 [0,31; 0,79]; 0,0028		
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	271/2.536 (10,7) vs. 336/2.523 (13,3) RR: 0,80 [0,69; 0,93]; 0,0043		
PT Diabetische Nephropathie	11/2.536 (0,4) vs. 30/2.523 (1,2) RR: 0,36 [0,18; 0,72]; 0,0040		
PT Dysurie	14/2.536 (0,6) vs. 27/2.523 (1,1) RR: 0,52 [0,27; 0,99]; 0,0455		
PT Hämaturie	20/2.536 (0,8) vs. 37/2.523 (1,5) RR: 0,54 [0,31; 0,92]; 0,0247		
PT Dyspnoe	49/2.536 (1,9) vs. 76/2.523 (3,0) RR: 0,64 [0,45; 0,91]; 0,0138		
PT Hypertonie	159/2.536 (6,3) vs. 226/2.523 (9,0) RR: 0,70 [0,58; 0,85]; 0,0004		
PT Kalium im Blut erhöht	36/2.536 (1,4) vs. 17/2.523 (0,7) RR: 2,13 [1,20; 3,78]; 0,0098		
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	760/2.536 (30,0) vs. 687/2.523 (27,2) RR: 1,10 [1,01; 1,20]; 0,0292		
PT Hyperkaliämie	167/2.536 (6,6) vs. 90/2.523 (3,6) RR: 1,85 [1,44; 2,37]; <0,0001		
PT Hyperurikämie	118/2.536 (4,7) vs. 77/2.523 (3,1) RR: 1,53 [1,15; 2,02]; 0,0032		
PT Hyponatriämie	27/2.536 (1,1) vs. 10/2.523 (0,4) RR: 2,68 [1,30; 5,53]; 0,0076		
PT Hypotonie	82/2.536 (3,2) vs. 38/2.523 (1,5) RR: 2,16 [1,47; 3,15]; <0,0001		
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT			Zusatznutzen nicht belegt
Für keines der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^c		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
PT Pneumonie	45/2.536 (1,8) vs. 70/2.523 (2,8) RR: 0,64 [0,44; 0,92]; 0,0175		
a: Vor dem Hintergrund, dass anhand der Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Effektmodifikatoren identifiziert wurden, ist der Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT für die Gesamtpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse belegt.			

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>b: Aufgrund von bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien werden bei der Ableitung des Zusatznutzens die Einzelstudienresultate berücksichtigt.</p> <p>c: Dargestellt sind Ereignisse, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht.</p> <p>d: UE mit dem PT COVID-19 traten nur in der Studie FIGARO-DKD auf.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Mortalität: Gesamtmortalität

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]; p=0,0278). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultiert in einer Verringerung des Gesamtmortalitätsrisikos um 20% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Fazit zur Gesamtmortalität

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und damit eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht werden. Gemäß den in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) definierten Anforderungen ergibt sich für den Endpunkt **Gesamtmortalität** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Morbidität

Renal bedingte Morbidität

Für den kombinierten Nierenendpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,84]; p=0,0013). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für renal bedingte Ereignisse um 37% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Hinsichtlich des Endpunkts Beginn von Nierenversagen zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; p=0,0079). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos des Beginns von Nierenversagen um 48% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Fazit zur renal bedingten Morbidität

Der kombinierte Nierenendpunkt spiegelt eine patientenrelevante Verschlechterung der renal bedingten Morbidität wider. Die durch den Endpunkt zusammengefassten Einzelkomponenten bilden schwerwiegende Komplikationen der CKD ab. Die statistisch signifikante Reduktion des Risikos für renal bedingte Ereignisse, nachgewiesen anhand des kombinierten Nierenendpunkts stellt eine klinisch bedeutsame, bisher nicht erreichte Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Finerenon dar. Die ergänzend durchgeführte Auswertung des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5, die ebenfalls einen signifikante

Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon zeigt, unterstreicht die Patientenrelevanz der Ergebnisse in Bezug auf die Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts. Durch die Behandlung mit Finerenon kann das Risiko für die Progression der CKD zu einer mindestens moderaten, häufig aber sogar schweren Nierenfunktionseinschränkung deutlich reduziert werden. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Beginn von Nierenversagen, dass selbst bei Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 durch die Behandlung mit Finerenon auch ein Nierenversagen verhindert werden kann. Die durch die Behandlung mit Finerenon erzielte Risikoverringerung für den Beginn von Nierenversagen allein ist von großer klinischer Bedeutung und angesichts der damit in Verbindung stehenden Folgen (Dialysepflicht, Nierenersatztherapie) unmittelbar patientenrelevant. Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine deutliche, bisher nicht erreichte Verbesserung hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung und damit verbunden auch die Vermeidung schwerer renal bedingter Ereignisse erreicht werden. Die gezeigten Vorteile sind vor dem Hintergrund des chronisch-progredienten Verlaufs der CKD als klinisch äußerst relevant einzustufen und stellen für Betroffene eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der Verzögerung der Krankheitsprogression dar.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **renal bedingte Morbidität** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Kardiovaskulär bedingte Morbidität

Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienz (Heart Failure; HF)-bedingte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,47; 0,86]; p=0,0032). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für schwere HF-bedingte Ereignisse um 36% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Fazit zur kardiovaskulär bedingten Morbidität

Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse bildet eines der kardiovaskulären Risiken ab, das besonders häufig mit CKD assoziiert ist. In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD waren schwere HF-bedingte Ereignisse noch vor Myokardinfarkten und Schlaganfällen der größte kardiovaskuläre Risikofaktor für die eingeschlossenen Patienten. Da nur ein geringer Anteil aller Patienten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD bereits zu Baseline eine HF aufwies, handelt es sich bei den anhand des Endpunkts schwere HF-bedingte Ereignisse erfassten Ereignissen HF-bedingte Hospitalisierung und HF-bedingter Tod zudem wahrscheinlich überwiegend um Ereignisse im Zusammenhang mit der Erstmanifestation einer HF. Dies wird durch statistisch signifikante Vorteile von Finerenon hinsichtlich der Neudiagnose von HF unterstützt (siehe Anhang 4-I). Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität im Sinne einer klinisch äußerst relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender HF-bedingter Ereignisse erreicht werden.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **kardiovaskulär bedingte Morbidität** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: KDQoL-36

In beiden Behandlungsarmen zeigen sich überwiegend vergleichbare Ereignisse für die Domänen des Fragebogens Kidney Disease Quality of Life (KDQoL)-36. Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität zeigt sich für die Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,21 [1,05; 1,39]; p=0,0071). In Bezug auf die Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich für die Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,97]; p=0,0077). Bei bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, aber gleichgerichteten Effekten, zeigt sich in der Studie FIDELIO-DKD hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität für die Domäne mentale Subskala (Mental Component Summary; MCS) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,68 [1,14; 2,46]; p=0,0082), während in der Studie FIGARO-DKD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht.

Fazit zum KDQoL-36

Da es sich bei der CKD um eine chronische, kontinuierlich fortschreitende Erkrankung handelt, ist ein wesentliches Therapieziel, die gesundheitsbezogene Lebensqualität Betroffener durch die Verlangsamung der Progression der Nierenschädigung zu erhalten. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bewertet anhand der Domänen des KDQoL-36, zeigen sich mehrheitlich vergleichbare Ergebnisse für Finerenon und die zVT. Die unter der Behandlung mit Finerenon beobachteten Vorteile hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität in den Domänen Symptome und Probleme der Nierenerkrankung und MCS sowie hinsichtlich der Verschlechterung der Lebensqualität in der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben spiegeln positive Auswirkungen der Behandlung mit Finerenon auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wider. Insgesamt zeigt sich jedoch über die Domänen des KDQoL-36 hinweg kein einheitliches Bild eines Vorteils für Finerenon im Vergleich zur zVT. Darüber hinaus zeigt auch die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung des KDQoL-36 für alle Domänen vergleichbare Ergebnisse für Finerenon und die zVT.

Insgesamt ergeben sich daher bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine konsistenten Anhaltspunkte für einen Unterschied zwischen Finerenon und der zVT. Für den Endpunkt **KDQoL-36** ist der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Für die Gesamtrate jeglicher UE (RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,02]; p=0,8105), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,03]; p=0,1792) sowie UE, die zum Therapieabbruch führen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,69; 1,18]; p=0,4538) zeigen sich für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse. Für schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,85 [0,75; 0,97]; p=0,0124).

Fazit zu Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Unter der Behandlung mit Finerenon wurden im Vergleich zur Behandlung mit der zVT statistisch signifikant weniger schwere UE beobachtet. Die Vermeidung schwerer UE stellt einen für die Patienten gegenüber der zVT relevanten Zusatznutzen von Finerenon dar. Nachteilige Effekte der Behandlung mit Finerenon im Vergleich zur zVT zeigen sich in Bezug auf die Gesamtraten der UE nicht.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine bedeutsame Vermeidung schwerer Nebenwirkungen erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **Gesamtraten der UE** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene jeglicher UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) wurden im Vergleich zur zVT sowohl Ereignisse, die unter der Behandlung mit Finerenon + SoC seltener als auch solche, die häufiger auftraten, identifiziert. Es zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich UE aus den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie hinsichtlich UE mit den PT Herzinsuffizienz, Dickdarmpolyyp, Ödem peripher, COVID-19, Erysipel, Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Diabetische Nephropathie, Dysurie, Hämaturie, Dyspnoe und Hypertonie. Demgegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie hinsichtlich UE mit den PT Kalium im Blut erhöht, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hyponatriämie und Hypotonie.

Fazit zu jeglichen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Durch die enge physiologische Verbindung mit den Nieren reagieren auch andere Organsysteme sensibel auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Aufgrund der Bedeutung der Nieren hinsichtlich des Ausscheidens harnpflichtiger Substanzen über den Urin, der Regulierung des Salz- und Wasserhaushalts im Körper, der Regulierung des Blutdrucks und damit letztlich als terminierendes Organ für den gesamten Körper, kann eine CKD Auswirkungen auf nahezu alle anderen Organe haben. Aufgrund der physiologisch zentralen Rolle der Nieren ist daher anzunehmen, dass im Rahmen der Dokumentation von UE in den

Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD auch eine Vielzahl von Symptomen und Folgekomplikationen der CKD erfasst wurden, die nicht direkt die Nieren, sondern andere Organe betrafen. Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon hinsichtlich UE aus den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie hinsichtlich UE mit den PT Herzinsuffizienz, Dickdarmpolyp, Ödem peripher, COVID-19, Erysipel, Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Diabetische Nephropathie, Dysurie, Hämaturie, Dyspnoe und Hypertonie stehen daher vermutlich in Zusammenhang mit dem medizinischen Nutzen, den Finerenon hinsichtlich der renal bedingten Morbidität bietet. Die unter der Behandlung mit Finerenon statistisch signifikant seltener aufgetretenen UE mit den PT Herzinsuffizienz und Hypertonie unterstreichen zudem die Wirksamkeit von Finerenon in Bezug auf die Verzögerung der kardiovaskulären Krankheitsprogression und die Verbesserung der kardiovaskulär bedingten Symptomatik.

Unter der Behandlung mit Finerenon wurden nicht nur statistisch signifikant weniger UE mit dem PT Pneumonie, sondern auch statistisch signifikant weniger SUE mit dem PT Pneumonie (siehe Abschnitt SUE nach SOC und PT) beobachtet. Der Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Finerenon und der Reduktion behandlungsbedürftiger Pneumonien wurde im Rahmen weiterer Auswertungen der Daten aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD untersucht: Der positive Effekt von Finerenon in Bezug auf die Vermeidung von Pneumonien ist demnach möglicherweise auf die entzündungshemmende und antifibrotische Wirkung von Finerenon zurückzuführen. Da Pneumonien eine häufige Komorbidität bei Patienten mit CKD darstellen, ist die statistisch signifikante Reduktion der Pneumonien durch Finerenon im Vergleich zur zVT von hoher klinischer Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet.

Die unter der Behandlung mit Finerenon statistisch signifikant häufiger aufgetretenen UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und UE mit den PT Kalium im Blut erhöht, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hyponatriämie und Hypotonie waren überwiegend leicht bis moderat. Bei der Hyperkaliämie handelt es sich um eine bekannte und gut behandelbare Nebenwirkung der Behandlung mit Finerenon, die durch regelmäßige Verlaufskontrollen gut kontrolliert und adäquat gesteuert werden kann. Das Risiko für Hyperkaliämien ist durch Dosisanpassungen und ggf. temporäre Therapieunterbrechungen gut beherrschbar. In der Fachinformation von Finerenon sind entsprechende Hinweise zur Behandlung und Maßnahmen zur Risikominimierung enthalten. Auch die unter der Behandlung mit Finerenon häufiger aufgetretenen UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie UE mit den PT Hyperurikämie, Hyponatriämie und Hypotonie sind bekannte, in der Fachinformation von Finerenon gelistete Nebenwirkungen, denen mit den dort und im Risk Management Plan (RMP) festgelegten Maßnahmen begegnet werden kann.

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon auf Ebene jeglicher UE nach SOC und PT wenige Nachteile durch die Behandlung mit Finerenon gegenüber, sodass die positiven Effekte überwiegen. Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht werden. Gemäß den in der

AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich in Abwägung der Ergebnisse somit für **jegliche UE nach SOC und PT** insgesamt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene der schweren UE nach SOC und PT zeigt sich für keines der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Fazit zu schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Für **schwere UE nach SOC und PT** ist der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene der SUE nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich SUE mit dem PT Pneumonie.

Fazit zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Der statistisch signifikante Vorteil von Finerenon gegenüber der zVT hinsichtlich SUE mit dem PT Pneumonie unterstützt die Rationale für eine entzündungshemmende und antifibrotische Wirkung von Finerenon. Angesichts der Tatsache, dass Pneumonien die am häufigsten gemeldeten SUE in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD waren und generell eine häufige Komorbidität bei Patienten mit CKD darstellen, ist die statistisch signifikante Reduktion insbesondere der schwerwiegenden Pneumonien durch Finerenon im Vergleich zur zVT von hoher klinischer Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für **SUE nach SOC und PT** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Mit den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse liegt der Nutzenbewertung valide Evidenz aus zwei qualitativ hochwertigen RCT zugrunde. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon stellt die IPD-Meta-Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet der CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM dar. Das Patientenkollektiv der IPD-Meta-Analyse bildet die demografischen und klinischen Charakteristika der deutschen Versorgungsrealität ab, sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Vor dem Hintergrund, dass anhand der Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Effektmodifikatoren identifiziert wurden, ist der Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der

zVT für die Gesamtpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse belegt.

Finerenon weist für Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der Mortalität sowie Morbidität auf. Besonders hervorzuheben ist, dass durch Finerenon ein statistisch signifikanter Mortalitätsvorteil im Vergleich zur zVT erreicht wird und außerdem sowohl die renale als auch die kardiovaskulär bedingte Morbidität durch die Vermeidung schwerwiegender bzw. schwerer Symptome bzw. Folgekomplikationen der CKD positiv beeinflusst wird.

Finerenon zeigt demnach eine klinisch äußerst relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens im Sinne einer deutlichen Reduktion der Mortalität, die einer Verlängerung der Lebensdauer im Sinne der AM-NutzenV entspricht, sowie von schweren bzw. schwerwiegenden renalen und kardiovaskulären Ereignissen, die jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen von Finerenon belegen.

Weitere positive Effekte von Finerenon zeigen sich in statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich zahlreicher UE. Besonders die statistisch signifikanten Vorteile von Finerenon gegenüber der zVT hinsichtlich SUE mit dem PT Pneumonie stehen möglicherweise in einem Zusammenhang mit der entzündungshemmenden und antifibrotischen Wirkung von Finerenon. Zudem konnte unter der Behandlung mit Finerenon im Vergleich zur zVT das Risiko für schwere UE insgesamt sowie für zahlreiche UE aus verschiedenen SOC signifikant verringert werden.

Die bekannten und mit den in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen gut kontrollierbaren Nebenwirkungen traten unter Finerenon erwartungsgemäß häufiger auf als unter der zVT. Hervorzuheben ist, dass weder bei der Betrachtung der SUE nach SOC und PT noch bei der Betrachtung schwerer UE nach SOC und PT ein Unterschied zuungunsten von Finerenon im Vergleich zur zVT festgestellt wurde. Auch die Rate an Therapieabbrüchen war unter Finerenon im Vergleich zur zVT nicht erhöht.

Nach Abwägen der Ergebnisse aller nutzenbewertungsrelevanter Endpunkte sind die deutlichen Vorteile durch Finerenon hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der renal bedingten und der kardiovaskulär bedingten Morbidität hervorzuheben. Ergänzt und bestätigt werden diese Vorteile durch weitere positive Effekte, die hinsichtlich der Vermeidung schwerer UE und zahlreicher spezifischer UE nach SOC und PT (insbesondere schwerwiegender Pneumonien) beobachtet wurden. Diese positiven Effekte überwiegen in der Dimension UE gegenüber den bekannten Nebenwirkungen von Finerenon.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und insbesondere schwerwiegenden Nebenwirkungen im Sinne der AM-NutzenV erreicht werden. In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse ergibt sich somit für Patienten in den CKD-Stadien 1 und 2 ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Hintergrund

Finerenon (Handelsname KERENDIA®) ist ein neuartiger, selektiver, nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (nsMRA), der als erster Vertreter dieser Substanzklasse zur Behandlung der CKD mit Albuminurie bei Erwachsenen mit T2DM zugelassen ist (Bayer AG 2023). Im Rahmen der Zulassungsstudien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM nachgewiesen werden. In der Folge erteilte die Europäische Kommission Finerenon auf Basis der Ergebnisse der Studie FIDELIO-DKD am 16.02.2022 zunächst die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM. Die Zulassung für die Indikationserweiterung zur Behandlung von Patienten mit CKD in den Stadien 1 bis 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM erhielt Finerenon am 06.02.2023 basierend auf den Ergebnissen der Studie FIGARO-DKD sowie der

präspezifizierten IPD-Meta-Analyse FIDELITY¹ der Daten aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon bei der Behandlung von Patienten mit CKD mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT. Dies ist eine SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1). Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE herangezogen. Der Ableitung des Zusatznutzens werden RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zugrunde gelegt.

Den Anforderungen des G-BA gemäß VerfO entsprechend erfolgt die Nutzenbewertung von Finerenon getrennt für die folgenden Teilpopulationen (G-BA 2022d):

- Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung T2DM
- Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Finerenon. Finerenon liegt als Filmtablette in den Wirkstärken 10 und 20 mg vor. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Tages- und zugleich Höchstdosis 20 mg Finerenon einmal täglich oral. Die Höchstdosis von 20 mg Finerenon einmal täglich oral ist für Patienten mit einer eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² als Anfangsdosis angezeigt. Die Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von 25 bis < 60 mL/min/1,73 m² ist 10 mg Finerenon einmal täglich oral; bei diesen Patienten hat eine Dosiserhöhung auf die empfohlene Tages-/Höchstdosis von 20 mg Finerenon abhängig vom

¹ Im Sinne einer vollumfänglichen Darstellung wurden auch die Ergebnisse der präspezifizierten IPD-Meta-Analyse FIDELITY gemäß der Vorgaben der Modulvorlage aufgearbeitet; diese sind in Anhang 4-H abgelegt.

Serumkaliumwert zu erfolgen. Bei Patienten mit einer eGFR von $<25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ wird die Einleitung der Behandlung mit Finerenon nicht empfohlen (Bayer AG 2023).

Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 25.03.2021 (Vorgangsnummer: 2021-B-013) festgelegten zVT, definiert als SoC zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen. Laut G-BA umfasst dies, neben einer patientenindividuellen Behandlung des T2DM und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen, nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse den Einsatz von Angiotensin-konvertierenden Enzyminhibitoren (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ACEi) oder Angiotensinrezeptorblockern (ARB) zur Behandlung der CKD, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. Die SoC der in der betrachteten Patientenpopulation häufig auftretenden Komorbiditäten soll sich gemäß G-BA nach Zielwerten richten, die sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankung orientieren (G-BA 2021a).

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Dazu werden entsprechende patientenrelevante Endpunkte aus den folgenden Dimensionen betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- UE

Studientypen

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von RCT. Studien niedrigerer Evidenzstufen werden nicht berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Beantwortung der im vorliegenden Dossier untersuchten Fragestellung geeignete Studien werden über eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter RCT mit Finerenon sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit abweichender Erkrankung • Patienten im Alter von <18 Jahren
Intervention	E2	Finerenon, angewendet gemäß Fachinformation	A2	Andere Intervention als Finerenon bzw. Anwendung nicht gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie	E3	SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	A3	Andere Vergleichstherapie als eine SoC
Endpunkte	E4	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE 	A4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE
Studientypen	E5	RCT	A5	Abweichender Studientyp
Studiendauer	E6	≥24 Wochen	A6	<24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder CSR, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	A7	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichender Publikationstyp (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts) • Mehrfachpublikationen • Studienregistereintrag oder Studienergebnisdatenbank-eintrag ohne verfügbare Ergebnisse
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgt über die Suchplattform OVID in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trails. Für jede Datenbank wird eine individuelle Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Alle identifizierten Quellen werden nach den in Tabelle 4-3 dargestellten präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien und über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen selektiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die hierfür verwendeten Suchstrategien werden in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche in Studienregistern erfolgt in den medizinischen Portalen ClinicalTrials.gov, EU-CTR und über das ICTRP Suchportal der WHO. Für jedes Register wird eine individuelle Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Alle identifizierten Quellen werden nach den in Tabelle 4-3 dargestellten präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien und über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen selektiert.

Zudem werden die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA sowie das AMIce nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der systematischen Suche in Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die hierfür verwendeten Suchstrategien werden in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Suche in Studienregistern identifizierten Quellen werden anhand ihres Titels und/oder Abstracts bzw. der Angaben der Registereinträge von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der in Tabelle 4-3 dargestellten präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Quellen, deren Relevanz für die Nutzenbewertung anhand ihres Titels und Abstracts nicht eindeutig eingestuft werden kann, werden im Volltext nach den in Tabelle 4-3 spezifizierten Kriterien erneut bewertet. Diskrepanzen in der Einschätzung

zwischen den Reviewern werden durch Diskussion oder Einbeziehung einer dritten unabhängigen Person aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgt zunächst endpunktübergreifend auf Basis der eingeschlossenen Studien und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt anhand folgender Aspekte:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt anhand folgender Aspekte:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auf Basis der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E. Dazu werden die relevanten Informationen aus Studienprotokollen (Clinical Study Protocol; CSP), statistischen Analyseplänen (SAP) und Studienberichten (Clinical Study Report; CSR) extrahiert und beschrieben. Darüber hinaus wird der Patientenfluss anhand der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende demografische, prognostische und krankheitsspezifische Merkmale berücksichtigt:

- Demografische Merkmale
 - Alter
 - Geschlecht
 - Abstammung
 - Region
- Prognostische und krankheitsspezifische Merkmale
 - Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung
 - eGFR zum Zeitpunkt des Screenings
 - eGFR zu Baseline
 - UACR zu Baseline
 - Serumkaliumwert zu Baseline
 - Systolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure; SBP) zu Baseline
 - Dauer des Bestehens des T2DM
 - Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) zu Baseline

Darüber hinaus wird die Patientendisposition mit Angabe der Gründe für einen Behandlungs- oder Studienabbruch sowie die Behandlungs- und Beobachtungsdauer berichtet. Die zu Baseline eingesetzten Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten sowie im Studienverlauf neu begonnene Begleitbehandlungen werden ebenfalls dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Der Zusatznutzen von Finerenon im vorliegenden Anwendungsgebiet wird anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte beurteilt:

- Mortalität: Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Renal bedingte Morbidität
 - Kombiniertes Nierenendpunkt
 - Beginn von Nierenversagen

- Kardiovaskulär bedingte Morbidität
 - Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt
 - Schwere HF-bedingte Ereignisse
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
- Gesamthospitalisierung
- Gesundheitszustand: European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D) Visual Analogue Scale (VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: KDQoL-36
- UE
 - Gesamtraten der UE
 - UE nach SOC und PT

Im Folgenden wird die primär relevante Operationalisierung angegeben sowie die Patientenrelevanz und Validität, der für die Ableitung des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zVT herangezogenen Endpunkte diskutiert.

Gesamtmortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Da das für den Endpunkt interessierende Ereignis eindeutig und objektiv interpretierbar ist, zählt die Gesamtmortalität zu den harten Endpunkten. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich unmittelbar aus der Verfo des G-BA (G-BA 2022d).

Renal bedingte Morbidität

Die CKD ist eine progressive und irreversible Nierenerkrankung, die zu einer allmählichen Verschlechterung und schließlich zum Verlust der Nierenfunktion führt (KDIGO 2013a). Aufgrund des chronisch-progredienten Verlaufs der Erkrankung weisen Patienten mit CKD ein wesentlich erhöhtes Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease; ESRD) mit Bedarf einer Dialysebehandlung oder Nierentransplantation auf (Astor 2011; KDIGO 2013a). Die Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts ist daher von zentraler Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit CKD.

Die renal bedingte Morbidität wird anhand der nachfolgend aufgeführten Endpunkte untersucht.

Kombinierter Nierenendpunkt

Der kombinierte Nierenendpunkt wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Beginn von Nierenversagen
- Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR über mindestens vier Wochen andauern muss
- Renal bedingter Tod

Die durch den kombinierten Nierenendpunkt zusammengefassten Einzelkomponenten spiegeln patientenrelevante Veränderungen der renalen Krankheitsprogression wider. Die kombinierte Betrachtung der oben aufgeführten Ereignisse ist ein etabliertes Maß zur klinischen Bewertung des Behandlungseffekts von in der vorliegenden Indikation eingesetzten Interventionen (EMA 2016a; Heerspink 2020; Packer 2020). Es werden drei Ereignisse von vergleichbarer Schwere betrachtet, die in einem kausalen sowie temporären Zusammenhang stehen.

Eine CKD kann anhand ihrer Ursache, der verbliebenen Filtrationsleistung der Nieren – über die eGFR – und/oder dem Ausmaß der strukturellen Nierenschädigung – über die UACR – klassifiziert werden. Zur Stadieneinteilung und Risikobewertung einer CKD stellen die Parameter eGFR und UACR die zentralen Kriterien dar. Eine verringerte eGFR und eine erhöhte UACR sind mit einem wesentlich erhöhten Risiko für eine renale Krankheitsprogression sowie kardiovaskulär bedingter Morbidität und Mortalität verbunden (DEGAM 2019; KDIGO 2013a). Die eGFR ist der meistakzeptierte Parameter zur Messung der Nierenfunktion sowie zur Überwachung des klinischen Verlaufs und der Krankheitsprogression. Je geringer die eGFR, desto eingeschränkter ist die Filtrationsleistung der Nieren (KDIGO 2013a). Eine verminderte Nierenfunktion geht mit zahlreichen, für den Betroffenen spürbaren, Symptomen und Komplikationen einher. Bereits bei einem partiellen Verlust der Nierenfunktion stellen schwerwiegende HF-bedingte Komplikationen, Myokardinfarkt sowie Schlaganfall häufige Folgekomplikationen bei CKD-Patienten dar (Di Angelantonio 2010; Kottgen 2007; Masson 2015). Die fortschreitende Abnahme der eGFR ist darüber hinaus mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. So weisen Patienten mit verringerter eGFR im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Nierenfunktion ein bis zu 13,5-fach höheres kardiovaskulär bedingtes Mortalitätsrisiko auf (Matsushita 2010). Eine andauernde Reduktion der eGFR, die über zufällige Schwankungen hinausgeht, ist angesichts der damit einhergehenden Komplikationen und Risiken für Betroffene demnach direkt patientenrelevant.

In der klinischen Praxis stellt eine über mindestens vier Wochen andauernde Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline ein etabliertes Kriterium zur Erfassung einer solchen patientenrelevanten Verschlechterung der Nierenfunktion dar. Wie auch bereits eine anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline, steht eine anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline in direktem Zusammenhang mit einem erheblich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer ESRD (Coresh 2014; Inker 2014; Levey 2014). Eine Abnahme der eGFR um 57% entspricht einer Verdopplung des Serumkreatinins, die ebenfalls einen deutlichen Verlust der Nierenfunktion abbildet und in direktem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen des Stadiums der ESRD steht (Levey 2014). Eine anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline wird daher als valider Marker für den Beginn von Nierenversagen anerkannt (Levey 2014; Levey 2020). Darüber hinaus bedeutet

eine Reduktion der eGFR um $\geq 57\%$ selbst bei einem Ausgangswert der eGFR im Normalbereich von $>90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ meist das Abrutschen in das CKD-Stadium 3b oder schlechter, was gemäß KDIGO-Leitlinie einer moderat bis schwer eingeschränkten Nierenfunktion entspricht (KDIGO 2013a).

Bei niedrigeren Ausgangswerten geht die Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ entsprechend mit einer noch stärker eingeschränkten Nierenfunktion einher. So ist eine anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 57\%$ für Patienten mit eGFR-Ausgangswerten von $<70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ immer gleichbedeutend mit dem Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5, was in jedem Fall einer schweren Einschränkung der Filtrationsleistung der Nieren und ggf. sogar einem Nierenversagen entspricht (KDIGO 2013a). Der G-BA hat im Beratungsgespräch vermerkt, dass das Erreichen des CKD-Stadiums 4 bzw. 5 einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt (G-BA 2021a).

Die Komponente Beginn von Nierenversagen umfasst die Ereignisse ESRD und anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, die eine drastische Verschlechterung der Nierenfunktion widerspiegeln. Wie unten ausgeführt, ist die drastische Verschlechterung der renal bedingten Morbidität bis hin zu einem irreversiblen Nierenversagen bzw. einer ESRD als unmittelbar patientenrelevant zu erachten. Die Patientenrelevanz der Komponente renal bedingter Tod ergibt sich, analog zur Patientenrelevanz der Gesamtmortalität, unmittelbar aus der VerfO des G-BA (G-BA 2022d).

Die Einzelkomponenten des kombinierten Nierenendpunkts stellen in der vorliegenden Indikation der CKD in Verbindung mit T2DM jeweils patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere dar. Der kombinierte Nierenendpunkt ist daher grundsätzlich als nutzenbewertungsrelevant einzustufen. Auch durch den G-BA wurden analog definierte Endpunkte bereits als valide und patientenrelevante Endpunkte anerkannt (G-BA 2019, 2021b, 2022a).

Zur Überprüfung der Patientenrelevanz des kombinierten Nierenendpunkts wird dieser ergänzend unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline ausgewertet. Auch die anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline stellt ein gebräuchliches Kriterium zur Erfassung einer patientenrelevanten Verschlechterung der Nierenfunktion dar (Lambers Heerspink 2014; Levey 2020). Darüber hinaus wird der Endpunkt bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5, operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur bestätigten Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ auf $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens vier Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste, ergänzend ausgewertet. Dem Endpunkt ist die Definition für eine Progression der CKD zu Stadium 4 oder 5 gemäß KDIGO-Leitlinie zugrunde gelegt (KDIGO 2013a).

Beginn von Nierenversagen

Der Endpunkt Beginn von Nierenversagen wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- ESRD
- Anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens vier Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden muss

Die Einzelkomponenten des Endpunkts Beginn von Nierenversagen spiegeln für Betroffene spürbare Veränderungen der Lebenssituation durch die Progression der CKD wider. Eine ESRD erfordert eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation, wodurch die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt wird (KDIGO 2013a). Das Erreichen einer ESRD ist demnach unmittelbar patientenrelevant (G-BA 2022d). Ab einer eGFR von $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ liegt ein Nierenversagen vor, das eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) erfordert (KDIGO 2013a). Der Abfall der eGFR unter den Wert von $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ geht demnach für Betroffene mit unmittelbaren Auswirkungen auf die Lebensqualität einher und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar (G-BA 2022d). Folglich stellen die Einzelkomponenten des Endpunkts Beginn von Nierenversagen jeweils patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere dar. Auch vom G-BA wurde dieser Endpunkt bereits als patientenrelevant anerkannt (G-BA 2022a). Darüber hinaus bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Endpunkts für das vorliegende Anwendungsgebiet im Rahmen des Beratungsgesprächs (G-BA 2021a).

Kardiovaskulär bedingte Morbidität

Eine CKD geht mit erhöhter kardiovaskulär bedingter Morbidität und Mortalität einher, wobei das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit dem Schweregrad der CKD zunimmt (Go 2004; Tonelli 2006). Es ist bekannt, dass die Morbidität und Mortalität unter CKD-Patienten vor allem durch kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und Ereignisse bestimmt sind (Bello 2017; Wanner 2020). Die wechselseitige Beeinflussung der Nieren und des Herz-Kreislauf-Systems ist so stark, dass dafür der Begriff des kardioresnalen Syndroms geprägt wurde (Eckardt 2013). Die klinisch relevante Verzögerung kardiovaskulärer Folgekomplikationen oder deren Progression sowie die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse durch eine adäquate Behandlung der CKD sind daher für Betroffene von größter Relevanz.

Die kardiovaskulär bedingte Morbidität wird anhand nachfolgend aufgeführter Endpunkte untersucht.

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Kardiovaskulär bedingter Tod
- Nicht tödlicher Myokardinfarkt
- Nicht tödlicher Schlaganfall
- HF-bedingte Hospitalisierung

Die Einzelkomponenten des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts fassen die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten kardiovaskulären Ereignisse zusammen und sind von großer klinischer Bedeutung. Die spürbare Verschlechterung der kardiovaskulären Gesundheit, abgebildet über die relevanten Komponenten der kardiovaskulär bedingten Morbidität nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall sowie HF-bedingte Hospitalisierung, bis hin zum fatalen Ereignis des kardiovaskulär bedingten Todes sind gemäß AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant zu erachten (BMG 2010). Alle Einzelkomponenten des Endpunkts bilden gemäß der Good Clinical Practice (GCP)-Leitlinie der EMA schwerwiegende Ereignisse ab, die mit starken physischen und psychischen Belastungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten einhergehen (EMA 2016b). Die Einzelkomponenten des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts stellen demnach jeweils patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere dar. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt ist daher als nutzenbewertungsrelevant einzustufen.

Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse

Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung oder bis zum HF-bedingten Tod.

Über den Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse werden für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante HF-bedingte Ereignisse abgebildet, die gemäß der GCP-Leitlinie der EMA als schwerwiegend einzustufen sind (EMA 2016b). Neben den, seitens des G-BA regelhaft zur Beurteilung der kardiovaskulär bedingten Morbidität herangezogenen Endpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall, beschreibt auch der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse für Betroffene einschneidende Erlebnisse mit schwerwiegenden und spürbaren Auswirkungen auf die Lebensqualität. Nach koronaren Herzerkrankungen stellen HF die zweithäufigste kardiovaskuläre Komorbidität bei Patienten mit CKD dar (USRDS 2018). Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse ist daher ein bewertungsrelevanter Bestandteil der kardiovaskulär bedingten Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Prävention schwerer HF-bedingter Ereignisse hat bei der Behandlung von Patienten mit CKD eine besonders hohe Relevanz, da HF eine besonders häufige und die Lebensqualität besonders stark einschränkende Folgekomplikation einer eingeschränkten Nierenfunktion ist (Ewnetu Tarekegn 2021; Juenger 2002; USRDS 2018). Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse ist demnach patientenrelevant (BMG 2010).

Myokardinfarkt

Der Endpunkt Myokardinfarkt wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht tödlichen oder bis zum tödlichen Myokardinfarkt.

Der Endpunkt Myokardinfarkt ist ein allgemein anerkannter Endpunkt zur Abbildung der kardiovaskulär bedingten Morbidität. Auch seitens des G-BA wird dieser Endpunkt regelhaft zur Beurteilung der kardiovaskulär bedingten Morbidität in vergleichbaren Indikationen herangezogen (G-BA 2019, 2021b, 2022b, 2022c).

Schlaganfall

Der Endpunkt Schlaganfall wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht tödlichen oder bis zum tödlichen Schlaganfall.

Der Endpunkt Schlaganfall ist ebenfalls allgemein anerkannt und wird auch seitens des G-BA regelhaft zur Beurteilung der kardiovaskulär bedingten Morbidität in vergleichbaren Indikationen herangezogen (G-BA 2019, 2021b, 2022b, 2022c).

Gesamthospitalisierung

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache.

Hospitalisierungen sind unabhängig von ihrer Ursache als patientenrelevant einzustufen, da eine Hospitalisierung per Definition ein schwerwiegendes medizinisches Ereignis und für den Patienten grundsätzlich eine starke Belastung und eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt. Die Gesamthospitalisierung stellt einen relevanten Endpunkt zur Beschreibung der allgemeinen Morbidität dar. Auch der G-BA hat den Endpunkt Gesamthospitalisierung in zurückliegenden Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt (G-BA 2021b, 2022a, 2022c).

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS, eine von null bis 100 reichende, vertikale Skala, ist Teil des Fragebogens EQ-5D. Der Fragebogen ist für zahlreiche Länder, aber keine spezielle Indikation validiert. Als generisches Instrument wird der EQ-5D in medizinischen Untersuchungen zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes eingesetzt. Insgesamt umfasst der Fragebogen sechs Domänen. Die Patienten sollen ihren Gesundheitszustand hinsichtlich fünf verschiedener Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerz/Unbehagen und Ängste/Depressionen) beurteilen und zudem anhand der VAS ihren aktuellen allgemeinen Gesundheitszustand gesamthaft einschätzen (EuroQoL Research Foundation 2019). Höhere Werte auf der VAS entsprechen dabei einem besseren Gesundheitszustand.

Die EQ-5D VAS wird im Rahmen dieser Nutzenbewertung zur Beurteilung des Gesundheitszustandes herangezogen.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wird operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 15% der Skalenspannweite gegenüber Baseline während des Erhebungszeitraums.

Anhand der EQ-5D VAS lassen sich die Auswirkungen einer Behandlung auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegeln. Der Endpunkt EQ-5D VAS ist somit unmittelbar patientenrelevant (G-BA 2022d). Auch seitens des G-BA wird die EQ-5D VAS als valide und patientenrelevant angesehen und regelhaft zur Beurteilung des Gesundheitszustandes herangezogen (G-BA 2022a, 2022b).

KDQoL-36

Der Fragebogen KDQoL-36 ist ein spezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Nierenerkrankungen und/oder Dialysebedarf. Der Fragebogen ist eine verkürzte Version des Fragebogens KDQoL-Short Form (SF), der selbst eine Kurzversion des 134 Fragen umfassenden KDQoL ist. Die krankheitsspezifischen Fragen des KDQoL wurden durch Fokusgruppeninterviews mit Betroffenen und medizinischem Fachpersonal sowie einer Literaturrecherche erarbeitet (Hays 1994). Durch statistische Verfahren wurde der Umfang der krankheitsspezifischen Fragen für den KDQoL-SF reduziert (Hays 1997). Der KDQoL-SF wird in elf krankheitsspezifische Domänen eingeteilt, aus denen drei für den KDQoL-36 ausgewählt wurden. Teil des KDQoL-36 ist zudem der generische Fragebogen SF-12, eine Kurzversion des SF-36. Der SF-12 wurde auf Basis eines Regressionsanalyseverfahrens aus dem SF-36 abgeleitet und zur Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität entwickelt (Ware 1996).

Insgesamt setzt sich der KDQoL-36 aus 36 Fragen zusammen; neben den 12 generischen Fragen des SF-12 werden zusätzlich 24 krankheitsspezifische Aspekte zu Nierenerkrankungen, die aus dem KDQoL stammen, abgefragt. Die Fragen des KDQoL-36 werden in die generischen Domänen physische Subskala (Physical Component Summary; PCS) und MCS und die krankheitsspezifischen Domänen Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung sowie Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben gruppiert (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Domänen des KDQoL-36

Domänen	Umfasste Aspekte
Generische Domänen	
PCS (7 Fragen)	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung • Physische Funktionsfähigkeit • Physisch-bedingte Rollenfunktion • Körperliche Schmerzen • Vitalität
MCS (5 Fragen)	<ul style="list-style-type: none"> • Mentale Gesundheit • Emotional-bedingte Rollenfunktion • Soziale Funktionsfähigkeit
Krankheitsspezifische Domänen	
Krankheitslast der Nierenerkrankung (4 Fragen)	<ul style="list-style-type: none"> • Beeinträchtigung des täglichen Lebens • Zeit für den Umgang mit der Nierenerkrankung • Frustration • Gefühl, eine Last zu sein

Domänen	Umfasste Aspekte
Symptome und Probleme der Nierenerkrankung (12 Fragen)	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeiner Gesundheitszustand • Aktivitätsgrenzen • Fähigkeit, gewünschte Aufgaben zu erledigen • Depression/Angst • Energieniveau • Soziale Aktivitäten
Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (8 Fragen)	<ul style="list-style-type: none"> • Auswirkungen von Flüssigkeits- und Diätbeschränkungen • Fähigkeit, im Haus zu arbeiten und zu reisen • Gefühl der Abhängigkeit vom medizinischen Team • Stress oder Sorgen • Sexualeben • Persönliches Aussehen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Die generischen Fragen des SF-12 beziehen sich auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, momentane Limitationen sowie Symptome, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität in den vergangenen vier Wochen und sind durch den Patienten auf 3- bis 5-Punkte-Likert-Skalen bzw. mit ja oder nein zu beantworten. Gemäß Scoring Manual des SF-12 Version 1.0 werden die Werte basierend auf einer Verteilung, die aus einer amerikanischen Referenzpopulation abgeleitet wurde, transformiert, wobei die Werte mit positiven und negativen Gewichten eingehen. Daraus ergibt sich eine Skalenspannweite von 13 bis 69 Punkten für den PCS bzw. von zehn bis 70 Punkten für den MCS (Ware 1995). Die krankheitsspezifischen Fragen des KDQoL-36 beziehen sich auf die Auswirkungen der Erkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Allgemeinen sowie im Speziellen in den vergangenen vier Wochen und sind durch den Patienten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala zu beantworten. Die Werte werden transformiert und je Domäne ein Durchschnittswert gebildet, sodass sich eine Skalenspannweite von null bis 100 Punkten je krankheitsspezifischer Domäne ergibt (Hays 1997). Höhere Werte in den fünf Domänen des KDQoL-36 entsprechen dabei einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die beiden generischen Domänen sowie die drei krankheitsspezifischen Domänen des KDQoL-36 werden im Rahmen dieser Nutzenbewertung zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

Der Endpunkt KDQoL-36 wird je Domäne operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 15% der Skalenspannweite gegenüber Baseline während des Erhebungszeitraums.

Anhand des KDQoL-36 lässt sich eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten direkt ableiten. Der Endpunkt KDQoL-36 ist somit unmittelbar patientenrelevant (G-BA 2022d). Reliabilität und Validität des Fragebogens wurden in verschiedenen Studien untersucht und sind als akzeptabel einzustufen (Chao 2016; Peipert 2018; Ricardo 2013). Auch seitens des G-BA wird der KDQoL-36 als validiertes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Nierenerkrankungen anerkannt und als patientenrelevant eingestuft (G-BA 2021c, 2022a).

Unerwünschte Ereignisse

Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, d. h. jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder jede Krankheit, das während oder in einem begrenzten Zeitraum nach der Behandlung auftritt oder sich verschlechtert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen UE und Behandlung muss dabei nicht zwingend bestehen.

UE werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) standardisiert kodiert. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wird durch den Prüfarzt bewertet.

Zur Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Finerenon werden folgende Gruppierungen von Ereignissen bzw. Ereignisse betrachtet:

- Gesamtraten der UE
 - Jegliche UE
 - Schwere UE
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE nach SOC und PT
 - Jegliche UE nach SOC und PT
 - Schwere UE nach SOC und PT
 - SUE nach SOC und PT

Ein UE wird als schwer eingestuft, wenn es die Ausübung normaler Tätigkeiten verhindert. Als SUE werden Ereignisse eingestuft, die lebensbedrohlich sind, zum Tod, zur Hospitalisierung oder der Verlängerung einer Hospitalisierung, zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit oder einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler führen oder ein anderes schwerwiegendes oder wichtiges medizinisches Ereignis nach Einschätzung des Prüfarztes darstellen.

UE nach SOC und PT werden gemäß folgender Häufigkeitskriterien selektiert:

- Jegliche UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftreten und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftreten

- Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm auftreten und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftreten
- SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm auftreten und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftreten

Der Endpunkt UE wird je Gruppierung von Ereignissen bzw. Ereignis operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während des Erhebungszeitraums.

Im Rahmen medikamentöser Therapien auftretende unerwünschte Wirkungen können, neben der eigentlichen Erkrankung, eine zusätzliche physische wie auch psychische Belastung und Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen. Der Endpunkt UE ist somit unmittelbar patientenrelevant (G-BA 2022d).

Primäre statistische Auswertungen

Ereigniszeitanalysen

Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses von Interesse betrachten, werden anhand stratifizierter Cox-Regressionsmodelle ausgewertet, wobei endpunktspezifische Zensierungsregeln berücksichtigt werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Mediane Ereigniszeiten werden über die Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.

Binäre Analysen

Endpunkte, die den Anteil der Patienten mit relevantem Ereignis während des Erhebungszeitraums betrachten, werden anhand adjustierter binomialer Regressionsmodelle ausgewertet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, zugehörigem 95%-KI und p-Wert aus einem log-binomialen Regressionsmodell dargestellt. Ergänzend werden Odds Ratio (OR) und zugehöriges 95%-KI aus einem logistischen Regressionsmodell sowie Risikodifferenz (RD) und zugehöriges 95%-KI aus einem linear-binomialen Regressionsmodell berichtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Mittels Meta-Analyse lassen sich die Ergebnisse mehrerer Studien zusammenfassen, wodurch eine verbesserte Aussagekraft gegenüber Einzelstudien erzielt werden soll. Voraussetzung für

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

die meta-analytische Zusammenfassung einzelner Studien ist eine aus medizinischer wie auch methodischer Sicht hinreichende Vergleichbarkeit der Einzelstudien.

Für die Nutzenbewertung relevante Studien werden mittels Meta-Analyse auf Basis von IPD zusammengefasst, sofern die genannten Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung gegeben sind. Weiterhin wird die statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zur Bewertung der Vergleichbarkeit der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien herangezogen.

Die Analysen erfolgen auf Basis von Modellen mit festen Effekten. Die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen statistischen Auswertungen werden für die meta-analytische Zusammenfassung der IPD aus den Einzelstudien herangezogen und entsprechend angepasst. Demnach werden in Abhängigkeit vom betrachteten Endpunkt Ereigniszeitanalysen oder binäre Analysen durchgeführt, wobei das für die jeweilige Analyse heranzuziehende Modell um die Kovariate Studie erweitert wird. Die Darstellung der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse erfolgt anhand von Forest-Plots.

Zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien werden Heterogenitätstests durchgeführt:

- Bei Ereigniszeitanalysen wird der Interaktionsterm aus Behandlung und Studie aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mittels Wald-Test geprüft.
- Bei binären Analysen werden die Effektschätzer der Einzelstudien unter Verwendung von Cochran's Q-Statistik mittels Heterogenitätstest geprüft.

Bei nicht bedeutsamer statistischer Heterogenität ($p \geq 0,05$) werden für den entsprechenden Endpunkt die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Im Fall bedeutsamer statistischer Heterogenität ($p < 0,05$) werden mögliche klinische und methodische Faktoren dieser Heterogenität durch Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen untersucht.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Allgemeinen dienen Sensitivitätsanalysen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren, wie z. B. der Wahl der Analysepopulation, des statistischen Modells oder der Stratifizierung statistischer Modelle. Nachfolgend sind die im vorliegenden Dossier betrachteten Sensitivitätsanalysen je Endpunkt aufgeführt. Inkonsistenzen zwischen den Ergebnissen der primär relevanten Analyse und den Sensitivitätsanalysen können die Aussagesicherheit der Ergebnisse beeinflussen und werden bei der Ableitung des Zusatznutzens dementsprechend berücksichtigt.

- Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Gesamtmortalität
 - Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests
- Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten kombinierter Nierenendpunkt, Beginn von Nierenversagen, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, schwere HF-bedingte Ereignisse, Myokardinfarkt und Schlaganfall
 - Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests
 - Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)
- Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamthospitalisierung
 - Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests
 - Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)
 - Verwendung eines Andersen-Gill-Modells (Andersen 1982) mit robuster Schätzung der Standardfehler (Standard Error; SE) (Greene 2013) zur Berücksichtigung wiederkehrender Ereignisse

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen dienen der Überprüfung der Konsistenz der Behandlungseffekte über potenzielle Effektmodifikatoren hinweg. Die in Tabelle 4-5 aufgeführten Subgruppen werden im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

Tabelle 4-5: Relevante Subgruppen

Subgruppe	Subgruppenkategorien
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich
Abstammung	kaukasisch schwarz asiatisch andere

Subgruppe	Subgruppenkategorien
Region	Nordamerika Lateinamerika Europa Asien andere
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	vorhanden nicht vorhanden
UACR zum Zeitpunkt des Screenings	30 bis <300 mg/g (hohe Albuminurie) ≥300 mg/g (sehr hohe Albuminurie)
Serumkaliumwert zu Baseline	≤4,5 mmol/L >4,5 mmol/L
SBP zu Baseline	<130 mmHg 130 bis <160 mmHg ≥160 mmHg
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Sofern sinnvoll, werden Subgruppen mittels Meta-Analyse auf Basis von IPD ausgewertet.

Analysen für die in Tabelle 4-5 aufgeführten Subgruppen werden durchgeführt, sofern pro Subgruppenkategorie mindestens zehn Patienten umfasst sind und im Falle binärer Daten zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Weiterhin werden Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT nur dann durchgeführt, wenn für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Unabhängig davon, ob für den jeweiligen Endpunkt Subgruppenanalysen a priori geplant waren, werden diese für jeden patientenrelevanten Endpunkt durchgeführt. Die Auswertungen getrennt nach Subgruppen orientieren sich dabei an den Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation. Demnach werden in Abhängigkeit vom betrachteten Endpunkt Ereigniszeitanalysen oder binären Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Zur Identifikation von Effektmodifikationen werden Interaktionstests durchgeführt:

- Bei Ereigniszeitanalysen wird der Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppe aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mittels Wald-Test geprüft.
- Bei binären Analysen werden die Effektschätzer der einzelnen Subgruppenkategorien unter Verwendung von Cochran's Q-Statistik mittels Heterogenitätstest geprüft.

Liegt eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) vor, werden für den entsprechenden Endpunkt die Ergebnisse getrennt nach Subgruppenkategorien in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Kaplan-Meier Kurven für Subgruppenanalysen sowie Subgruppenanalysen ohne

statistisch signifikante Interaktion oder solche, die aufgrund zu geringer Patienten- bzw. Ereigniszahlen nicht berücksichtigt werden, finden sich in Anhang 4-I.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da für die vorliegende Nutzenbewertung direkt vergleichende Studien vorliegen.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FIDELIO-DKD	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 17.09.2015 Studienende: 14.04.2020 <u>Datenschnitt</u> 29.07.2020	Finerenon + SoC Placebo + SoC
FIGARO-DKD	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 17.09.2015 Studienende: 02.02.2021 <u>Datenschnitt</u> 19.04.2021	Finerenon + SoC Placebo + SoC
FIDELITY ^a	präspezifizierte IPD-Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD	ja	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Finerenon + SoC Placebo + SoC
ARTS-DN	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 12.06.2013 Studienende: 07.08.2014	Finerenon (in verschiedenen Dosierungen) Placebo
ARTS-DN Japan	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 28.10.2013 Studienende: 07.11.2014	Finerenon (in verschiedenen Dosierungen) Placebo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ARTS-HF	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer Studienbeginn: 17.06.2013 Studienende: 22.01.2015	Finerenon (in verschiedenen Dosierungen) Eplerenon
ARTS-HF Japan	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer Studienbeginn: 11.11.2013 Studienende: 20.02.2015	Finerenon (in verschiedenen Dosierungen) Eplerenon
CONFIDENCE	nein	ja	laufend	Studiendauer Studienbeginn: 23.06.2022 geplantes Studienende: 12.01.2024	Finerenon + Empagliflozin Finerenon Empagliflozin
FINEARTS-HF	nein	ja	laufend	Studiendauer Studienbeginn: 14.09.2020 geplantes Studienende: 13.09.2024	Finerenon (in verschiedenen Dosierungen) Placebo
<p>a: Die präspezifizierte IPD-Meta-Analyse FIDELITY der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurde mit dem Antrag auf Indikationserweiterung bei der EMA eingereicht; hierfür wurde ein SAP aufgesetzt und ein CSR erstellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-6 ist der 16.12.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ARTS-DN	A6 (Studiendauer <24 Wochen)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ARTS-DN Japan	A6 (Studiendauer <24 Wochen)
ARTS-HF	A3 (andere Vergleichstherapie als eine SoC)
ARTS-HF Japan	A3 (andere Vergleichstherapie als eine SoC)
CONFIDENCE	A7 (keine Ergebnisse verfügbar)
FINEARTS-HF	A7 (keine Ergebnisse verfügbar)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 16.12.2022 durchgeführt und ergab insgesamt 423 Treffer, darunter 179 Duplikate. Die verbliebenen 244 Publikationen wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung anhand der in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Auf Ebene der Titel und Abstracts konnten 225 Publikationen ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 19 Publikationen wurden auf Ebene der Volltexte gesichtet. Es wurden 12 nutzenbewertungsrelevante Publikationen zu zwei Studien identifiziert: die Publikationen von Bakris et al. (Bakris 2020), Agarwal et al. (Agarwal 2022), Filippatos et al. (Filippatos 2021a; Filippatos 2021b; Filippatos 2022d), Rossing et al. (Rossing 2022a; Rossing 2022d; Rossing 2022e) und Ruilope et al. (Ruilope 2022a) zur Studie FIDELIO-DKD sowie die Publikationen von Pitt et al. (Pitt 2021), Ruilope et al. (Ruilope 2022b) und Filippatos et al. (Filippatos 2022a) zur Studie FIGARO-DKD. Darüber hinaus wurden sieben Publikationen zur präspezifizierten IPD-Meta-Analyse FIDELITY aus den Daten der Studien FIDELIO-DKD

und FIGARO-DKD gefunden: Agarwal et al. (Agarwal 2021), Bakris et al. (Bakris 2022), Filippatos et al. (Filippatos 2022b; Filippatos 2022c), Pitt et al. (Pitt 2022) und Rossing et al. (Rossing 2022b; Rossing 2022c).

Der Verlauf der bibliografischen Literaturrecherche ist in Abbildung 1 dargestellt.

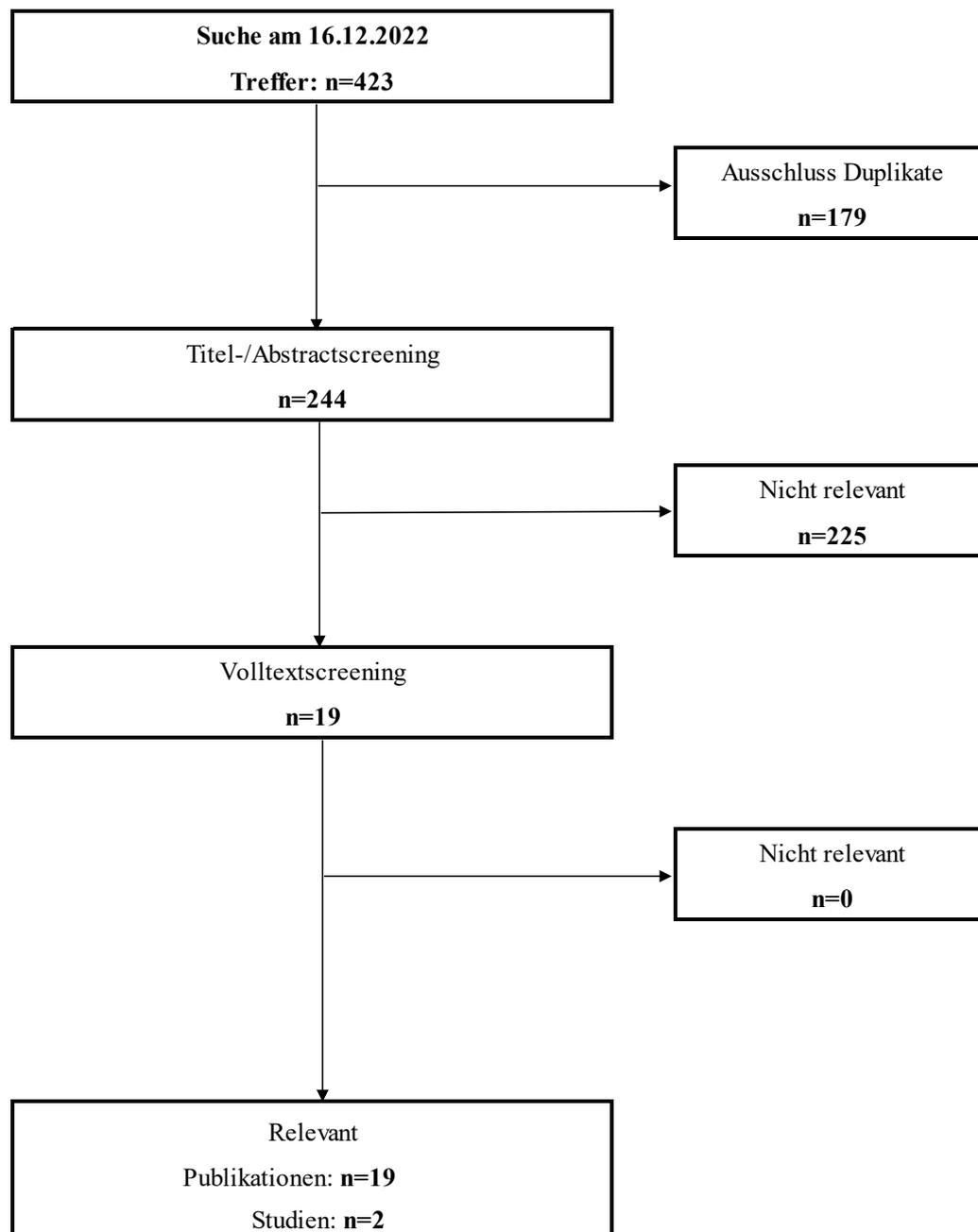


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FIDELIO-DKD	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2021) EU-CTR (EU-CTR 2021)	ja	ja	abgeschlossen
FIGARO-DKD	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022) EU-CTR (EU-CTR 2022)	ja	ja	abgeschlossen
FIDELITY ^b	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Die präspezifizierte IPD-Meta-Analyse FIDELITY der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurde mit dem Antrag auf Indikationserweiterung bei der EMA eingereicht; hierfür wurde ein SAP aufgesetzt und ein CSR erstellt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-8 ist der 16.12.2022.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-9 ist der 16.12.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
FIDELIO-DKD	ja	ja	nein	ja (Bayer AG 2020)	ja (ClinicalTrials.gov 2021; EU-CTR 2021)	ja (Agarwal 2022; Bakris 2020; Filippatos 2021a; Filippatos 2021b; Filippatos 2022d; Rossing 2022a; Rossing 2022d; Rossing 2022e; Ruilope 2022a)
FIGARO-DKD	ja	ja	nein	ja (Bayer AG 2021b)	ja (ClinicalTrials.gov 2022; EU-CTR 2022)	ja (Filippatos 2022a; Pitt 2021; Ruilope 2022b)
FIDELITY ^c	ja	ja	nein	ja (Bayer AG 2021a)	nein	ja (Agarwal 2021; Bakris 2022; Filippatos 2022b; Filippatos 2022c; Pitt 2022; Rossing 2022b; Rossing 2022c)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die präspezifizierte IPD-Meta-Analyse FIDELITY der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurde mit dem Antrag auf Indikationserweiterung bei der EMA eingereicht; hierfür wurde ein SAP aufgesetzt und ein CSR erstellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FIDELIO-DKD	randomisiert, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, ereignisgesteuert, Phase III	Erwachsene mit T2DM und klinisch diagnostizierter CKD in den Stadien 2 bis 4 <u>relevante Teilpopulation^a</u> Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2	Finerenon + SoC (N=2.866) Placebo + SoC (N=2.868) <u>relevante Teilpopulation^a</u> Finerenon + SoC (N=211) Placebo + SoC (N=221)	<u>Studiendauer^b</u> Run-in: 4 bis 16 Wochen Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: ereignisabhängig ^c Follow-up: bis EoS bei vorzeitigem Behandlungs- abbruch oder 4 Wochen nach der Einnahme der letzten Behandlung bei Behandlung bis EoS <u>Datenschnitt</u> 29.07.2020	<u>Ort</u> 1.024 Zentren in 48 Ländern weltweit <u>Zeitraum</u> Studienbeginn: 17.09.2015 EoS: 14.04.2020	<u>primärer Endpunkt</u> kombinierter Nierenendpunkt <u>patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte</u> Gesamtmortalität, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, Gesamthospitalisierung, EQ-5D VAS, KDQoL-36, UE
FIGARO-DKD	randomisiert, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, ereignisgesteuert, Phase III	Erwachsene mit T2DM und klinisch diagnostizierter CKD in den Stadien 1 bis 4 <u>relevante Teilpopulation^a</u> Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2	Finerenon + SoC (N=3.723) Placebo + SoC (N=3.714) <u>relevante Teilpopulation^a</u> Finerenon + SoC (N=2.327) Placebo + SoC (N=2.304)	<u>Studiendauer^d</u> Run-in: 4 bis 16 Wochen Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: ereignisabhängig ^c Follow-up: bis EoS bei vorzeitigem Behandlungs- abbruch oder 4 Wochen nach der Einnahme der letzten Behandlung bei Behandlung bis EoS <u>Datenschnitt</u> 19.04.2021	<u>Ort</u> 1.019 Zentren in 48 Ländern weltweit <u>Zeitraum</u> Studienbeginn: 17.09.2015 EoS: 02.02.2021	<u>primärer Endpunkt</u> kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt <u>patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte</u> Gesamtmortalität, kombinierter Nierenendpunkt, Gesamthospitalisierung, EQ-5D VAS, KDQoL-36, UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Da sich das vorliegende Modul 4B auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bezieht, wird im Weiteren die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥ 60 mL/min/1,73 m², betrachtet.</p> <p>b: Die geplante Studiendauer betrug ca. 4 Jahre mit einer erwarteten Rekrutierungsperiode von 2,75 Jahren, gefolgt von einer Behandlungsphase von 1 Jahr nach Einschluss des letzten Patienten und einem Follow-up von 1 Monat.</p> <p>c: Alle randomisierten Patienten sollten bis EoS behandelt werden, sofern ein Behandlungsabbruch nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken notwendig war.</p> <p>d: Die geplante Studiendauer betrug ca. 4 bis 4,5 Jahre mit einer erwarteten Rekrutierungsperiode von 2,75 bis 3,5 Jahre, gefolgt von einer Behandlungsphasen von 11 bzw. 7 Monaten nach Einschluss des letzten Patienten und einem Follow-up von 1 Monat.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
FIDELIO-DKD	10 mg ^a /20 mg ^b Finerenon oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folge- erkrankungen	Placebo oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folge- erkrankungen	<p><u>Vorbehandlung mit RAAS-Hemmern</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Behandlung mit einem ACEi oder ARB oder beidem für mindestens 4 Wochen vor der Run-in-Visite 2. Behandlung mit entweder einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite (Dosisanpassungsphase^c) 3. Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis^d für mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite (Erhaltungsphase^e) <p><u>Dosisanpassungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufdosierung bei einer Anfangsdosis von 10 mg Finerenon ab Visite 2, bei einem Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/L und einer Abnahme der eGFR um $\leq 30\%$ gegenüber der letzten Messung • Herunterdosierung von bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken; Unterbrechung der Behandlung bei einem Serumkaliumwert von $> 5,5$ mmol/L <p><u>Begleitbehandlungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und CKD, Fortführen der Behandlung mit einem RAAS-Hemmer (ACEi oder ARB), Anwendung von Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Beta-Blockern sowie glykämische Kontrolle gemäß Empfehlungen lokaler Leitlinien • Anpassung der Behandlungen in Abhängigkeit von Blutdruck, Serumkreatinin oder eGFR; keine Herunterdosierung der SoC nur zum Zweck der leichteren Fortführung der Studienbehandlung
FIGARO-DKD	10 mg ^a /20 mg ^b Finerenon oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folge- erkrankungen	Placebo oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folge- erkrankungen	<p><u>Vorbehandlung mit RAAS-Hemmern</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Behandlung mit einem ACEi oder ARB oder beidem für mindestens 4 Wochen vor der Run-in-Visite 2. Behandlung mit entweder einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite (Dosisanpassungsphase^c) 3. Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis^d für mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite (Erhaltungsphase^e)

Studie	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p><u>Dosisanpassungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufdosierung bei einer Anfangsdosis von 10 mg Finerenon ab Visite 2, bei einem Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/L und einer Abnahme der eGFR um $\leq 30\%$ gegenüber der letzten Messung • Herunterdosierung von bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken; Unterbrechung der Behandlung bei einem Serumkaliumwert von $> 5,5$ mmol/L <p><u>Begleitbehandlungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und CKD, Fortführen der Behandlung mit einem RAAS-Hemmer (ACEi oder ARB), Anwendung von Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Beta-Blockern sowie glykämische Kontrolle gemäß Empfehlungen lokaler Leitlinien • Anpassung der Behandlungen in Abhängigkeit von Blutdruck, Serumkreatinin oder eGFR; keine Herunterdosierung der SoC nur zum Zweck der leichteren Fortführung der Studienbehandlung
<p>a: Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 25 bis < 60 mL/min/1,73 m²</p> <p>b: Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥ 60 mL/min/1,73 m²</p> <p>c: Bei Patienten, die vor der Run-in-Visite sowohl mit einem ACEi als auch mit einem ARB behandelt wurden, wurde eine der beiden Therapien zum Zeitpunkt der Run-in-Visite abgesetzt. Während der Dosisanpassungsphase sollte die maximal verträgliche zugelassene ACEi- oder ARB-Dosis ermittelt werden.</p> <p>d: Die Behandlung sollte nicht unter der minimalen zugelassenen Dosis erfolgen.</p> <p>e: Vorzugsweise sollte während der Erhaltungsphase vor der Screening-Visite keine Anpassung der ACEi- oder ARB-Dosis oder einer anderen blutdruck- oder blutzuckersenkenden Behandlung erfolgen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
Alter (Jahre)				
MW (SD)	63,9 (7,9)	64,1 (9,9)	61,2 (9,5)	60,9 (9,7)
Median (Min; Max)	65,0 (40,0; 82,0)	65,0 (28,0; 86,0)	62;0 (27,0; 88,0)	62,0 (23,0; 86,0)
Alter, n (%)				
<65 Jahre	99 (46,9)	96 (43,4)	1.416 (60,9)	1.421 (61,7)
≥65 Jahre	112 (53,1)	125 (56,6)	911 (39,1)	883 (38,3)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	153 (72,5)	154 (69,7)	1.611 (69,2)	1.640 (71,2)
Weiblich	58 (27,5)	67 (30,3)	716 (30,8)	664 (28,8)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	140 (66,4)	152 (68,8)	1.659 (71,3)	1.613 (70,0)
Schwarz	10 (4,7)	9 (4,1)	70 (3,0)	74 (3,2)
Asiatisch	39 (18,5)	44 (19,9)	464 (19,9)	486 (21,1)
Andere	22 (10,4)	15 (6,8)	128 (5,5)	128 (5,6)
Nicht berichtet	0	1 (0,5)	6 (0,3)	3 (0,1)
Region, n (%)				
Nordamerika	42 (19,9)	40 (18,1)	292 (12,5)	277 (12,0)
Lateinamerika	21 (10,0)	24 (10,9)	322 (13,8)	316 (13,7)
Europa	104 (49,3)	112 (50,7)	1.114 (47,9)	1.111 (48,2)
Asien	39 (18,5)	41 (18,6)	522 (22,4)	523 (22,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
Andere	5 (2,4)	4 (1,8)	77 (3,3)	77 (3,3)
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, n (%)				
Vorhanden	88 (41,7)	89 (40,3)	811 (34,9)	803 (34,9)
Nicht vorhanden	123 (58,3)	132 (59,7)	1.516 (65,1)	1.501 (65,1)
eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (mL/min/1,73 m²)				
n	210	221	2.325	2.301
MW (SD)	66,6 (4,4)	66,5 (5,0)	81,6 (14,1)	81,7 (14,3)
Median (Min; Max)	66,2 (60,1; 80,8)	65,9 (60,0; 100,8)	79,5 (40,3; 147,0)	79,9 (45,4; 135,0)
eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, n (%)				
<25 mL/min/1,73 m ²	0	0	0	0
25 bis <45 mL/min/1,73 m ²	0	0	2 (<0,1)	0
45 bis <60 mL/min/1,73 m ²	0	0	8 (0,3)	9 (0,4)
≥60 mL/min/1,73 m ²	210 (99,5)	221 (100)	2.315 (99,5)	2.292 (99,5)
eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m²)				
n	211	221	2.327	2.304
MW (SD)	65,2 (9,6)	64,7 (9,8)	80,1 (15,5)	80,7 (15,5)
Median (Min; Max)	65,7 (29,0; 91,9)	64,4 (29,3; 104,2)	79,0 (24,7; 137,1)	79,7 (29,9; 131,5)
eGFR zu Baseline, n (%)				
<25 mL/min/1,73 m ²	0	0	1 (<0,1)	0
25 bis <45 mL/min/1,73 m ²	4 (1,9)	5 (2,3)	23 (1,0)	10 (0,4)
45 bis <60 mL/min/1,73 m ²	57 (27,0)	57 (25,8)	170 (7,3)	175 (7,6)
≥60 mL/min/1,73 m ²	150 (71,1)	159 (71,9)	2.133 (91,7)	2.119 (92,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
UACR zu Baseline (mg/g)				
n	211	221	2.327	2.302
MW (SD) ^a	812,7 (2,3)	814,9 (2,2)	524,4 (2,9)	525,6 (3,0)
Median (Min; Max)	798,0 (50,1; 4.902,9)	758,4 (51,3; 5.924,9)	567,3 (6,2; 7.630,5)	563,8 (1,8; 5.642,5)
UACR zu Baseline, n (%)				
<30 mg/g	0	0	22 (0,9)	26 (1,1)
30 bis <300 mg/g	19 (9,0)	12 (5,4)	548 (23,5)	504 (21,9)
≥300 mg/g	192 (91,0)	209 (94,6)	1.757 (75,5)	1.772 (76,9)
Serumkaliumwert zu Baseline (mmol/L)				
n	211	221	2.327	2.303
MW (SD)	4,3 (0,5)	4,3 (0,5)	4,3 (0,4)	4,3 (0,4)
Median (Min; Max)	4,3 (3,0; 5,7)	4,3 (3,0; 5,9)	4,3 (2,8; 6,0)	4,3 (2,6; 5,9)
Serumkaliumwert zu Baseline, n (%)				
≤4,5 mmol/L	144 (68,2)	158 (71,5)	1.719 (73,9)	1.680 (72,9)
>4,5 mmol/L	67 (31,8)	63 (28,5)	608 (26,1)	623 (27,0)
SBP zu Baseline (mmHg)				
n	211	221	2.327	2.304
MW (SD)	137,3 (13,7)	139,4 (13,4)	136,6 (13,5)	136,4 (13,7)
Median (Min; Max)	138,0 (92,0; 185,3)	139,0 (93,3; 188,0)	136,7 (82,7; 208,0)	136,7 (94,7; 200,0)
SBP zu Baseline, n (%)				
<130 mmHg	64 (30,3)	54 (24,4)	693 (29,8)	700 (30,4)
130 bis <160 mmHg	138 (65,4)	156 (70,6)	1.561 (67,1)	1.525 (66,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
≥160 mmHg	9 (4,3)	11 (5,0)	73 (3,1)	79 (3,4)
Dauer des Bestehens des T2DM (Jahre)				
n	211	220	2.325	2.301
MW (SD)	15,3 (7,9)	15,6 (8,3)	13,6 (7,9)	13,5 (7,8)
Median (Min; Max)	14,3 (0,4; 41,1)	15,2 (0,3; 41,1)	12,3 (0,2; 52,1)	12,4 (0,2; 47,7)
HbA1c zu Baseline (%)				
n	211	221	2.325	2.301
MW (SD)	7,8 (1,4)	7,8 (1,3)	7,8 (1,4)	7,8 (1,4)
Median (Min; Max)	7,6 (4,9; 12,2)	7,6 (5,2; 10,6)	7,6 (4,7; 14,5)	7,6 (4,5; 12,6)
a: Geometrischer MW mit geometrischer SD Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
Behandlungsstatus, n (%)				
Behandlung begonnen	210 (99,5)	221 (100)	2.326 (>99,9)	2.302 (>99,9)
Behandlung abgebrochen	47 (22,3)	52 (23,5)	554 (23,8)	590 (25,6)
UE	16 (7,6)	18 (8,1)	129 (5,5)	144 (6,3)
Tod	12 (5,7)	8 (3,6)	111 (4,8)	156 (6,8)
Einverständnis zurückgezogen	12 (5,7)	13 (5,9)	157 (6,7)	127 (5,5)
Lost to Follow-up	0	1 (0,5)	1 (<0,1)	0
Non-Compliance mit der Studienmedikation	0	1 (0,5)	6 (0,3)	6 (0,3)
Entscheidung des Prüfarztes	2 (0,9)	7 (3,2)	76 (3,3)	75 (3,3)
Technische Probleme	3 (1,4)	3 (1,4)	34 (1,5)	37 (1,6)
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	-	-	0	1 (<0,1)
Protokollverletzung	1 (0,5)	1 (0,5)	9 (0,4)	11 (0,5)
Schließung des Studienzentrums durch Sponsor	-	-	3 (0,1)	3 (0,1)
Patientenentscheidung	-	-	3 (0,1)	2 (<0,1)
Patientenentscheidung im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie	-	-	13 (0,6)	14 (0,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
Entscheidung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie	-	-	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Logistische Gründe im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie	-	-	3 (0,1)	7 (0,3)
Andere	1 (0,5)	0	8 (0,3)	5 (0,2)
Behandlung mit EoS abgeschlossen	164 (77,7)	169 (76,5)	1.773 (76,2)	1.714 (74,4)
Studienstatus, n (%)				
Studie abgebrochen	0	1 (0,5)	3 (0,1)	6 (0,3)
Einverständnis zurückgezogen	0	1 (0,5)	1 (<0,1)	3 (0,1)
Lost to Follow-up	0	0	2 (<0,1)	3 (0,1)
Studie abgeschlossen ^a	211 (100)	220 (99,5)	2.324 (99,9)	2.298 (99,7)
<p>a: Die Studie gilt als abgeschlossen, sofern nach Benachrichtigung über das EoS ein weiterer Kontakt (Visite vor Ort, telefonischer Kontakt, Information aus öffentlichen Aufzeichnungen) stattgefunden hat oder der Patient verstorben war.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
Behandlungsdauer^a (Monate)				
N	210	221	2.326	2.302
MW (SD)	32,6 (11,4)	31,0 (12,7)	35,7 (14,5)	35,4 (14,4)
Median (Min; Max)	34,3 (0,3; 50,4)	32,8 (0,6; 49,5)	35,8 (0,03; 61,0)	35,6 (0,2; 61,4)
Beobachtungsdauer^b (Monate)				
N	211	221	2.327	2.304
MW (SD)	36,0 (8,4)	35,7 (9,2)	40,0 (11,8)	39,7 (12,0)
Median (Min; Max)	35,7 (1,4; 50,4)	36,0 (1,5; 49,5)	39,8 (0,9; 61,0)	39,4 (0,03; 61,6)
<p>a: Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung. b: Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zur EoS-Visite oder dem letzten Kontakt, falls keine EoS-Visite stattgefunden hat. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16: Standardtherapie der antidiabetischen und nicht-antidiabetischen Erkrankungen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
Antidiabetische Behandlungen, n (%)				
Insulin und Analoga	133 (63,0)	130 (58,8)	1.285 (55,2)	1.255 (54,5)
DDP-4-Inhibitoren	46 (21,8)	49 (22,2)	519 (22,3)	477 (20,7)
GLP-1-RA	19 (9,0)	19 (8,6)	191 (8,2)	154 (6,7)
SGLT2-Inhibitoren	21 (10,0)	18 (8,1)	231 (9,9)	224 (9,7)
Biguanide	144 (68,2)	168 (76,0)	1.845 (79,3)	1.773 (77,0)
Sulfonylharnstoffe	55 (26,1)	54 (24,4)	640 (27,5)	668 (29,0)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	13 (6,2)	9 (4,1)	110 (4,7)	117 (5,1)
Meglitinide	10 (4,7)	6 (2,7)	57 (2,4)	49 (2,1)
Thiazolidinedione	12 (5,7)	8 (3,6)	83 (3,6)	79 (3,4)
Nicht-antidiabetische Behandlungen, n (%)				
ARB	125 (59,2)	129 (58,4)	1.306 (56,1)	1.288 (55,9)
ACEi	86 (40,8)	92 (41,6)	1.020 (43,8)	1.014 (44,0)
Beta-Blocker	97 (46,0)	107 (48,4)	984 (42,3)	997(43,3)
Diuretika	103 (48,8)	116 (52,5)	970 (41,7)	969 (42,1)
Statine	143 (67,8)	154 (69,7)	1.501 (64,5)	1.561 (67,8)
Kaliumsupplementierende Wirkstoffe	3 (1,4)	7 (3,2)	53 (2,3)	50 (2,2)
Kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)	1 (0,5)	0 (0,0)	12 (0,5)	11 (0,5)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Neu begonnene antidiabetische und nicht-antidiabetische Begleitbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
Neu begonnene antidiabetische Begleitbehandlungen, n (%)				
Patienten mit mindestens einer neuen Begleitbehandlungen	123 (58,3)	133 (60,2)	1.375 (59,1)	1.427 (61,9)
Insulin und Analoga	88 (41,7)	94 (42,5)	911 (39,1)	924 (40,1)
DPP-4-Inhibitoren	30 (14,2)	24 (10,9)	356 (15,3)	335 (14,5)
GLP-1-RA	21 (10,0)	23 (10,4)	254 (10,9)	242 (10,5)
SGLT2-Inhibitoren	25 (11,8)	27 (12,2)	407 (17,5)	424 (18,4)
Biguanide	56 (26,5)	52 (23,5)	657 (28,2)	638 (27,7)
Sulfonylharnstoffe	29 (13,7)	23 (10,4)	290 (12,5)	304 (13,2)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	8 (3,8)	10 (4,5)	95 (4,1)	87 (3,8)
Meglitinide	9 (4,3)	5 (2,3)	52 (2,2)	41 (1,8)
Thiazolidinedione	4 (1,9)	5 (2,3)	73 (3,1)	65 (2,8)
Neu begonnene nicht-antidiabetische Begleitbehandlungen, n (%)				
Patienten mit mindestens einer neuen Begleitbehandlungen	157 (74,4)	167 (75,6)	1.693 (72,8)	1.720 (74,7)
ACEi	32 (15,2)	26 (11,8)	321 (13,8)	342 (14,8)
ARB	48 (22,7)	51 (23,1)	501 (21,5)	523 (22,7)
RAAS-Hemmer	72 (34,1)	71 (32,1)	744 (32,0)	765 (33,2)
Beta-Blocker	52 (24,6)	55 (24,9)	500 (21,5)	513 (22,3)
Diuretika	68 (32,2)	79 (35,7)	705 (30,3)	749 (32,5)
Schleifendiuretika	38 (18,0)	55 (24,9)	409 (17,6)	458 (19,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
Thiaziddiuretika	27 (12,8)	28 (12,7)	229 (9,8)	265 (11,5)
Kaliumsupplementierende Wirkstoffe	10 (4,7)	13 (5,9)	147 (6,3)	175 (7,6)
Kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)	14 (6,6)	3 (1,4)	69 (3,0)	45 (2,0)
Alpha-Blocker	56 (26,5)	60 (27,1)	532 (22,9)	547 (23,7)
Kalziumkanalblocker	60 (28,4)	68 (30,8)	623 (26,8)	687 (29,8)
Zentral wirkende Antihypertensiva	11 (5,2)	14 (6,3)	86 (3,7)	105 (4,6)
Starke CYP3A4-Inhibitoren	12 (5,7)	12 (5,4)	106 (4,6)	116 (5,0)
Moderate CYP3A4-Inhibitoren	25 (11,8)	27 (12,2)	281 (12,1)	305 (13,2)
Schwache CYP3A4-Inhibitoren	75 (35,5)	81 (36,7)	830 (35,7)	821 (35,6)
Nicht klassifizierte CYP3A4-Inhibitoren	12 (5,7)	6 (2,7)	92 (4,0)	106 (4,6)
Starke CYP3A4-Induktoren	1 (0,5)	3 (1,4)	29 (1,2)	30 (1,3)
Moderate CYP3A4-Induktoren	15 (7,1)	13 (5,9)	166 (7,1)	167 (7,2)
Schwache CYP3A4-Induktoren	9 (4,3)	8 (3,6)	134 (5,8)	126 (5,5)
Nicht klassifizierte CYP3A4-Induktoren	6 (2,8)	7 (3,2)	80 (3,4)	86 (3,7)
Orale Antikoagulanzen	17 (8,1)	14 (6,3)	161 (6,9)	161 (7,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=211	Placebo + SoC N=221	Finerenon + SoC N=2.327	Placebo + SoC N=2.304
Acetylsalicylsäure und deren Salze	35 (16,6)	39 (17,6)	347 (14,9)	339 (14,7)
Statine	58 (27,5)	65 (29,4)	665 (28,6)	597 (25,9)
Erythropoetinstimulierende Wirkstoffe	2 (0,9)	7 (3,2)	28 (1,2)	31 (1,3)
NSAIDS (ohne Acetylsalicylsäure)	43 (20,4)	58 (26,2)	686 (29,5)	699 (30,3)
Angiotensinrezeptor-Nepriylisin-Blocker	2 (0,9)	7 (3,2)	5 (0,2)	5 (0,2)
Kaliumsparende Diuretika	16 (7,6)	17 (7,7)	122 (5,2)	144 (6,3)
Thrombozytenaggregationshemmer (außer Heparin)	47 (22,3)	56 (25,3)	513 (22,0)	507 (22,0)
Trimethoprim und Derivate	6 (2,8)	7 (3,2)	57 (2,4)	63 (2,7)
<p>In die Auswertung gehen auch Therapieumstellungen ein. Manche Arzneimittel können in mehrere Kategorien eingruppiert werden, sodass ggf. für einen Patienten dasselbe Arzneimittel in mehreren Kategorien gezählt wird. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Studie FIDELIO-DKD

Die Studie FIDELIO-DKD ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon + SoC hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung bei Patienten mit T2DM und klinisch diagnostizierter CKD. Die Studie wurde an 1.024 Studienzentren in 48 Ländern durchgeführt.

Das primäre Studienziel ist der Nachweis der Überlegenheit von Finerenon in Kombination mit einer SoC gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC hinsichtlich der Verzögerung der Progression der Nierenerkrankung, gemessen anhand des kombinierten Nierenendpunkts, bestehend aus Beginn von Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline und renal bedingter Tod. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte der Studie sind die Gesamtmortalität, der kombinierte Nierenendpunkt (mit den Einzelkomponenten Beginn von Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline und renal bedingter Tod), der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (mit den Einzelkomponenten kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und HF-bedingte Hospitalisierung) und die Gesamthospitalisierung. Des Weiteren wurden der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des KDQoL-36 sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Finerenon untersucht.

Nach einer vier- bis 16-wöchigen Run-in-Phase und einer daran anschließenden Screening-Phase von bis zu zwei Wochen wurden die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Finerenon + SoC (Interventionsarm) und Placebo + SoC (Kontrollarm) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), 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) und UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis <300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥ 300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]). Die Behandlung sollte bis zum

Studienende (End of Study; EoS) fortgeführt werden, sofern ein Behandlungsabbruch nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken notwendig war. Alle randomisierten Patienten sollten bis zum EoS in der Studie verbleiben. Das EoS war erreicht, wenn entweder die geplante Anzahl an Ereignissen für den primären Endpunkt erreicht war oder die Studie auf Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) abgebrochen wurde. Das Follow-up endete für Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, mit dem Zeitpunkt der Bekanntgabe des Erreichens des EoS. Für Patienten, die bis zum EoS unter Behandlung waren, war ein Follow-up vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation geplant.

Für die Teilnahme an der Studie waren erwachsene Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association berechtigt (ADA 2013). Einzuschließende Patienten mussten bei den Run-in- und Screening-Visiten entweder eine anhaltend hohe Albuminurie (UACR von ≥ 30 bis < 300 mg/g) in Kombination mit einer eGFR von ≥ 25 bis < 60 mL/min/1,73 m² sowie einer diabetischen Retinopathie in der Vorgeschichte oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von ≥ 300 mg/g) in Kombination mit einer eGFR von ≥ 25 bis < 75 mL/min/1,73 m² aufweisen. Weiterhin war eine Vorbehandlung mit ACEi und/oder ARB Voraussetzung für den Studieneinschluss (siehe Tabelle 4-12). Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einem HbA1c von $> 12\%$, unkontrollierter arterieller Hypertonie oder einem mittleren SBP von < 90 mmHg bei der Run-in- oder Screening-Visite. Patienten mit klinischer Diagnose einer chronischen HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFrEF) und anhaltenden Symptomen (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II bis IV) bei der Run-in-Visite waren ebenfalls ausgeschlossen. Weitere Ausschlussgründe waren u. a. Dialysepflichtigkeit aufgrund akuten Nierenversagens innerhalb der letzten 12 Wochen vor der Run-in-Visite, eine geplante Nierentransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate ab der Run-in-Visite oder eine Leberinsuffizienz klassifiziert als Child-Pugh C.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte mit Finerenon in einer Dosierung von 10 mg oder 20 mg. Die Anfangsdosis war abhängig von der eGFR zum Zeitpunkt des Screenings: Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 25 bis < 60 mL/min/1,73 m² erhielten Finerenon in der Anfangsdosis von 10 mg. Eine Aufdosierung war ab Visite 2 erlaubt, sofern ein Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/L und eine Abnahme der eGFR um $\leq 30\%$ gegenüber der letzten Messung vorlag. Patienten mit einer eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings wurden von Behandlungsbeginn an auf die Höchstdosis von 20 mg Finerenon gesetzt. Eine Herunterdosierung bzw. vorübergehende Behandlungsunterbrechung war für alle Patienten jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken, möglich. Dazu wurde der Serumkaliumspiegel der Patienten während der Behandlungsphase regelmäßig überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst: Bei einem Serumkaliumwert von $> 5,5$ mmol/L wurde die Behandlung ausgesetzt und eine erneute Messung des Serumkaliums innerhalb von 72 Stunden durchgeführt. Die Behandlung mit Finerenon in der Dosis von 10 mg sollte erst bei einem Serumkaliumwert von $\leq 5,0$ mmol/L wieder aufgenommen werden. Die Einnahme erfolgte oral einmal täglich, vorzugsweise morgens. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte analog mit einem der aktiven Medikation optisch gleichenden Placebo. Die Patienten beider Behandlungsarme erhielten zudem eine

patientenindividuelle SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen.

Studie FIGARO-DKD

Die Studie FIGARO-DKD ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon + SoC hinsichtlich kardiovaskulär bedingter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit T2DM und klinisch diagnostizierter CKD. Die Studie wurde an 1.019 Studienzentren in 48 Ländern durchgeführt.

Das primäre Studienziel ist der Nachweis der Überlegenheit von Finerenon in Kombination mit einer SoC gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC hinsichtlich der Verzögerung der Zeit bis zum Eintreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts, bestehend aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und HF-bedingter Hospitalisierung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte der Studie sind die Gesamtmortalität, der kombinierte Nierenendpunkt (mit den Einzelkomponenten Beginn von Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline und renal bedingter Tod) und die Gesamthospitalisierung. Des Weiteren wurden der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des KDQoL-36 sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Finerenon untersucht.

Nach einer vier- bis 16-wöchigen Run-in-Phase und einer daran anschließenden Screening-Phase von bis zu zwei Wochen wurden die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Finerenon + SoC (Interventionsarm) und Placebo + SoC (Kontrollarm) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), 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), UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis <300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥ 300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden). Die Behandlung sollte bis zum EoS fortgeführt werden, sofern ein Behandlungsabbruch nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken notwendig war. Alle randomisierten Patienten sollten bis zum EoS in der Studie verbleiben. Das EoS war erreicht, wenn entweder die geplante Anzahl an Ereignissen für den primären Endpunkt erreicht war oder die Studie auf Empfehlung des unabhängigen DMC abgebrochen wurde. Das Follow-up endete für Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, mit dem Zeitpunkt der Bekanntgabe des Erreichens des EoS. Für Patienten, die bis zum EoS unter Behandlung waren, war ein Follow-up vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation geplant.

Für die Teilnahme an der Studie waren erwachsene Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association berechtigt (ADA 2013). Einzuschließende Patienten mussten bei den Run-in- und Screening-Visiten entweder eine anhaltend hohe Albuminurie (UACR von ≥ 30 bis <300 mg/g) in Kombination mit einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 90 mL/min/1,73 m² oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von ≥ 300 mg/g) in

Kombination mit einer eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² aufweisen. Weiterhin war eine Vorbehandlung mit ACEi und/oder ARB Voraussetzung für den Studieneinschluss (siehe Tabelle 4-12). Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einem HbA1c von $>12\%$, unkontrollierter arterieller Hypertonie oder einem mittleren SBP von <90 mmHg bei der Run-in- oder Screening-Visite. Patienten mit klinischer Diagnose einer chronischen HF_rEF und anhaltenden Symptomen (NYHA-Klasse II bis IV) bei der Run-in-Visite waren ebenfalls ausgeschlossen. Weitere Ausschlussgründe waren u. a. Dialysepflichtigkeit aufgrund akuten Nierenversagens innerhalb der letzten 12 Wochen vor der Run-in-Visite, eine geplante Nierentransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate ab der Run-in-Visite oder eine Leberinsuffizienz klassifiziert als Child-Pugh C.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte mit Finerenon in einer Dosierung von 10 mg oder 20 mg. Die Anfangsdosis war abhängig von der eGFR zum Zeitpunkt des Screenings: Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 25 bis <60 mL/min/1,73 m² erhielten Finerenon in der Anfangsdosis von 10 mg. Eine Aufdosierung war ab Visite 2 erlaubt, sofern ein Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/L und eine Abnahme der eGFR um $\leq 30\%$ gegenüber der letzten Messung vorlag. Patienten mit einer eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings wurden von Behandlungsbeginn an auf die Höchstdosis von 20 mg Finerenon gesetzt. Eine Herunterdosierung bzw. vorübergehende Behandlungsunterbrechung war für alle Patienten jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken, möglich. Dazu wurde der Serumkaliumspiegel der Patienten während der Behandlungsphase regelmäßig überwacht und die Dosierung entsprechend angepasst: Bei einem Serumkaliumwert von $>5,5$ mmol/L wurde die Behandlung ausgesetzt und eine erneute Messung des Serumkaliums innerhalb von 72 Stunden durchgeführt. Die Behandlung mit Finerenon in der Dosis von 10 mg sollte erst bei einem Serumkaliumwert von $\leq 5,0$ mmol/L wieder aufgenommen werden. Die Einnahme erfolgte oral einmal täglich, vorzugsweise morgens. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte analog mit einem der aktiven Medikation optisch gleichenden Placebo. Die Patienten beider Behandlungsarme erhielten zudem eine patientenindividuelle SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen.

Studienpopulation

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt wurden 5.734 Patienten in die Studie randomisiert; 2.866 Patienten wurden dem Interventionsarm und 2.868 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt (siehe Abbildung 290). Da sich das vorliegende Modul 4B auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bezieht, wird im Weiteren die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥ 60 mL/min/1,73 m², betrachtet.

Insgesamt wurden 440 Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in die Studie randomisiert; 217 Patienten wurden dem Interventionsarm und 223 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt. Aufgrund kritischer GCP-Verstöße wurden sechs Patienten aus dem Interventionsarm und zwei

Patienten aus dem Kontrollarm nach der Randomisierung von der Studienteilnahme ausgeschlossen; diese Patienten wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Das Full Analysis Set (FAS) für die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 besteht damit aus allen randomisierten Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥ 60 mL/min/1,73 m² und umfasst 211 Patienten im Interventionsarm und 221 Patienten im Kontrollarm.

Die beiden Behandlungsarme sind bezüglich aller demografischen Merkmale vergleichbar. Die Patienten beider Studienarme waren im Median 65,0 Jahre alt. Im Alter von ≥ 65 Jahren waren 53,1% der Patienten im Interventionsarm und 56,6% der Patienten im Kontrollarm. Der überwiegende Anteil der Patienten beider Studienarme ist männlich (Intervention vs. Kontrolle: 72,5% vs. 69,7%). Die Mehrheit der Patienten ist kaukasischer Abstammung (66,4% vs. 68,8%). Der Großteil der Patienten wurde in Europa in die Studie eingeschlossen (49,3% vs. 50,7%). Es wurden außerdem Patienten in Nordamerika (19,9% vs. 18,1%), Asien (18,5% vs. 18,6%), Lateinamerika (10,0% vs. 10,9%) und anderen Regionen (2,4% vs. 1,8%) eingeschlossen.

Auch bezüglich der prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung zu Baseline hatten 41,7% der Patienten im Interventionsarm und 40,3% der Patienten im Kontrollarm. Die mediane eGFR zum Zeitpunkt des Screenings betrug 66,2 mL/min/1,73 m² im Interventionsarm und 65,9 mL/min/1,73 m² im Kontrollarm. Die Patienten beider Behandlungsarme wiesen zum Zeitpunkt des Screenings eine eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² auf. Zu Baseline betrug die mediane eGFR 65,7 mL/min/1,73 m² im Interventionsarm und 64,4 mL/min/1,73 m² im Kontrollarm. Der Großteil der Patienten beider Behandlungsarme wies zu Baseline eine eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² auf (71,1% vs. 71,9%). Eine eGFR zu Baseline von 45 bis < 60 mL/min/1,73 m² hatten 27,0% der Patienten im Interventionsarm und 25,8% der Patienten im Kontrollarm. Eine eGFR zu Baseline von 25 bis < 45 mL/min/1,73 m² hatten 1,9% der Patienten im Interventionsarm und 2,3% der Patienten im Kontrollarm¹⁷. Zu Baseline betrug die mediane UACR der Patienten im Interventionsarm 798,0 mg/g und 758,4 mg/g bei den Patienten im Kontrollarm. Die überwiegende Mehrheit der Patienten beider Behandlungsarme wies zu Baseline eine UACR von ≥ 300 mg/g auf (91,0% vs. 94,6%). Die UACR zu Baseline lag bei 9,0% der Patienten im Interventionsarm und bei 5,4% der Patienten im Kontrollarm zwischen 30 und < 300 mg/g. Der mediane Serumkaliumwert zu Baseline betrug in beiden Studienarmen 4,3 mmol/L. Die Mehrheit der Patienten beider Behandlungsarme wies einen Serumkaliumwert zu Baseline von $\leq 4,5$ mmol/L auf (68,2% vs. 71,5%). Der mediane SBP zu Baseline betrug im Interventionsarm 138,0 mmHg und im Kontrollarm 139,0 mmHg. Der Großteil der Patienten hatte einen SBP zu Baseline von 130 bis < 160 mmHg (65,4% vs. 70,6%). Einen SBP zu Baseline von < 130 mmHg wiesen 30,3% der Patienten im Interventionsarm und 24,4% der Patienten im Kontrollarm auf. Nur wenige Patienten hatten zu Baseline einen SBP von ≥ 160 mmHg (4,3% vs. 5,0%). Die mediane Dauer des Bestehens des T2DM zu Baseline

¹⁷ Abweichungen zwischen den eGFR-Werten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline sind auf die temporären Schwankungen, denen die eGFR üblicherweise unterliegt, zurückzuführen.

betrug im Interventionsarm 14,3 Jahre und im Kontrollarm 15,2 Jahre. Zu Baseline wiesen die Patienten beider Studienarme einen medianen HbA1c von 7,6% auf.

Von allen randomisierten Patienten haben 210 Patienten des Interventionsarms und 221 Patienten des Kontrollarms die Behandlung begonnen und bilden somit das Safety Analysis Set, das aus allen randomisierten Patienten ohne kritische GCP-Verstöße, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung eingenommen haben, besteht (siehe Tabelle 4-14). Die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben 47 Patienten des Interventionsarms und 52 Patienten des Kontrollarms; häufigste Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch waren UE (7,6% vs. 8,1%), Tod (5,7% vs. 3,6%), Einverständnis zurückgezogen (5,7% vs. 5,9%) und Entscheidung des Prüfarztes (0,9% vs. 3,2%). Die Studie vorzeitig abgebrochen hat kein Patient des Interventionsarms und ein Patient des Kontrollarms; Grund für den vorzeitigen Studienabbruch war Einverständnis zurückgezogen.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt wurden 7.437 Patienten in die Studie randomisiert; 3.723 Patienten wurden dem Interventionsarm und 3.714 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt (siehe Abbildung 291). Da sich das vorliegende Modul 4B auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bezieht, wird im Weiteren die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥ 60 mL/min/1,73 m², betrachtet.

Insgesamt wurden 4.679 Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 in die Studie randomisiert; 2.346 Patienten wurden dem Interventionsarm und 2.333 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt. Aufgrund kritischer GCP-Verstöße wurden 19 Patienten aus dem Interventionsarm und 29 Patienten aus dem Kontrollarm nach der Randomisierung von der Studienteilnahme ausgeschlossen; diese Patienten wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Das FAS für die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 besteht damit aus allen randomisierten Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥ 60 mL/min/1,73 m² und umfasst 2.327 Patienten im Interventionsarm und 2.304 Patienten im Kontrollarm.

Die beiden Behandlungsarme sind bezüglich aller demografischen Merkmale vergleichbar. Die Patienten beider Studienarme waren im Median 62,0 Jahre alt. Im Alter von ≥ 65 Jahren waren 39,1% der Patienten im Interventionsarm und 38,3% der Patienten im Kontrollarm. Der überwiegende Anteil der Patienten beider Studienarme ist männlich (Intervention vs. Kontrolle: 69,2% vs. 71,2%). Die Mehrheit der Patienten ist kaukasischer Abstammung (71,3% vs. 70,0%). Der Großteil der Patienten wurde in Europa in die Studie eingeschlossen (47,9% vs. 48,2%). Es wurden außerdem Patienten in Asien (22,4% vs. 22,7%), Lateinamerika (13,8% vs. 13,7%), Nordamerika (12,5% vs. 12,0%) und anderen Regionen (je 3,3%) eingeschlossen.

Auch bezüglich der prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung zu Baseline hatten je 34,9% der Patienten beider Studienarmen. Die mediane eGFR zum Zeitpunkt des Screenings

betrug 79,5 mL/min/1,73 m² im Interventionsarm und 79,9 mL/min/1,73 m² im Kontrollarm. Nahezu alle Patienten der beiden Behandlungsarme wiesen zum Zeitpunkt des Screenings eine eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² auf. Zu Baseline betrug die mediane eGFR 79,0 mL/min/1,73 m² im Interventionsarm und 79,7 mL/min/1,73 m² im Kontrollarm. Der Großteil der Patienten beider Behandlungsarme wies zu Baseline eine eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² auf (91,7% vs. 92,0%). Eine eGFR zu Baseline von 45 bis < 60 mL/min/1,73 m² hatten 7,3% der Patienten im Interventionsarm und 7,6% der Patienten im Kontrollarm. Nur wenige Patienten hatten eine eGFR zu Baseline von 25 bis < 45 mL/min/1,73 m² (1,0% vs. 0,4%)¹⁷. Zu Baseline betrug die mediane UACR der Patienten im Interventionsarm 567,3 mg/g und 563,8 mg/g bei den Patienten im Kontrollarm. Der Großteil der Patienten beider Behandlungsarme wies zu Baseline eine UACR von ≥ 300 mg/g auf (75,5% vs. 76,9%). Die UACR zu Baseline lag bei 23,5% der Patienten im Interventionsarm und bei 21,9% der Patienten im Kontrollarm zwischen 30 und < 300 mg/g. Nur wenige Patienten hatten zu Baseline eine UACR von < 30 mg/g (0,9% vs. 1,1%). Der mediane Serumkaliumwert zu Baseline betrug in beiden Studienarmen 4,3 mmol/L. Die Mehrheit der Patienten beider Behandlungsarme wies einen Serumkaliumwert zu Baseline von $\leq 4,5$ mmol/L auf (73,9% vs. 72,9%). Der mediane SBP zu Baseline betrug 136,7 mmHg in beiden Behandlungsarmen. Der Großteil der Patienten hatte einen SBP zu Baseline von 130 bis < 160 mmHg (67,1% vs. 66,2%). Einen SBP zu Baseline von < 130 mmHg wiesen 29,8% der Patienten im Interventionsarm und 30,4% der Patienten im Kontrollarm auf. Nur wenige Patienten hatten zu Baseline einen SBP von ≥ 160 mmHg (3,1% vs. 3,4%). Die mediane Dauer des Bestehens des T2DM zu Baseline betrug im Interventionsarm 12,3 Jahre und im Kontrollarm 12,4 Jahre. Zu Baseline wiesen die Patienten beider Studienarme einen medianen HbA1c von 7,6% auf.

Von allen randomisierten Patienten haben 2.326 Patienten des Interventionsarms und 2.302 Patienten des Kontrollarms die Behandlung begonnen und bilden somit das Safety Analysis Set, das aus allen randomisierten Patienten ohne kritische GCP-Verstöße, die mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung eingenommen haben, besteht (siehe Tabelle 4-14). Die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben 554 Patienten des Interventionsarms und 590 Patienten des Kontrollarms; häufigste Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch waren UE (5,5% vs. 6,3%), Tod (4,8% vs. 6,8%), Einverständnis zurückgezogen (6,7% vs. 5,5%) und Entscheidung des Prüfarztes (je 3,3%). Die Studie vorzeitig abgebrochen haben drei Patienten des Interventionsarms und sechs Patienten des Kontrollarms; Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren Einverständnis zurückgezogen ($< 0,1\%$ vs. 0,1%) oder Lost to Follow-up ($< 0,1\%$ vs. 0,1%).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Studie FIDELIO-DKD

Die beiden Studienarme waren bezüglich Behandlungs- wie auch Beobachtungsdauer vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm betrug 34,3 Monate. Die Patienten des Kontrollarms wurden im Median 32,8 Monate behandelt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug im Interventionsarm 35,7 Monate und im Kontrollarm 36,0 Monate.

Studie FIGARO-DKD

Die beiden Studienarme waren bezüglich Behandlungs- wie auch Beobachtungsdauer vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm betrug 35,8 Monate. Die Patienten des Kontrollarms wurden im Median 35,6 Monate behandelt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug im Interventionsarm 39,8 Monate und im Kontrollarm 39,4 Monate.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 25.03.2021 festgelegten zVT, einer SoC zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen. Laut G-BA umfasst dies, neben einer optimierten Behandlung des T2DM und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen, nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse den Einsatz von ACEi oder ARB zur Behandlung der CKD, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. Die SoC der in der betrachteten Patientenpopulation häufig auftretenden Komorbiditäten soll sich gemäß G-BA nach Zielwerten richten, die sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankung orientieren (G-BA 2021a). Für die Erkrankungen T2DM, Hypertonie, Anämie und Dyslipoproteinämie bei CKD sprechen die Leitlinien diesbezüglich die in Tabelle 4-18 aufgeführten Empfehlungen aus (siehe Modul 3B für weitere Details zu den Leitlinienempfehlungen).

Tabelle 4-18: Zielwerte für die SoC häufig auftretender Komorbiditäten bei CKD

Komorbidität	Zielwerte gemäß Leitlinienempfehlungen
T2DM	HbA1c von 6,5 bis 8,5% (AWMF 2021) HbA1c von 6,5 bis 8,5% (KDIGO 2022)
Hypertonie	individuell festzulegen, im Allgemeinen SBP von <140 mmHg und DBP von <90 mmHg (AWMF 2021; DEGAM 2019) SBP von ≤130 mmHg und DBP von ≤80 mmHg (KDIGO 2012b, 2013a)
Anämie	Hämoglobin von <13 g/dl bei Männern und Hämoglobin von <12 g/dl bei Frauen (KDIGO 2012a)
Dyslipoproteinämie	in Abhängigkeit des individuellen Risikos festzulegen (KDIGO 2013b)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war eine patientenindividuell angepasste SoC der Grunderkrankung wie auch der Komorbiditäten in beiden Studienarmen vorgesehen. Insbesondere war eine Vorbehandlung mit ACEi und/oder ARB Voraussetzung für den Studieneinschluss. Bei Patienten, die vor der Run-in-Visite sowohl mit einem ACEi als auch mit einem ARB behandelt wurden, wurde eine der beiden Therapien zum Zeitpunkt der Run-in-Visite abgesetzt und die maximal verträgliche zugelassene ACEi- oder ARB-Dosis ermittelt. In den Studien wurde die Behandlung mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Hemmern (Anwendung von nur einem ACEi oder einem ARB) demnach leitlinienkonform umgesetzt (KDIGO 2013a, 2022). Auftretende Komorbiditäten wurden entsprechend der

patientenindividuellen Bedürfnisse und gemäß den jeweils gültigen Leitlinien zum Management von CKD und kardiovaskulären Erkrankungen, zur Anwendung von Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Beta-Blockern sowie zur glykämischen Kontrolle behandelt. Therapieanpassungen konnten in Abhängigkeit von Blutdruck, Serumkreatinin oder eGFR jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes vorgenommen werden, wobei eine Herunterdosierung der SoC nur um die Fortführung der Studienbehandlung zu erleichtern nicht vorgesehen war. Serumkalium, eGFR, UACR, HbA1c, Hämoglobin, Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein, High-Density-Lipoprotein und Triglyzeride sowie etwaige andere Laborwerte und Vitalparameter, die im Zusammenhang mit den in der vorliegenden Indikation häufigen Komorbiditäten T2DM, Hypertonie, Anämie und Dyslipoproteinämie stehen, wurden regelmäßig überwacht. In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD waren HbA1c, SBP, Hämoglobin und Triglyzeride im Mittel über die Studiendauer hinweg auf einem adäquaten Niveau (Bayer AG 2020, 2021b).

Der T2DM der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 wurde in beiden Studien zu Baseline vorrangig mit Insulin und Analoga sowie Biguaniden behandelt. Weiterhin kamen Dipeptidyl-Peptidase (DDP)-4-Inhibitoren, Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) und/oder Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2; SGLT2)-Inhibitoren zum Einsatz (siehe Tabelle 4-16). Die Häufigkeit von im Studienverlauf neu begonnener antidiabetischer Begleitbehandlungen lässt schließen, dass Optimierungen der Behandlung des T2DM gemäß den patientenindividuellen Bedürfnissen umfangreich durchgeführt wurden; in beiden Studien erhielten etwa 60% aller Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mindestens eine neue antidiabetische Begleitbehandlung (siehe Tabelle 4-17). Dies gilt gleichermaßen für alle nicht-antidiabetischen Behandlungen. Neben der für den Studieneinschluss vorausgesetzten Vorbehandlung mit einem ACEi und/oder ARB war der Großteil der Patienten beider Studien zu Baseline auf eine Behandlung mit Statinen, Diuretika und Beta-Blockern eingestellt (siehe Tabelle 4-16). Im Studienverlauf wurden u. a. schwache Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren sowie RAAS-Hemmer eingesetzt; insgesamt erhielten in beiden Studien etwa 75% aller Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mindestens eine neue nicht-antidiabetische Begleitbehandlung (siehe Tabelle 4-17).

Die Behandlung der Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfolgte demnach optimiert und patientenindividuell. Die eingesetzten Therapien zur Behandlung der Grunderkrankung und häufig auftretender Komorbiditäten entsprechen dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Von der hinreichenden Umsetzung der zVT, eine 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 ist somit auszugehen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Mehrheit, der in die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eingeschlossenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 ist kaukasischer Abstammung. Der überwiegende Anteil der Patienten wurde in europäischen Zentren, darunter insgesamt 71 Zentren in Deutschland, eingeschlossen. Das mediane Alter der in die Studien eingeschlossenen Patienten

betrug 65,0 Jahre (FIDELIO-DKD) bzw. 62,0 Jahre (FIGARO-DKD). Das Durchschnittsalter von Patienten mit CKD (Stadium 1 und 2) in Verbindung mit T2DM in Deutschland liegt gemäß einer für das vorliegende Dossier durchgeführten Sekundärdatenanalyse von Krankenkassendaten (siehe Modul 3B) bei rund 71 Jahren (Bayer Vital GmbH 2020). Die Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind demgegenüber nur geringfügig jünger. Über zwei Drittel der in die Studien eingeschlossenen Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 ist männlich. Die Geschlechterverteilung in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD folgt damit dem Phänomen, dass in Studien häufig mehr Männer als Frauen eingeschlossen werden (Jin 2020; Khan 2020; Sosinsky 2022). Dies entspricht zwar nicht der auf Basis der Sekundärdatenanalyse festgestellten Geschlechterverteilung von CKD in Verbindung mit T2DM, wonach etwa die Hälfte der Betroffenen männlich bzw. weiblich ist (Bayer Vital GmbH 2020). Grundsätzlich ist aber nicht davon auszugehen, dass eine Abweichung in der Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in Frage stellt. Unabhängig davon wurden die genannten demografischen Faktoren Alter, Geschlecht, Abstammung und Region im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht, wobei keine fazitrelevanten Auswirkungen dieser potenziellen Effektmodifikatoren auf die Behandlungseffekte identifiziert wurden.

Eine CKD geht in der Regel mit diversen Komorbiditäten und Folgeerkrankungen, insbesondere kardiovaskulär bedingten Folgekomplikationen, einher (siehe Modul 3B). Finerenon ist ausschließlich zur Behandlung der CKD mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM zugelassen. Alle in die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eingeschlossenen Patienten wiesen zu Baseline eine T2DM-Erkrankung sowie Albuminurie auf. Darüber hinaus bestanden zu Baseline häufig weitere Komorbiditäten wie Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte der Patienten. Hinsichtlich der häufig mit CKD verbundenen Komorbiditäten spiegeln die Studienpopulationen demnach die Versorgungsrealität wider.

In der Gesamtschau entsprechen die aufgeführten demografischen und klinischen Faktoren der Patientenkollektive der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD der deutschen Versorgungsrealität. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gewährleistet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FIDELIO-DKD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden zentral über ein Interactive Voice Response System (IVRS)/Integrated Web Response System (IWRS) im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung während der gesamten Studiendauer verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Renal bedingte Morbidität ^a	Kardiovaskulär bedingte Morbidität ^b	Gesamthospitalisierung	EQ-5D VAS	KDQoL-36	Unerwünschte Ereignisse
FIDELIO-DKD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
FIGARO-DKD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Die renal bedingte Morbidität wird anhand des kombinierten Nierenendpunkt sowie des Endpunkts Beginn von Nierenversagen untersucht.

b: Die kardiovaskulär bedingte Morbidität wird anhand des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts sowie der Endpunkte schwere HF-bedingte Ereignisse, Myokardinfarkt und Schlaganfall untersucht.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	<p>Der Endpunkt Gesamtmortalität ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem der Vitalstatus ermittelt werden konnte (inkl. EoS-Visite), zensiert.</p> <p>Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^a. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests
FIGARO-DKD	<p>Der Endpunkt Gesamtmortalität ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem der Vitalstatus ermittelt werden konnte (inkl. EoS-Visite), zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^b. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests
<p>a: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfallen die Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>b: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor eGFR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität jeweils als niedrig bewertet.

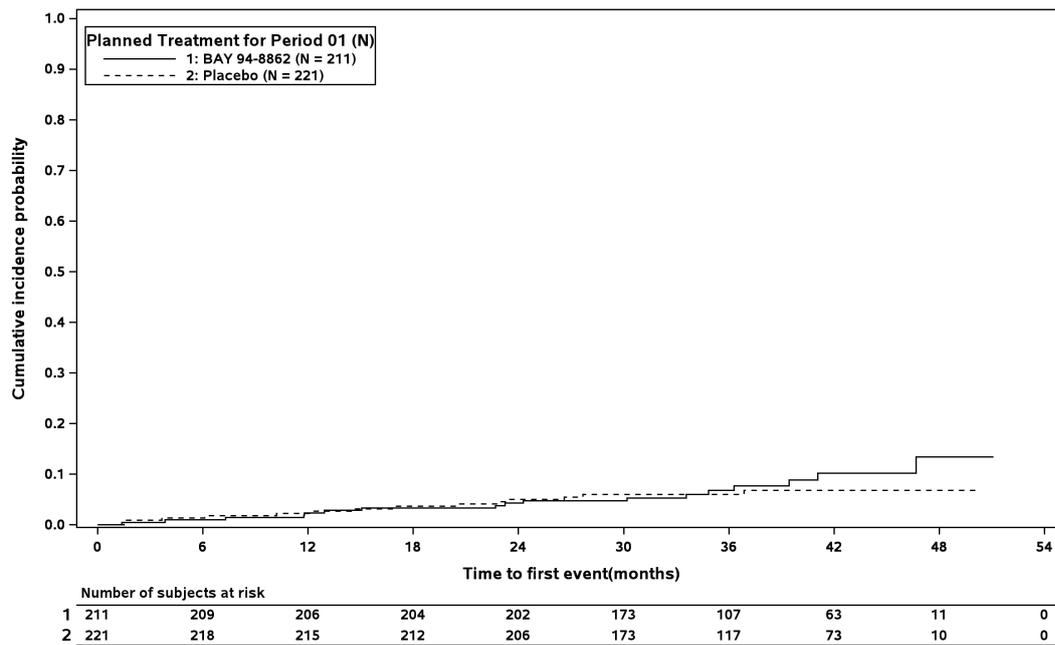
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

¹⁸ Patienten, bei denen kritische GCP-Verstöße vorlagen, wurden nach der Randomisierung aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD ausgeschlossen; diese Patienten sind nicht Teil des FAS oder Safety Analysis Set.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

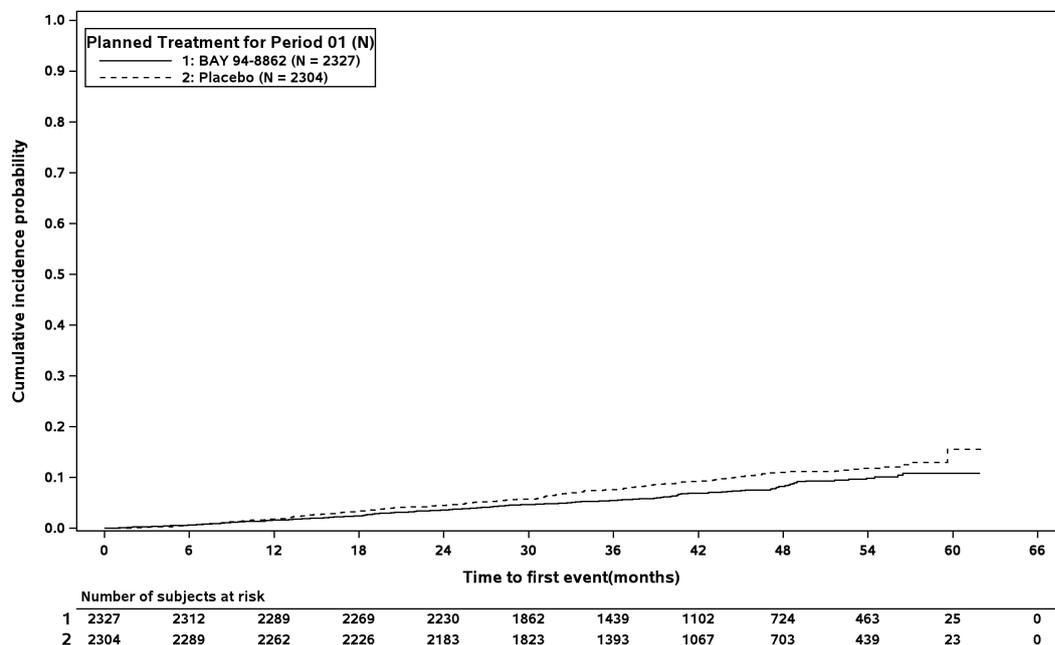
Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Gesamtmortalität							
FIDELIO-DKD	211	17 (8,1)	NE [NE; NE]	221	14 (6,3)	NE [NE; NE]	1,28 [0,63; 2,60]; 0,4902
FIGARO-DKD	2.327	166 (7,1)	NE [NE; NE]	2.304	211 (9,2)	NE [NE; NE]	0,77 [0,63; 0,95]; 0,0134
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							



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

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtmortalität (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests							
FIDELIO-DKD	211	17 (8,1)	NE [NE; NE]	221	14 (6,3)	NE [NE; NE]	1,27 [0,62; 2,57]; 0,5102
FIGARO-DKD	2.327	166 (7,1)	NE [NE; NE]	2.304	211 (9,2)	NE [NE; NE]	0,77 [0,63; 0,94]; 0,0115
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt verstarben 8,1% der Patienten im Interventionsarm und 6,3% der Patienten im Kontrollarm. Die mediane Überlebensdauer wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,28 [0,63; 2,60]; $p=0,4902$). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt verstarben 7,1% der Patienten im Interventionsarm und 9,2% der Patienten im Kontrollarm. Die mediane Überlebensdauer wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,77 [0,63; 0,95]; $p=0,0134$). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p<0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

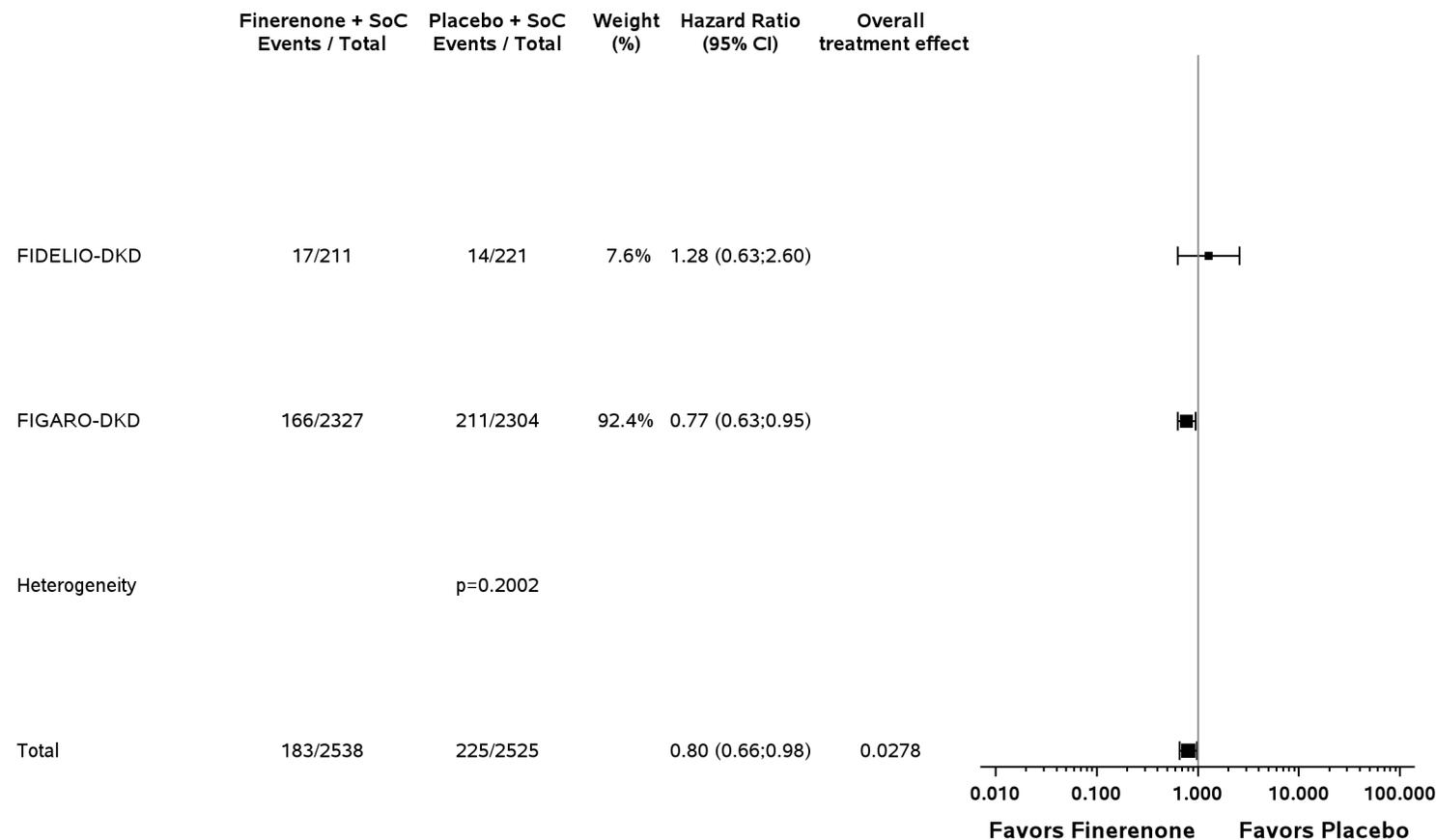


Abbildung 4: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

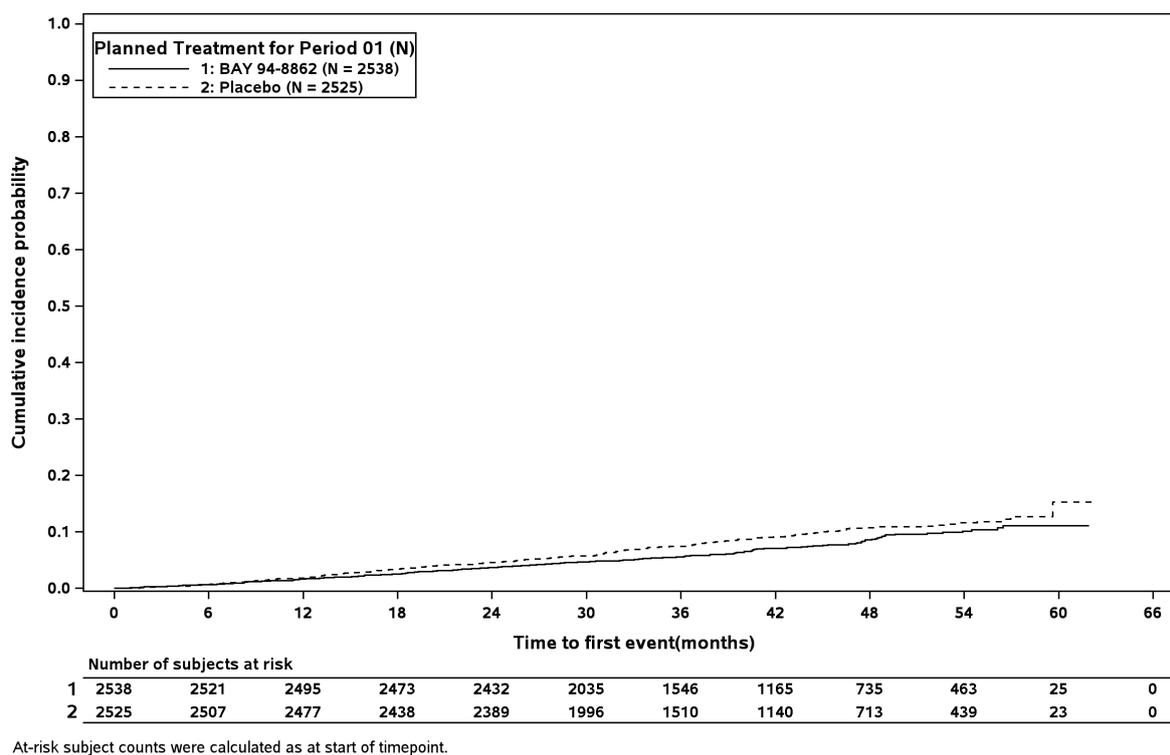


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt Gesamtmortalität vor ($p=0,2002$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]; $p=0,0278$). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-I).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Renal bedingte Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Kombiniertes Nierenendpunkt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von kombinierter Nierenendpunkt

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	<p>Der kombinierte Nierenendpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn von Nierenversagen^a • Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR über mindestens 4 Wochen andauern muss • Renal bedingter Tod <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^b.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem vollständige Informationen zu allen Einzelkomponenten verfügbar waren (inkl. EoS-Visite), zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines nicht renal bedingten Ereignisses verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, falls dieser innerhalb von maximal 5 Monaten^c nach der letzten geplanten Visite eintrat. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^d. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse) <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Einzelkomponenten • Auswertung des kombinierten Nierenendpunkts unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline^e • Auswertung des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5, operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur bestätigten Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ auf <30 mL/min/1,73 m² oder auf <15 mL/min/1,73 m² gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste
FIGARO-DKD	<p>Der kombinierte Nierenendpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn von Nierenversagen^a • Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR über mindestens 4 Wochen andauern muss • Renal bedingter Tod <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^b.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem vollständige Informationen zu allen Einzelkomponenten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>verfügbar waren (inkl. EoS-Visite), zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines nicht renal bedingten Ereignisses verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, falls dieser innerhalb von maximal 5 Monaten^c nach der letzten geplanten Visite eintrat. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^f. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse) <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Einzelkomponenten • Auswertung des kombinierten Nierenendpunkts unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline • Auswertung des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5, operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur bestätigten Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ auf $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder auf $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste
<p>a: Die Einzelkomponente Beginn von Nierenversagen ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 als eigenständiger Endpunkt dargestellt. Die Operationalisierung des Endpunkts kann demnach Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 entnommen werden.</p> <p>b: Definitionen und Kriterien zur Identifikation der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>c: Das Zeitfenster von maximal fünf Monaten entspricht dem Zeitraum von 4 Monaten zwischen den geplanten Visiten zuzüglich eines Zeitraums von 1 Monat für verspätetes Erscheinen.</p> <p>d: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfallen die Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>e: Primärer Endpunkt der Studie FIDELIO-DKD</p> <p>f: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierter Nierenendpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte Nierenendpunkt wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Nierenendpunkt jeweils als niedrig bewertet.

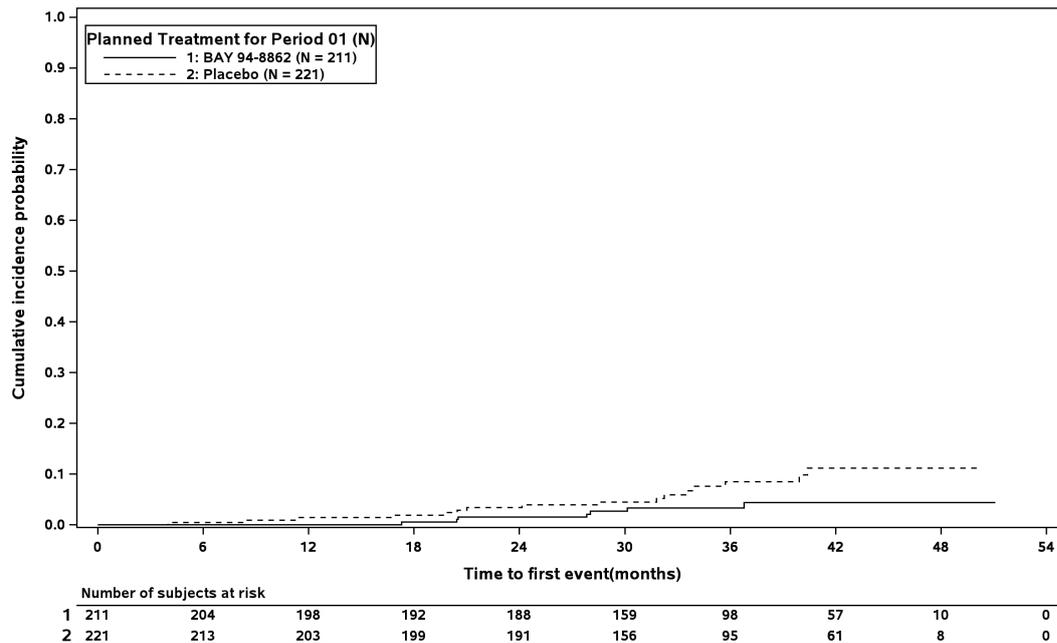
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Kombinierter Nierenendpunkt^c							
FIDELIO-DKD	211	7 (3,3)	NE [NE; NE]	221	16 (7,2)	NE [NE; NE]	0,43 [0,18; 1,05]; 0,0564
FIGARO-DKD	2.327	73 (3,1)	61,90 [NE; NE]	2.304	108 (4,7)	NE [NE; NE]	0,66 [0,49; 0,89]; 0,0063
Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline							
FIDELIO-DKD	211	6 (2,8)	NE [NE; NE]	221	16 (7,2)	NE [NE; NE]	0,37 [0,14; 0,95]; 0,0309
FIGARO-DKD	2.327	69 (3,0)	NE [NE; NE]	2.304	97 (4,2)	NE [NE; NE]	0,70 [0,51; 0,95]; 0,0210
Einzelkomponente renal bedingter Tod^d							
FIDELIO-DKD	211	0	NE [NE; NE]	221	0	NE [NE; NE]	NB [NB; NB]; NB
FIGARO-DKD	2.327	0	NE [NE; NE]	2.304	1 (<0,1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00;]; 0,3653

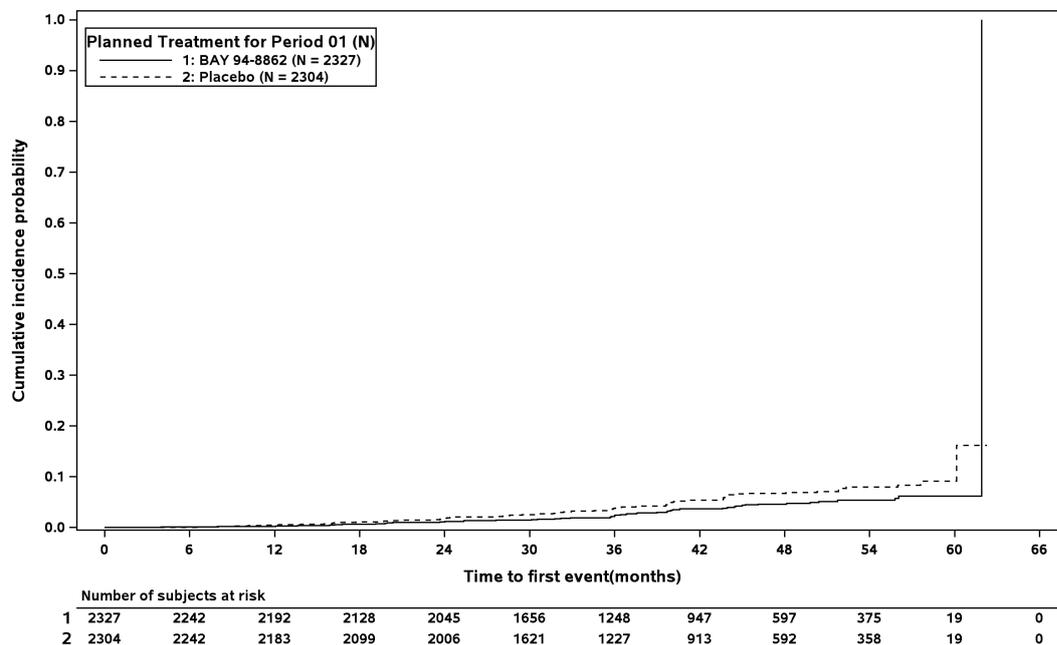
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings
c: Die Einzelkomponente Beginn von Nierenversagen ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 als eigenständiger Endpunkt dargestellt.
d: Für die Einzelkomponente renal bedingter Tod werden aufgrund der geringen Ereigniszahlen keine Kaplan-Meier Kurven dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

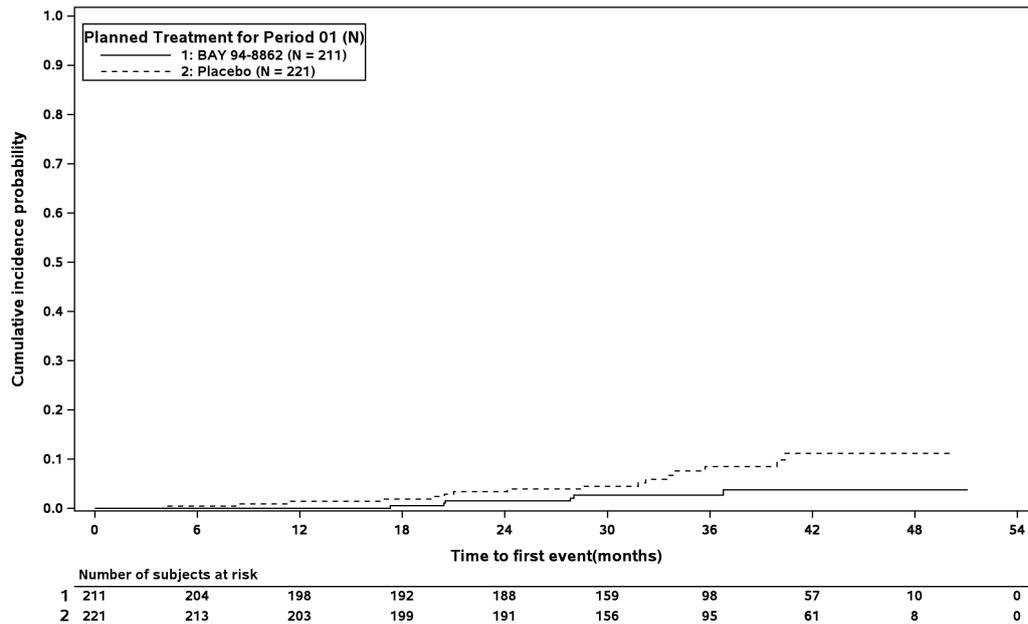
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

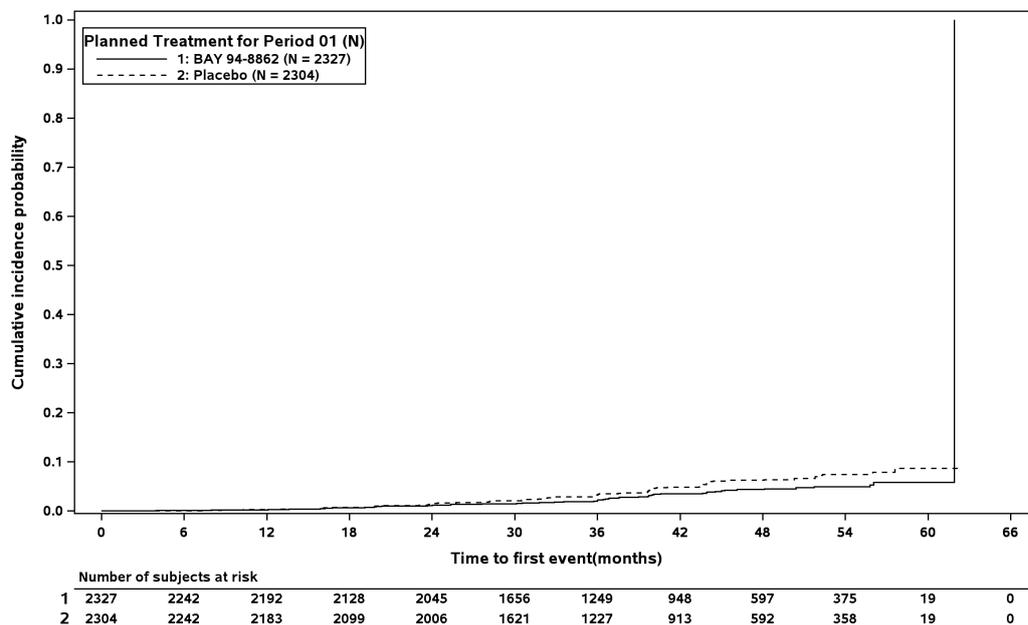
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests^b							
FIDELIO-DKD	211	7 (3,3)	NE [NE; NE]	221	16 (7,2)	NE [NE; NE]	0,44 [0,18; 1,07]; 0,0638
FIGARO-DKD	2.327	73 (3,1)	61,90 [NE; NE]	2.304	108 (4,7)	NE [NE; NE]	0,67 [0,49; 0,90]; 0,0069
Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)^c							
FIDELIO-DKD	211	7 (3,3)	NE [NE; NE]	221	11 (5,0)	NE [NE; NE]	0,61 [0,24; 1,57]; 0,3008
FIGARO-DKD	2.327	48 (2,1)	NE [NE; NE]	2.304	78 (3,4)	NE [NE; NE]	0,60 [0,42; 0,86]; 0,0015
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline							
FIDELIO-DKD	211	34 (16,1)	NE [NE; NE]	221	36 (16,3)	NE [NE; NE]	0,98 [0,61; 1,56]; 0,9187
FIGARO-DKD	2.327	217 (9,3)	NE [NE; NE]	2.304	281 (12,2)	NE [NE; NE]	0,75 [0,63; 0,90]; 0,0017
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

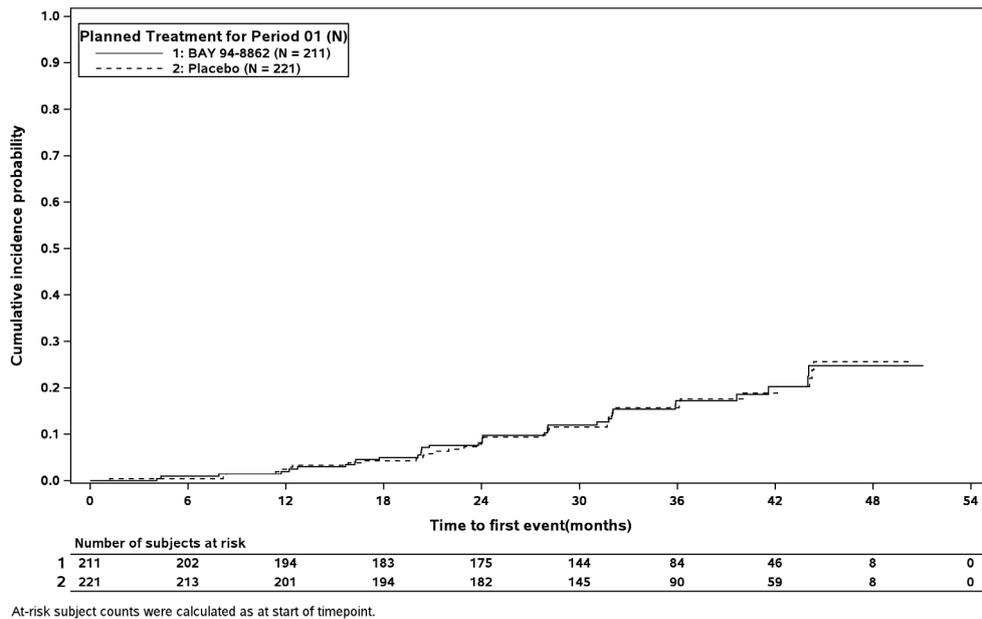


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

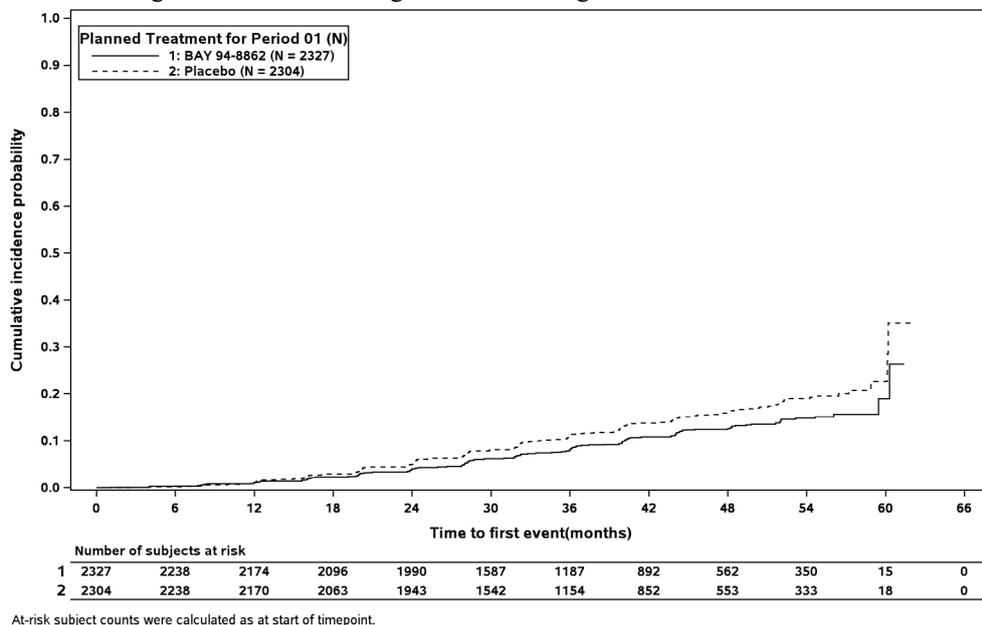


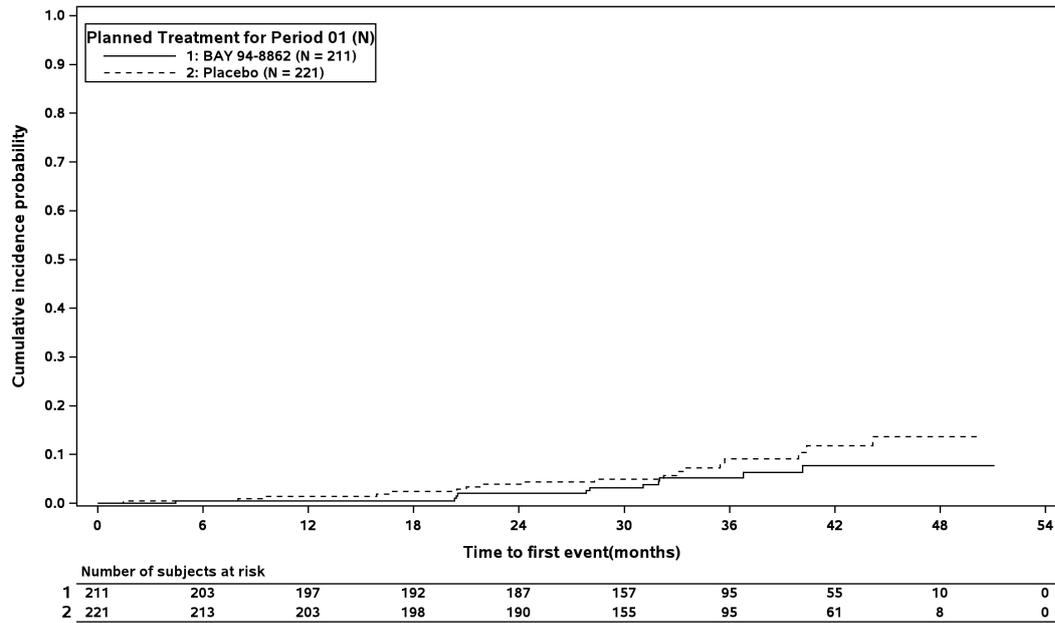
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für kombinierten Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

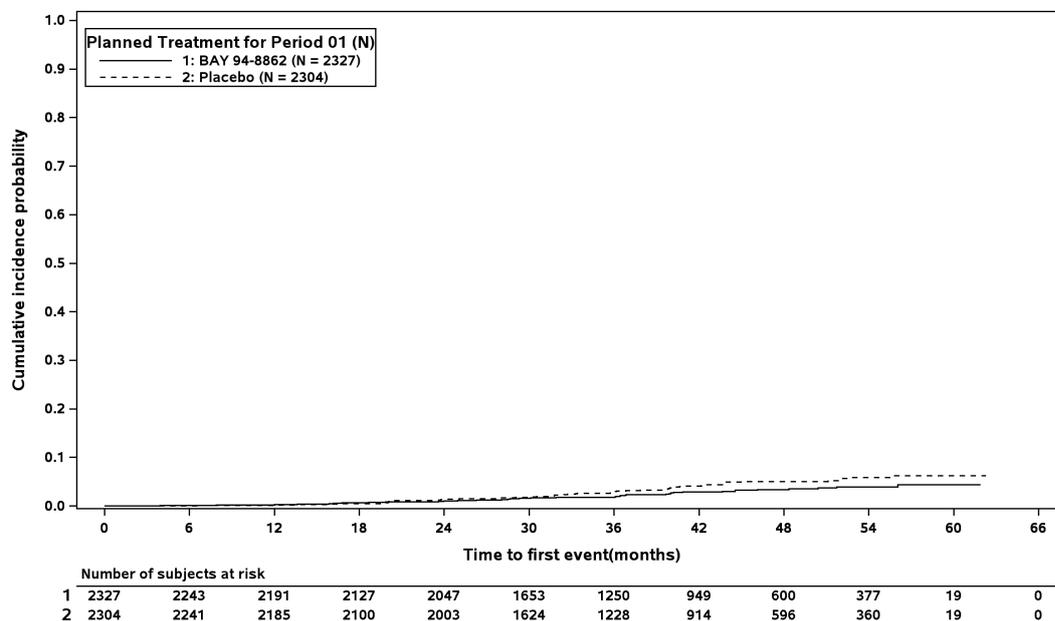
Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5							
FIDELIO-DKD	211	11 (5,2)	NE [NE; NE]	221	18 (8,1)	NE [NE; NE]	0,62 [0,29; 1,31]; 0,2039
FIGARO-DKD	2.327	56 (2,4)	NE [NE; NE]	2.304	79 (3,4)	NE [NE; NE]	0,69 [0,49; 0,97]; 0,0309
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							



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

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurven für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIODKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARODKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt trat bei 3,3% der Patienten im Interventionsarm und 7,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens eines der Ereignisse, die unter dem kombinierten Nierenendpunkt betrachtet werden, auf. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,43 [0,18; 1,05]; p=0,0564). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Auch die ergänzend durchgeführten Auswertungen des kombinierten Nierenendpunkts unter Verwendung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (HR [95%-KI]: 0,98 [0,61; 1,56]; p=0,9187) und des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (HR [95%-KI]: 0,62 [0,29; 1,31]; p=0,2039) zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt trat bei 3,1% der Patienten im Interventionsarm und 4,7% der Patienten im Kontrollarm mindestens eines der Ereignisse, die unter dem kombinierten Nierenendpunkt betrachtet werden, auf. Die mediane Ereigniszeit betrug 61,90 Monate im Interventionsarm. Die mediane Ereigniszeit im Kontrollarm wurde nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,66 [0,49; 0,89]; p=0,0063). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Auch die ergänzend durchgeführten Auswertungen des kombinierten Nierenendpunkts unter Verwendung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (HR [95%-KI]: 0,75 [0,63; 0,90]; p=0,0017) und des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (HR [95%-KI]: 0,69 [0,49; 0,97]; p=0,0309) zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest

bedeutsame statistische Heterogenität ($p < 0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der FAS¹⁹. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

¹⁹ Für die Einzelkomponente renal bedingter Tod wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen keine Meta-Analyse durchgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

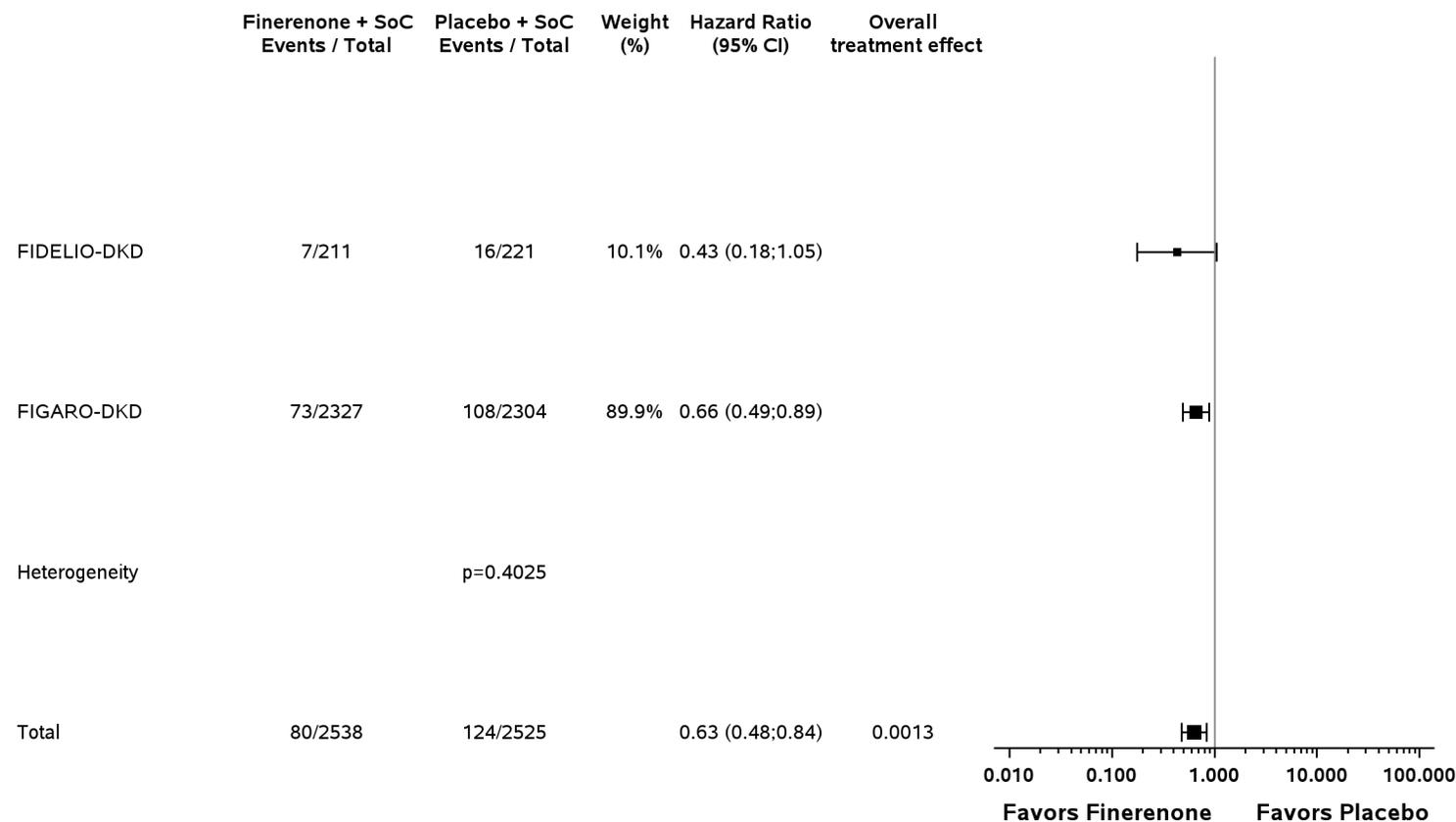


Abbildung 14: IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

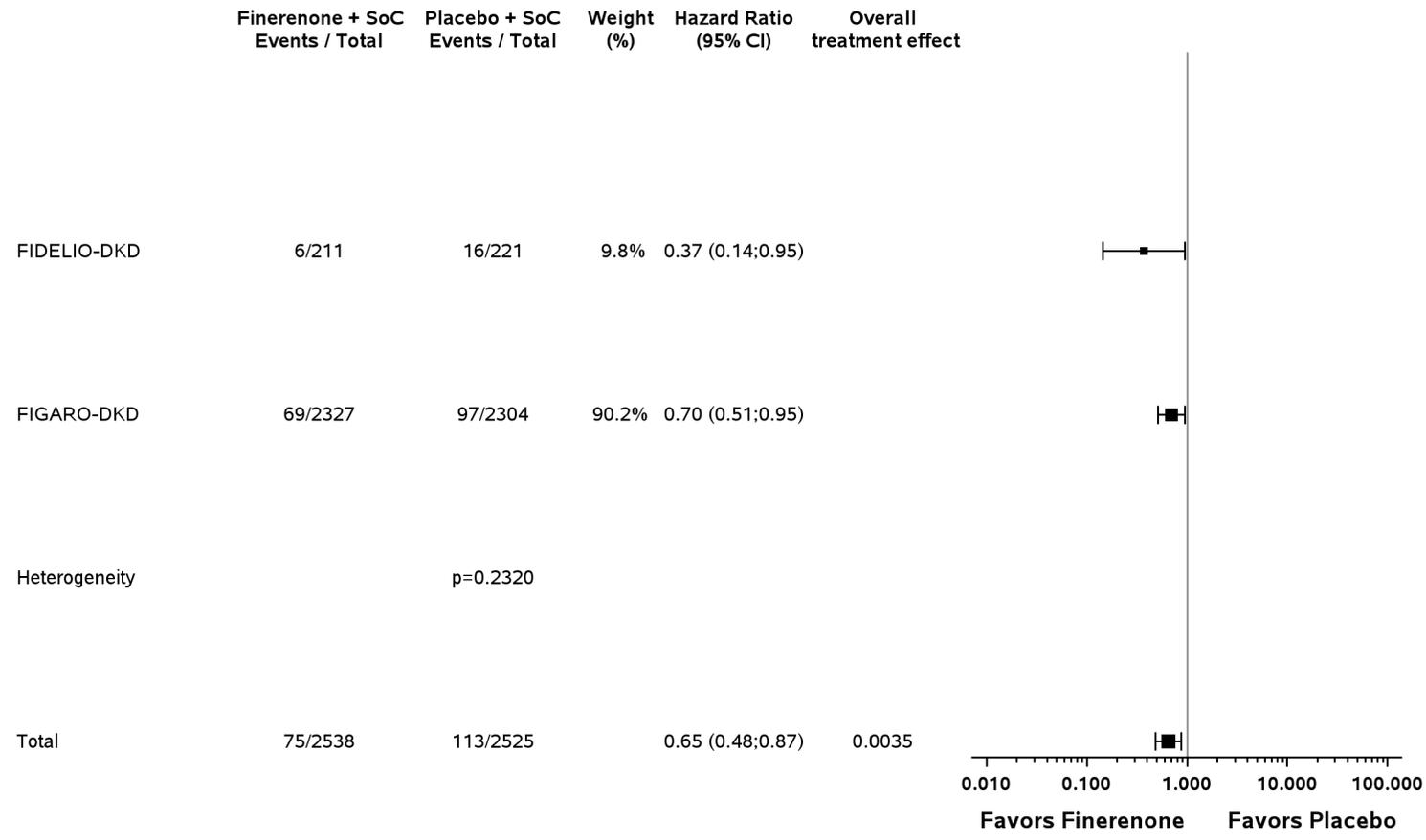
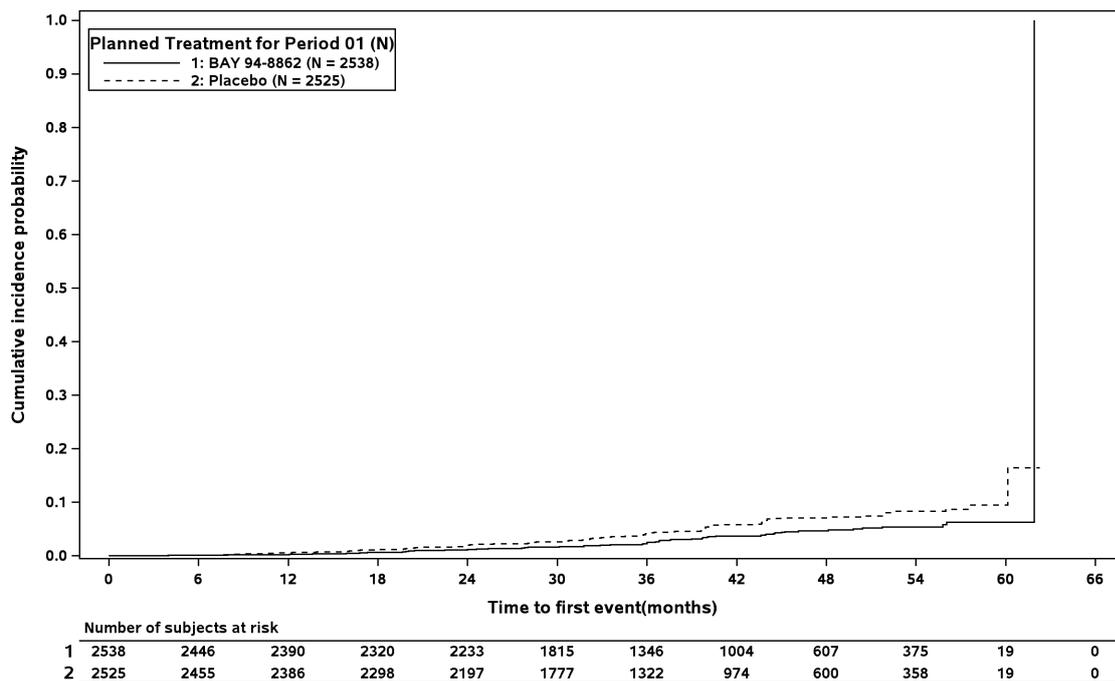


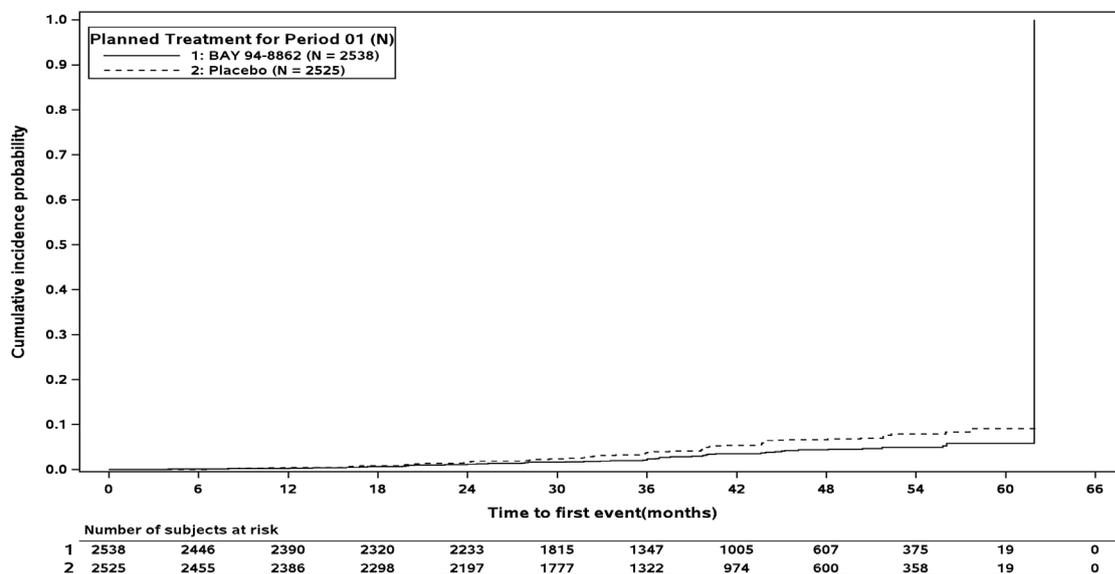
Abbildung 15: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

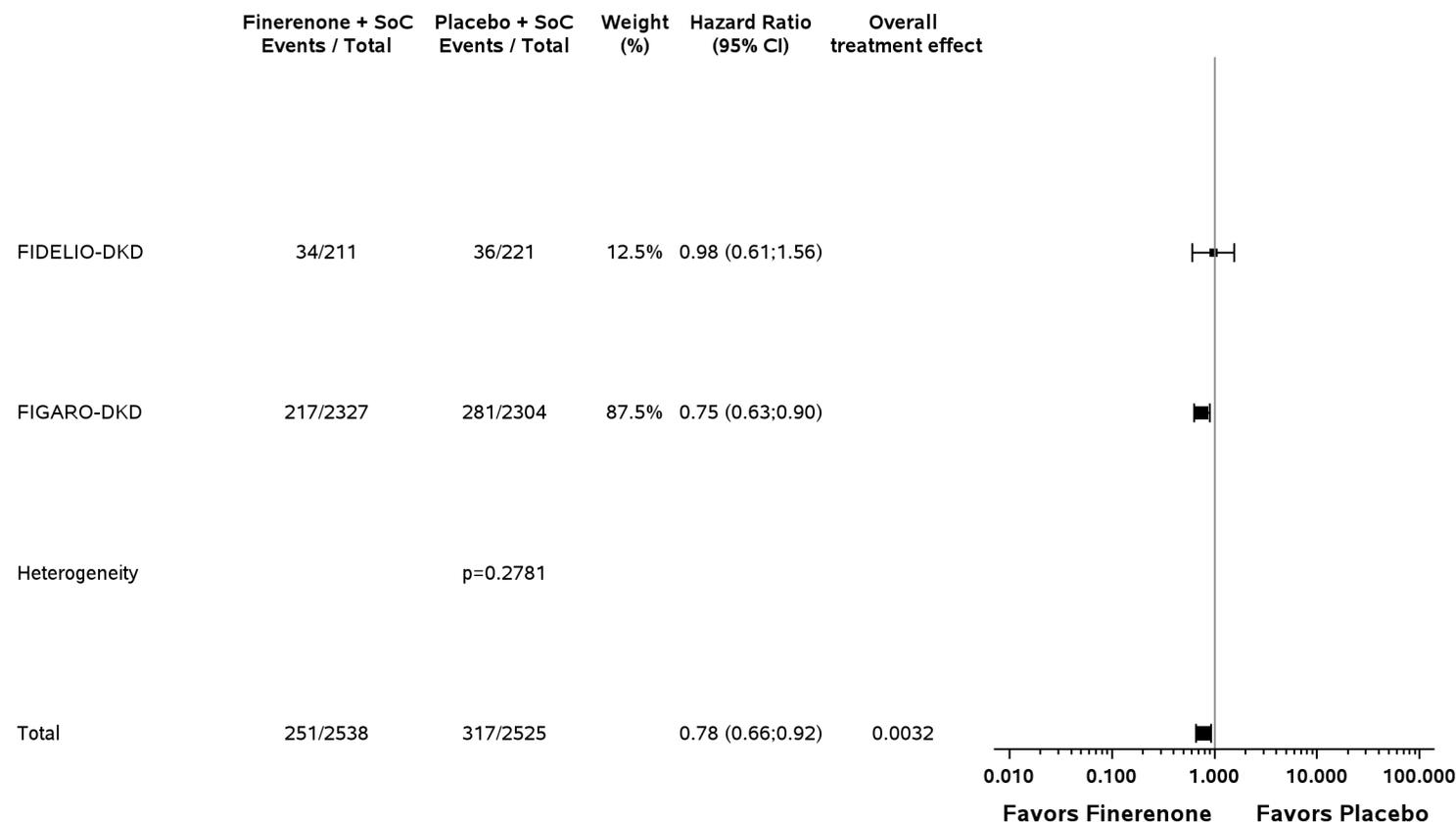
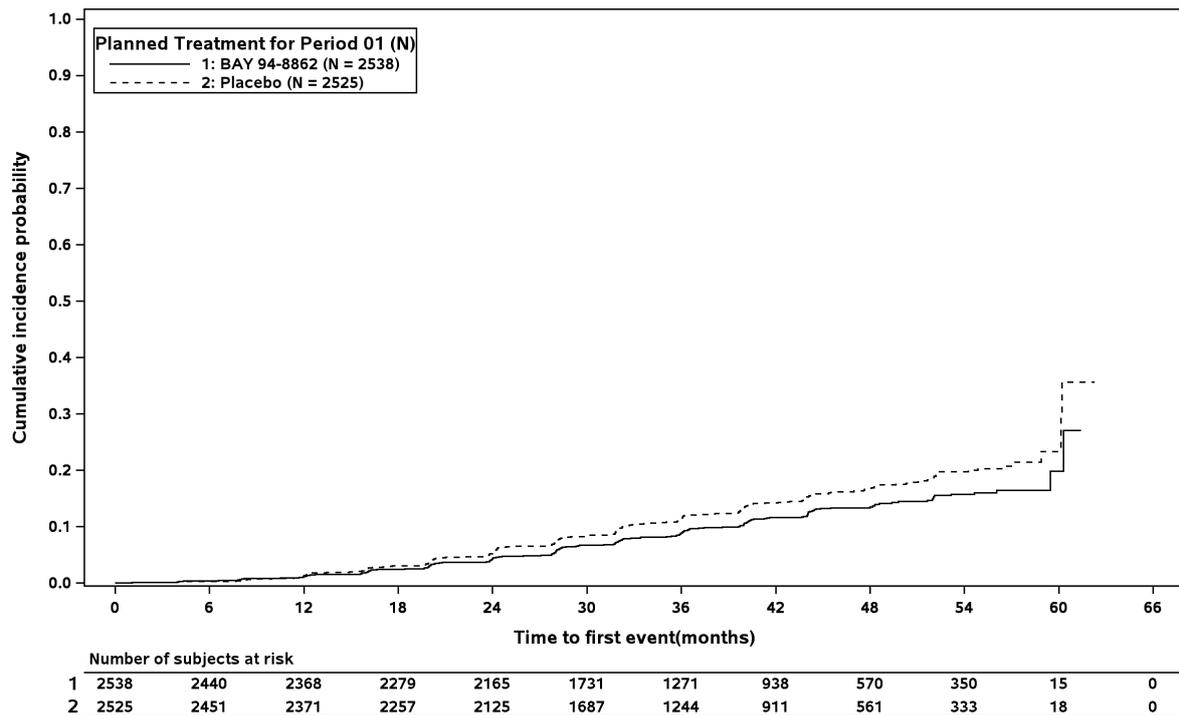


Abbildung 18: IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

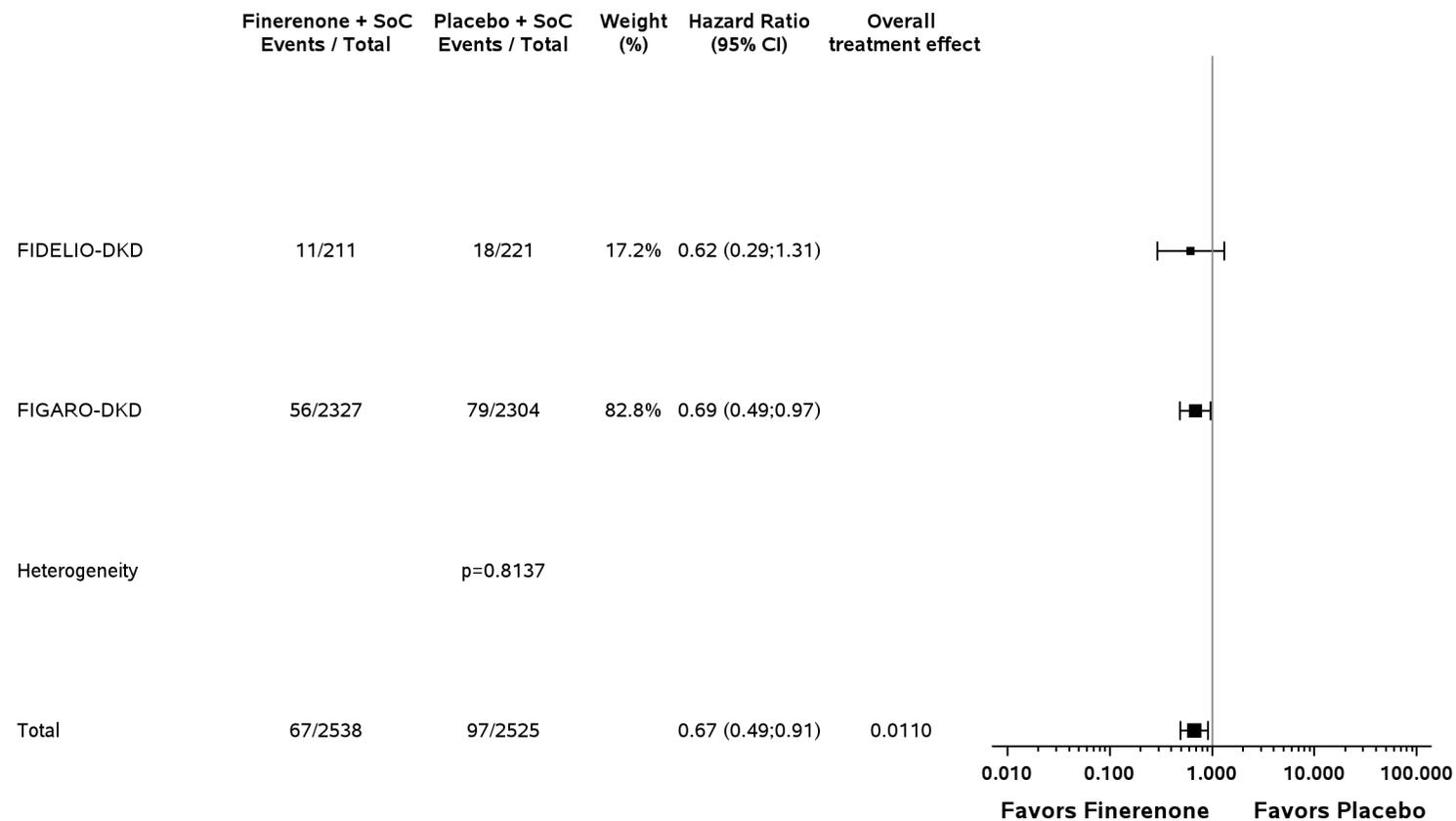
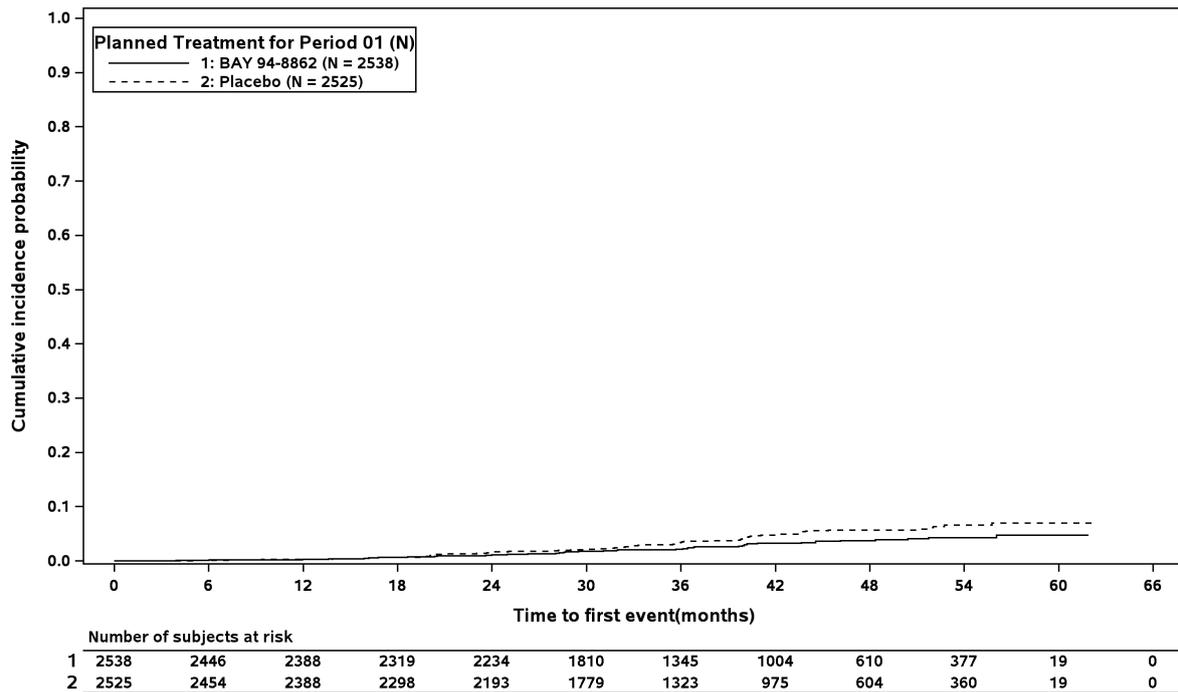


Abbildung 20: IPD-Meta-Analyse für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum kombinierten Nierenendpunkt vor ($p=0,4025$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,84]; $p=0,0013$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-I).

Auch die ergänzend durchgeführten Auswertungen des kombinierten Nierenendpunkts unter Verwendung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (HR [95%-KI]: 0,78 [0,66; 0,92]; $p=0,0032$) und des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (HR [95%-KI]: 0,67 [0,49; 0,91]; $p=0,0110$) zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC; dies bei jeweils nicht bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ($p=0,2781$ und $p=0,8137$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.2 Beginn von Nierenversagen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Beginn von Nierenversagen

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	<p>Der Endpunkt Beginn von Nierenversagen ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESRD • Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m², wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem vollständige Informationen zu allen Einzelkomponenten verfügbar waren (inkl. EoS-Visite), zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^b. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse) <p>Folgende ergänzende Auswertung wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Auswertung der Einzelkomponenten
FIGARO-DKD	<p>Der Endpunkt Beginn von Nierenversagen ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ESRD Bestätigte Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m², wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem vollständige Informationen zu allen Einzelkomponenten verfügbar waren (inkl. EoS-Visite), zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^c. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse) <p>Folgende ergänzende Auswertung wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Auswertung der Einzelkomponenten
<p>a: Definitionen und Kriterien zur Identifikation der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>b: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfallen die Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Beginn von Nierenversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Beginn von Nierenversagen wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Beginn von Nierenversagen jeweils als niedrig bewertet.

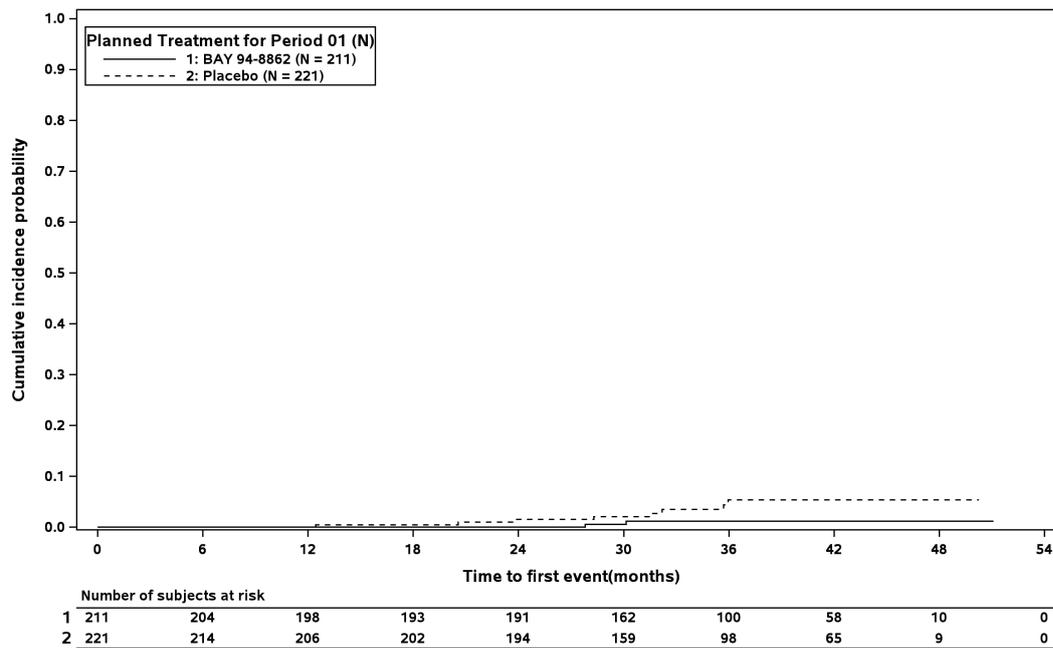
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Beginn von Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Beginn von Nierenversagen							
FIDELIO-DKD	211	2 (0,9)	NE [NE; NE]	221	8 (3,6)	NE [NE; NE]	0,25 [0,05; 1,20]; 0,0621
FIGARO-DKD	2.327	22 (0,9)	NE [NE; NE]	2.304	38 (1,6)	NE [NE; NE]	0,57 [0,34; 0,96]; 0,0319
Einzelkomponente ESRD							
FIDELIO-DKD	211	1 (0,5)	NE [NE; NE]	221	5 (2,3)	NE [NE; NE]	0,21 [0,02; 1,81]; 0,1176
FIGARO-DKD	2.327	17 (0,7)	NE [NE; NE]	2.304	34 (1,5)	NE [NE; NE]	0,49 [0,27; 0,87]; 0,0131
Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m²							
FIDELIO-DKD	211	1 (0,5)	NE [NE; NE]	221	6 (2,7)	NE [NE; NE]	0,17 [0,02; 1,43]; 0,0641
FIGARO-DKD	2.327	12 (0,5)	NE [NE; NE]	2.304	21 (0,9)	NE [NE; NE]	0,56 [0,27; 1,13]; 0,1021

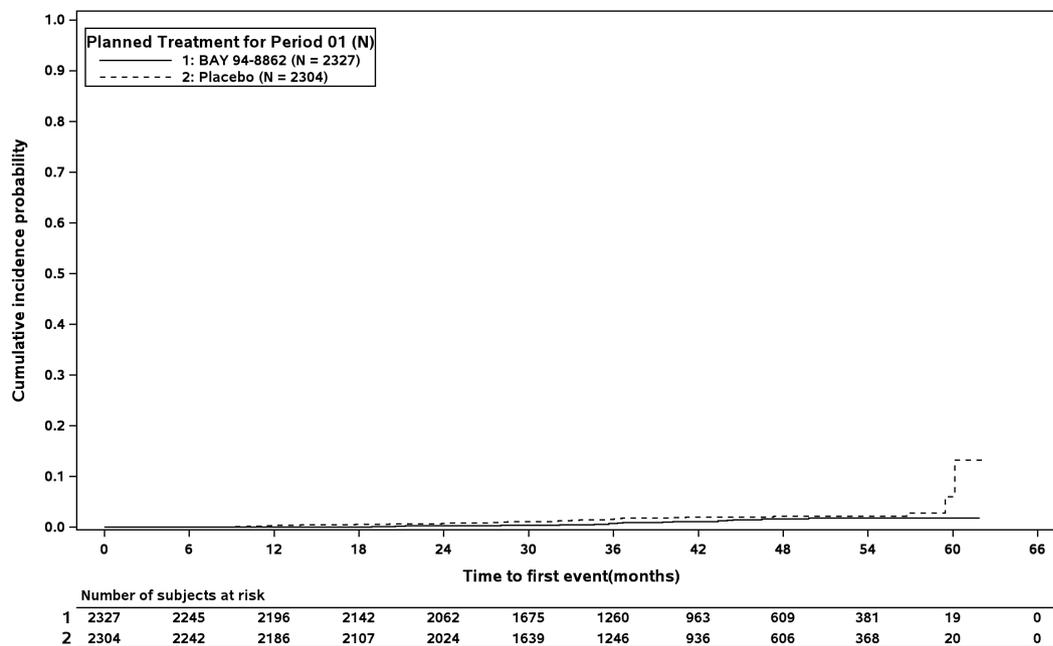
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven für Beginn von Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

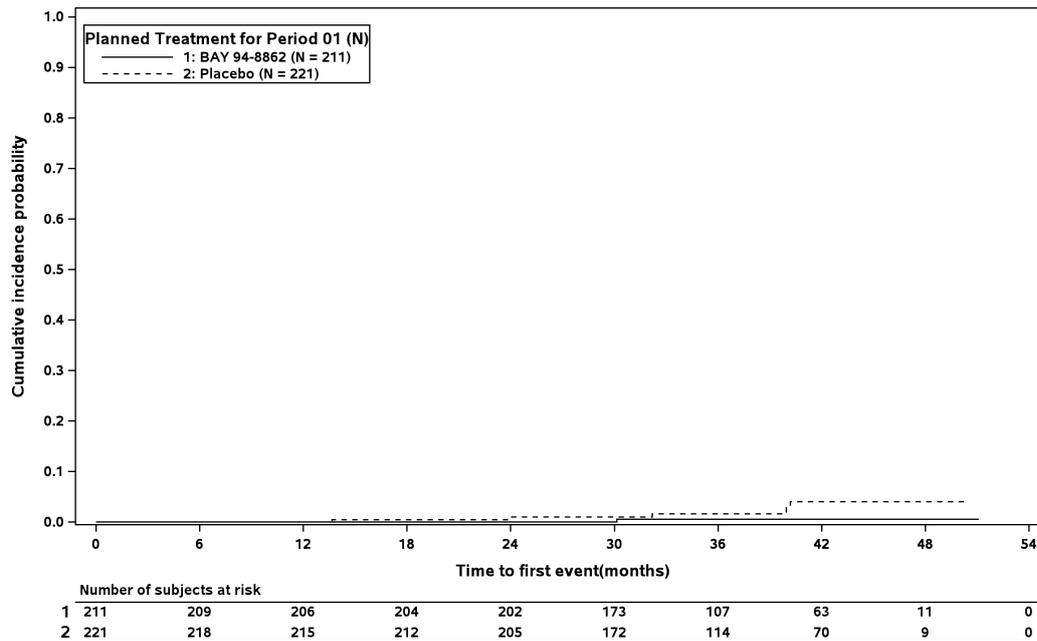
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven für Beginn von Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

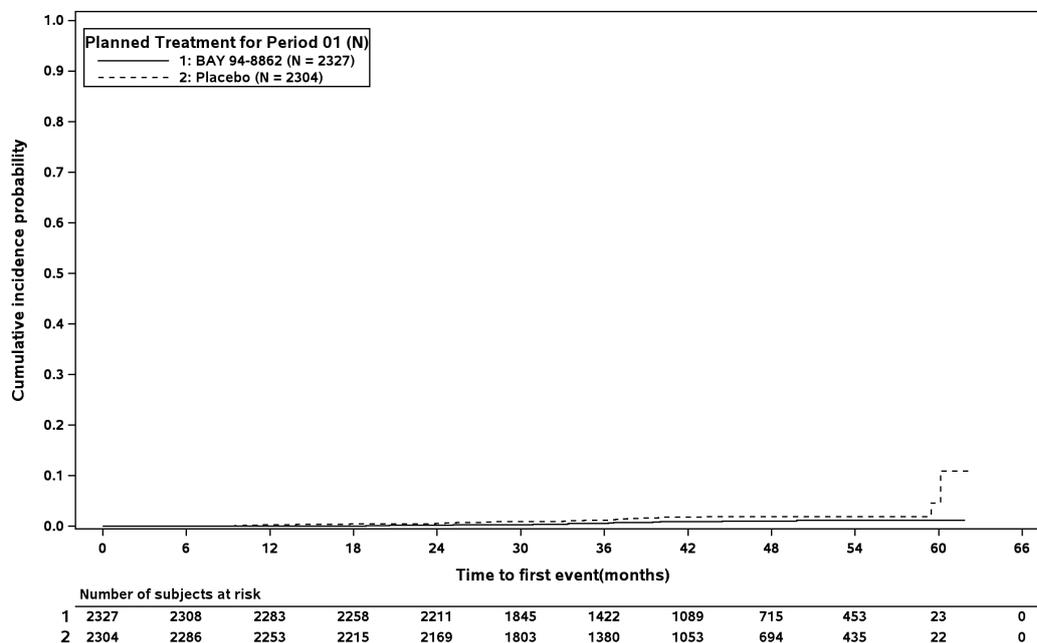
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

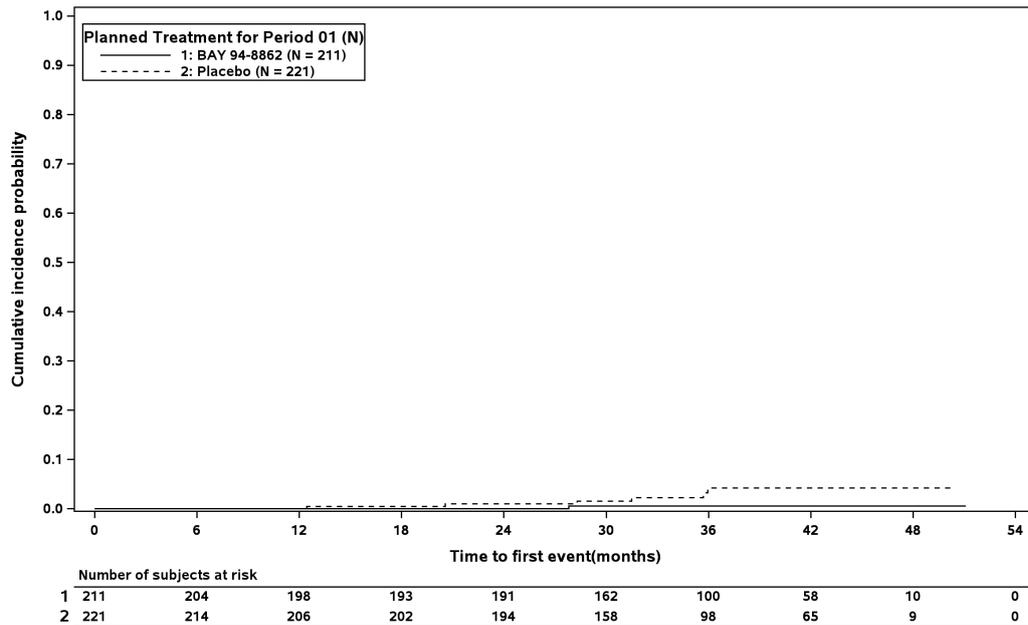
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

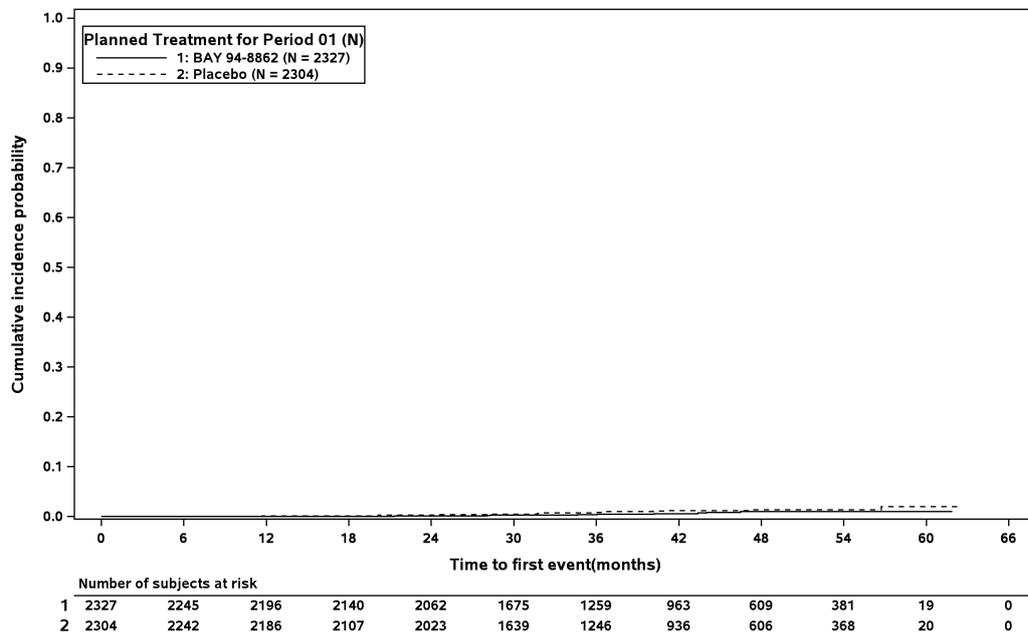
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Beginn von Nierenversagen (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests^b							
FIDELIO-DKD	211	2 (0,9)	NE [NE; NE]	221	8 (3,6)	NE [NE; NE]	0,25 [0,05; 1,18]; 0,0575
FIGARO-DKD	2.327	22 (0,9)	NE [NE; NE]	2.304	38 (1,6)	NE [NE; NE]	0,57 [0,34; 0,96]; 0,0337
Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)^c							
FIDELIO-DKD	211	2 (0,9)	NE [NE; NE]	221	2 (0,9)	NE [NE; NE]	0,94 [0,13; 6,70]; 0,9541
FIGARO-DKD	2.327	5 (0,2)	NE [NE; NE]	2.304	19 (0,8)	NE [NE; NE]	0,26 [0,10; 0,71]; 0,0043
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt trat bei 0,9% der Patienten im Interventionsarm und 3,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens eines der Ereignisse, die unter dem Endpunkt Beginn von Nierenversagen betrachtet werden, auf. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,25 [0,05; 1,20]; $p=0,0621$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt trat bei 0,9% der Patienten im Interventionsarm und 1,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens eines der Ereignisse, die unter dem Endpunkt Beginn von Nierenversagen betrachtet werden, auf. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,57 [0,34; 0,96]; $p=0,0319$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p<0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

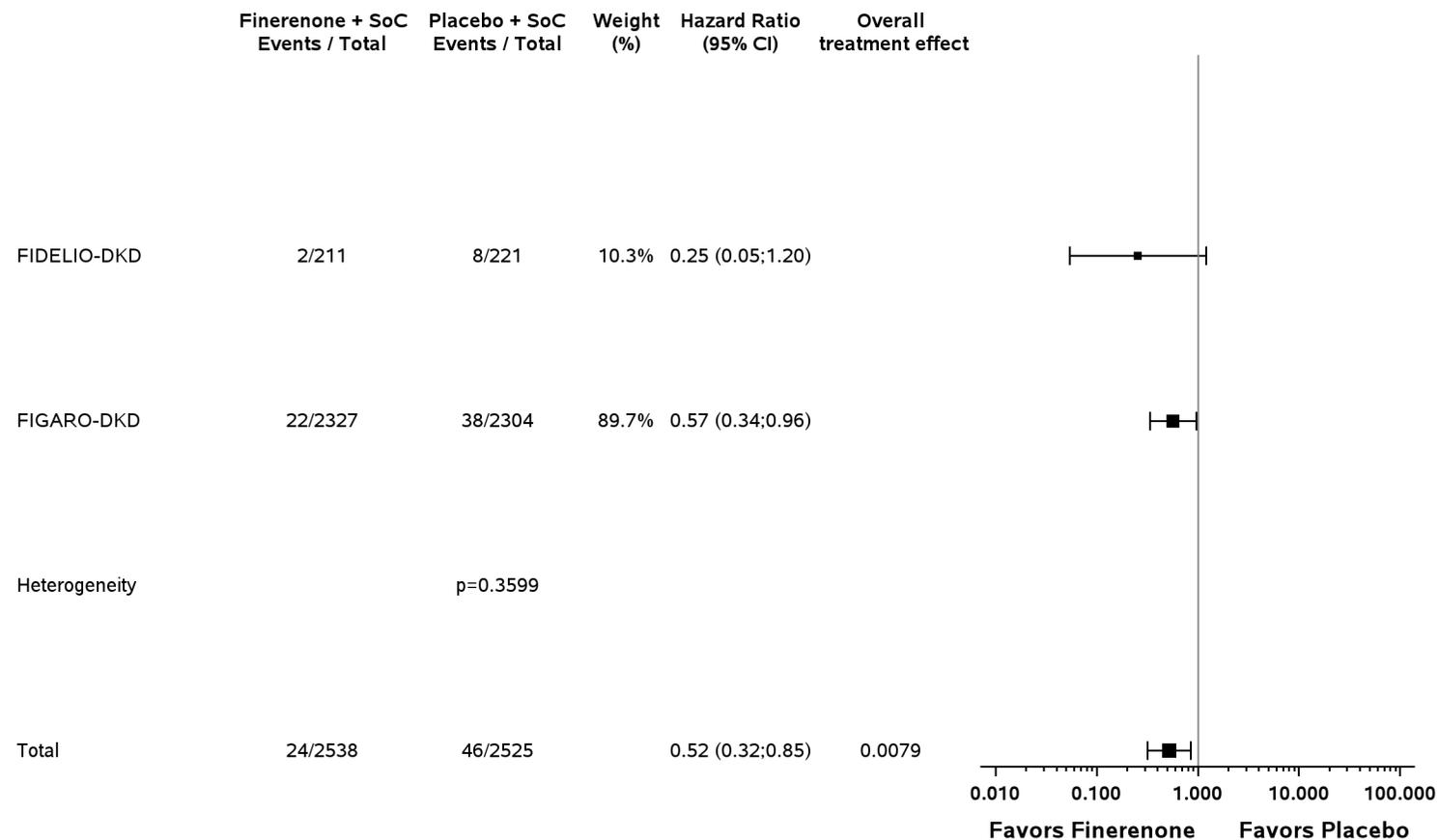


Abbildung 28: IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

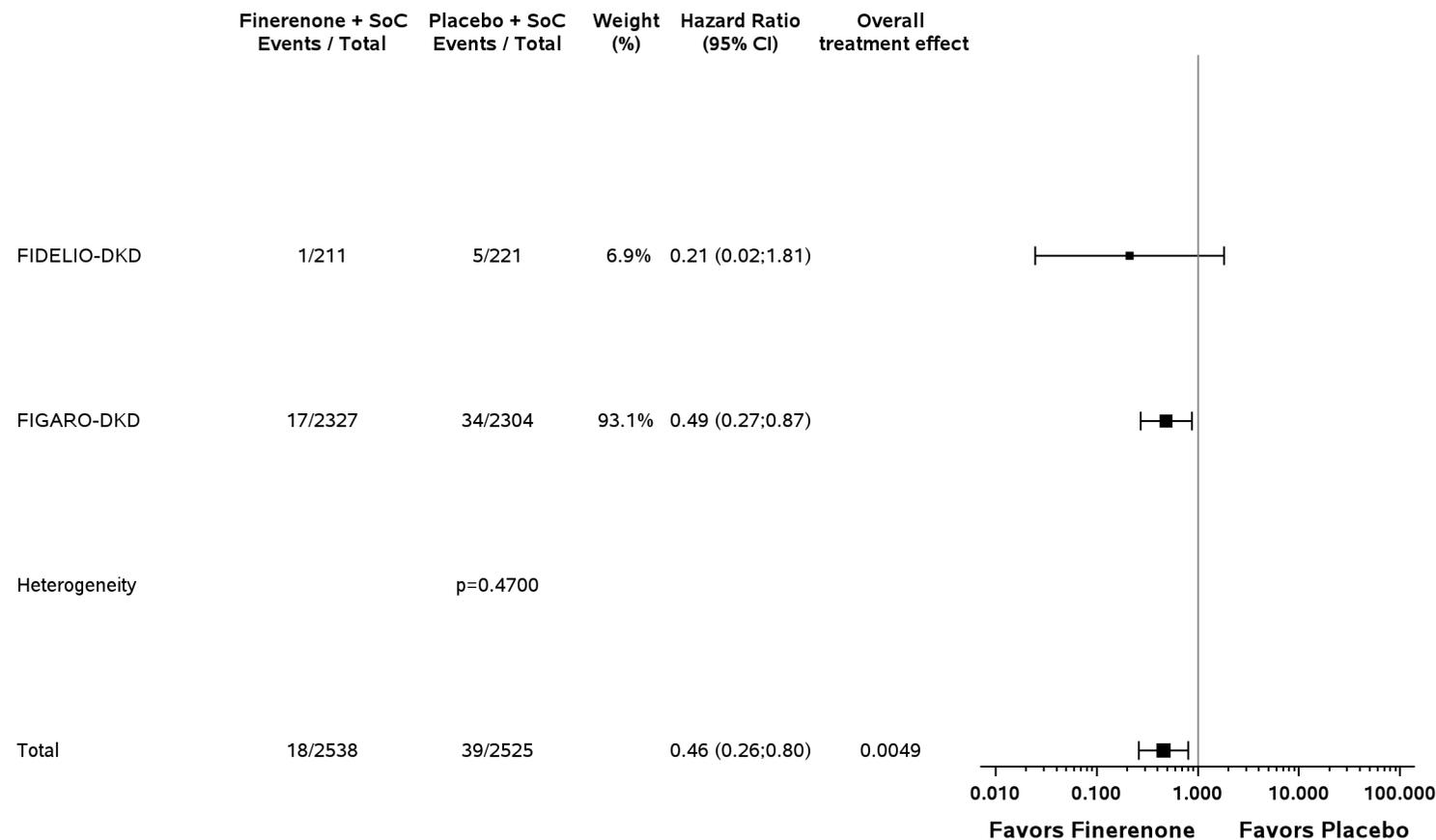


Abbildung 29: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

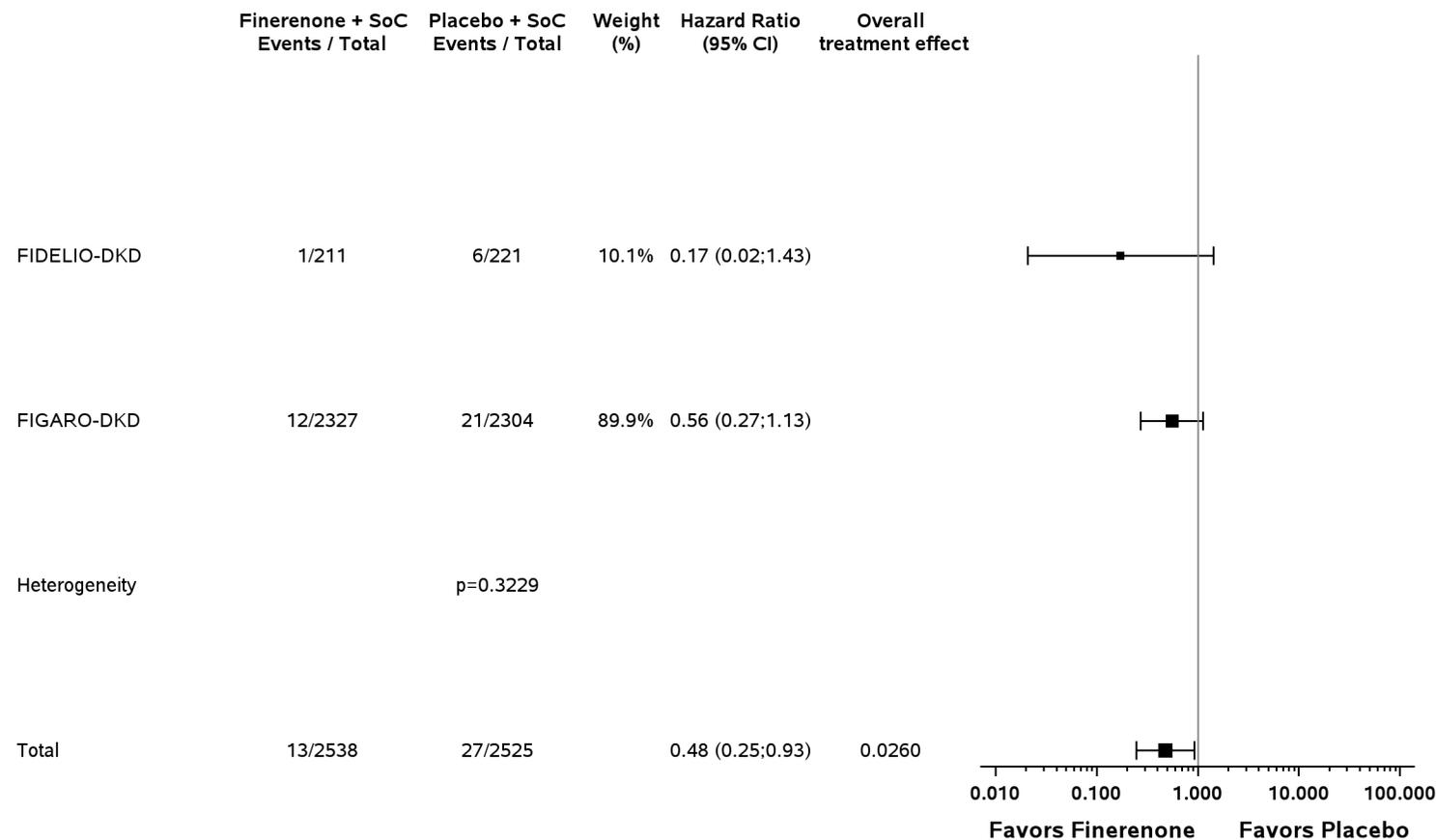
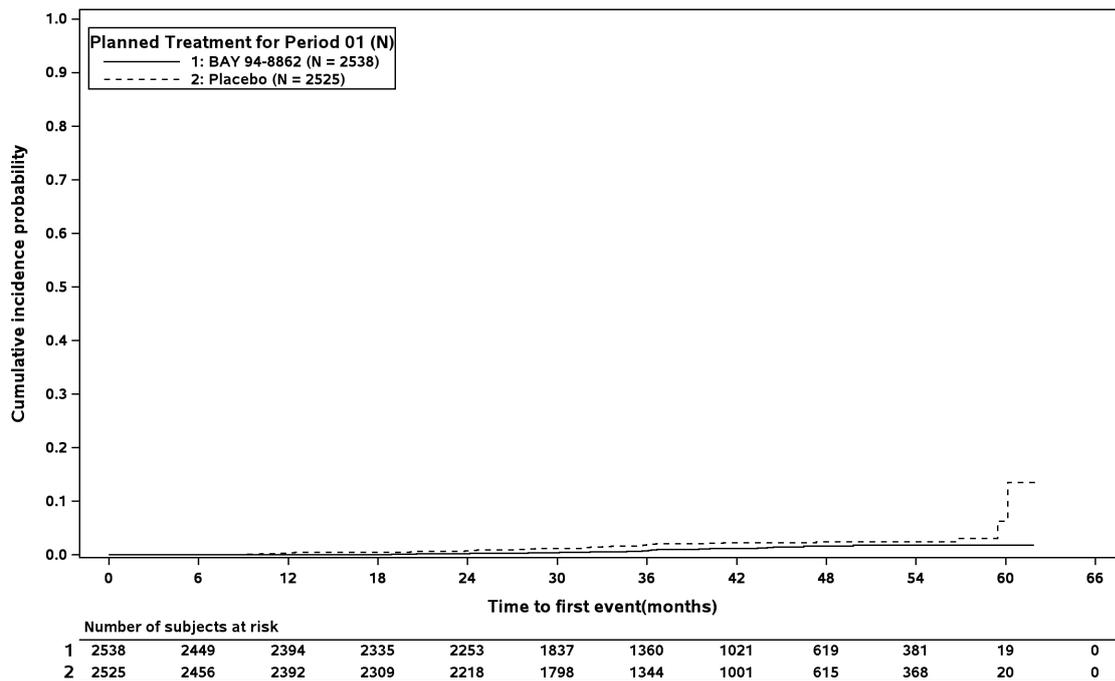


Abbildung 30: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

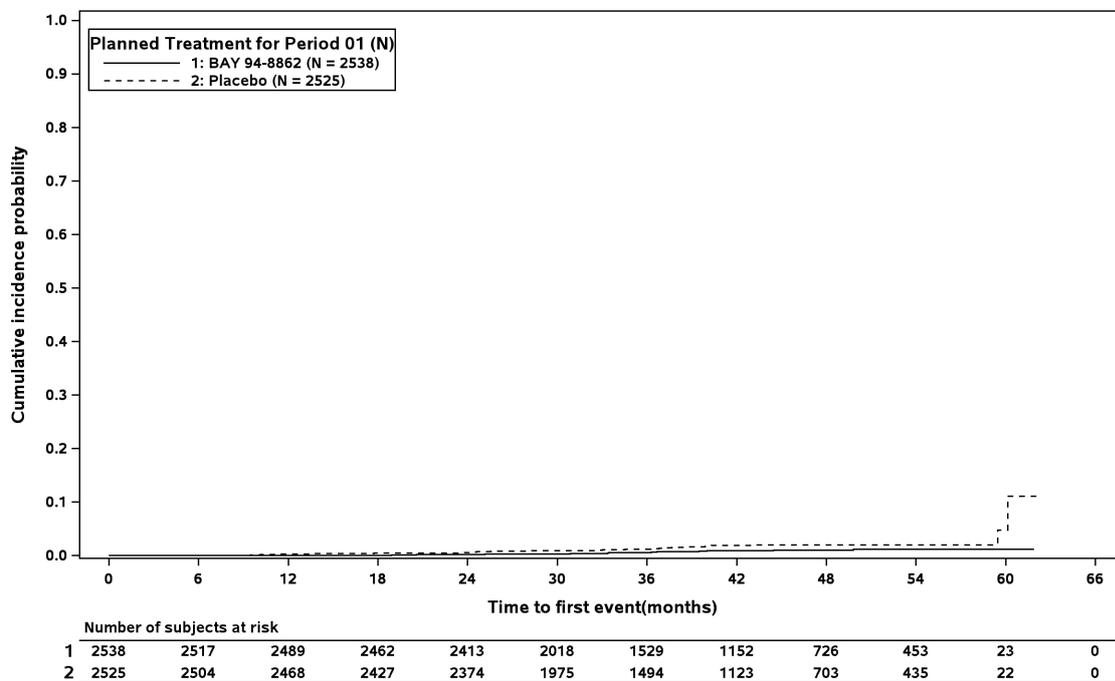
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

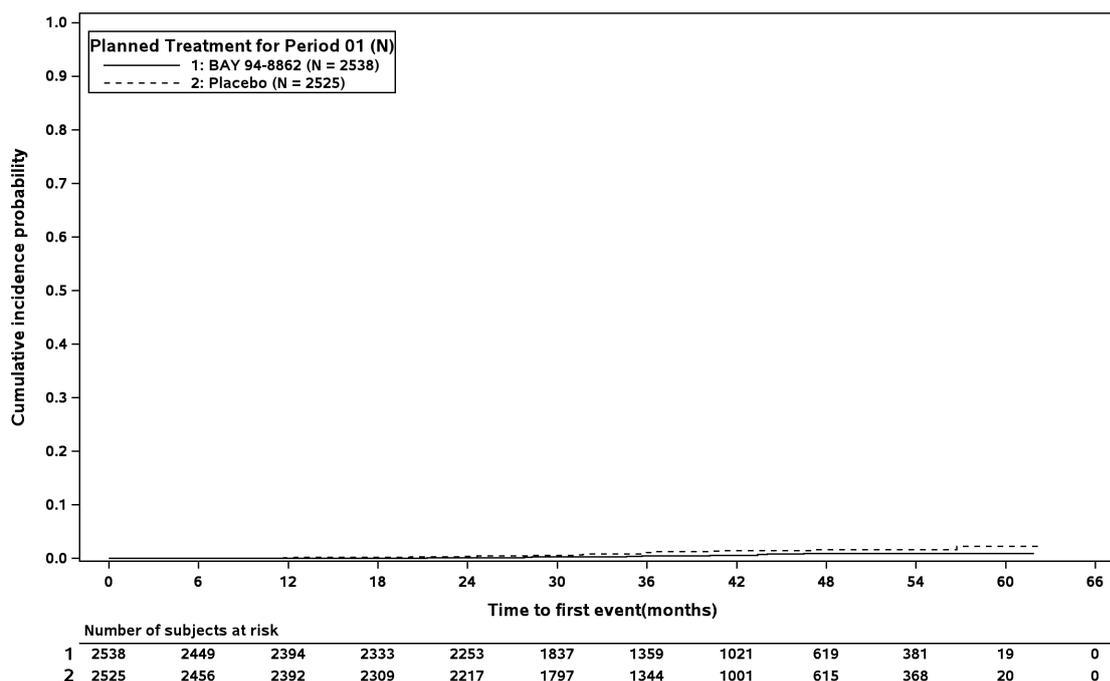
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt Beginn von Nierenversagen vor ($p=0,3599$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; $p=0,0079$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-I).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.3 Kardiovaskulär bedingte Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	<p>Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulär bedingter Tod • Nicht tödlicher Myokardinfarkt • Nicht tödlicher Schlaganfall • HF-bedingte Hospitalisierung <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines nicht kardiovaskulär bedingten Ereignisses verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^b. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse) <p>Folgende ergänzende Auswertung wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Einzelkomponenten
FIGARO-DKD	<p>Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt^c ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulär bedingter Tod • Nicht tödlicher Myokardinfarkt • Nicht tödlicher Schlaganfall • HF-bedingte Hospitalisierung <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines nicht</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>kardiovaskulär bedingten Ereignisses verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^d. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse) <p>Folgende ergänzende Auswertung wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Einzelkomponenten
	<p>a: Definitionen und Kriterien zur Identifikation der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>b: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfallen die Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: Primärer Endpunkt der Studie FIGARO-DKD</p> <p>d: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt jeweils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

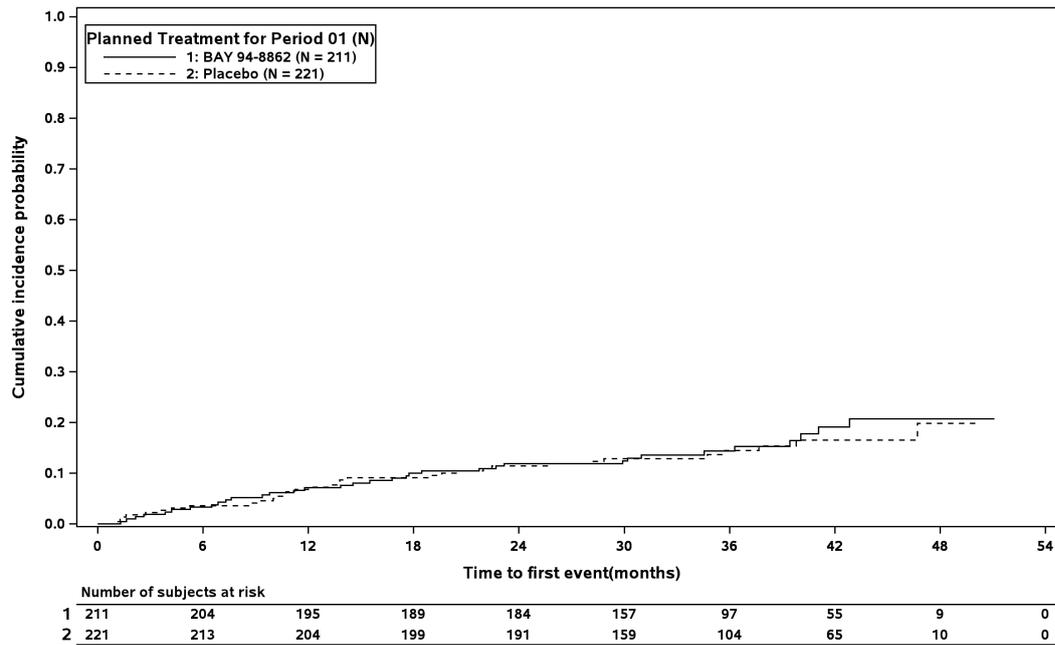
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b HR [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt							
FIDELIO-DKD	211	34 (16,1)	NE [NE; NE]	221	33 (14,9)	NE [NE; NE]	1,08 [0,67; 1,75]; 0,7397
FIGARO-DKD	2.327	263 (11,3)	NE [NE; NE]	2.304	291 (12,6)	NE [NE; NE]	0,89 [0,75; 1,05]; 0,1694
Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod							
FIDELIO-DKD	211	13 (6,2)	NE [NE; NE]	221	12 (5,4)	NE [NE; NE]	1,15 [0,52; 2,52]; 0,7286
FIGARO-DKD	2.327	105 (4,5)	NE [NE; NE]	2.304	124 (5,4)	NE [NE; NE]	0,83 [0,64; 1,08]; 0,1663
Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt							
FIDELIO-DKD	211	8 (3,8)	NE [NE; NE]	221	9 (4,1)	NE [NE; NE]	0,93 [0,36; 2,41]; 0,8758
FIGARO-DKD	2.327	55 (2,4)	NE [NE; NE]	2.304	49 (2,1)	NE [NE; NE]	1,11 [0,75; 1,63]; 0,5992
Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall							
FIDELIO-DKD	211	8 (3,8)	NE [NE; NE]	221	11 (5,0)	NE [NE; NE]	0,77 [0,31; 1,91]; 0,5721
FIGARO-DKD	2.327	76 (3,3)	NE [NE; NE]	2.304	65 (2,8)	NE [NE; NE]	1,15 [0,83; 1,61]; 0,4001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

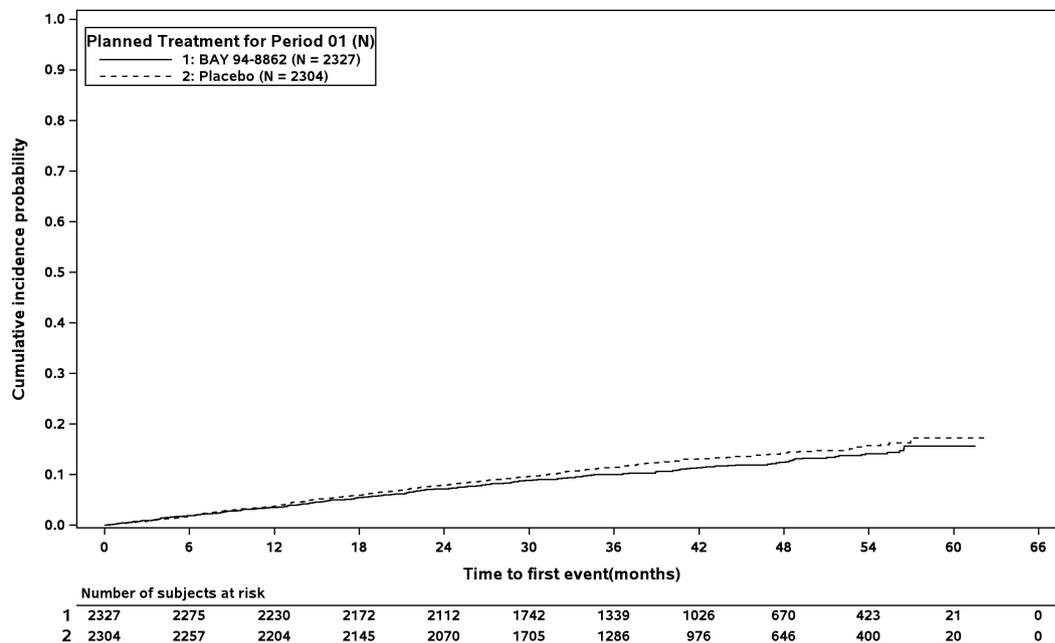
Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Einzelkomponente Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung							
FIDELIO-DKD	211	9 (4,3)	NE [NE; NE]	221	13 (5,9)	NE [NE; NE]	0,72 [0,31; 1,68]; 0,4423
FIGARO-DKD	2.327	59 (2,5)	NE [NE; NE]	2.304	91 (3,9)	NE [NE; NE]	0,64 [0,46; 0,89]; 0,0076
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							



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

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

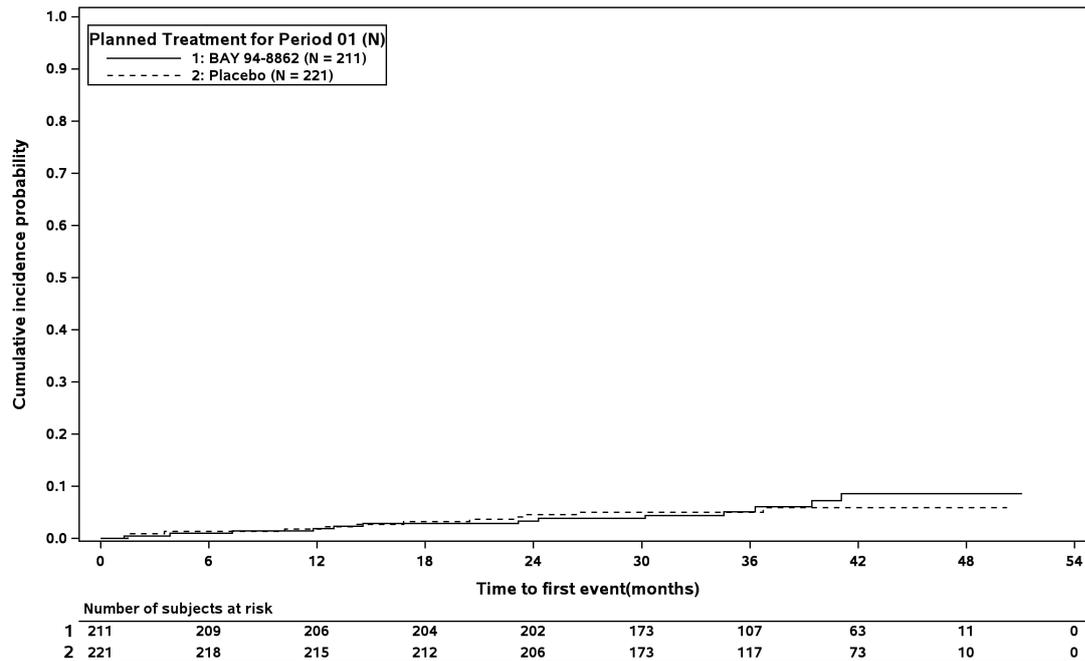
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

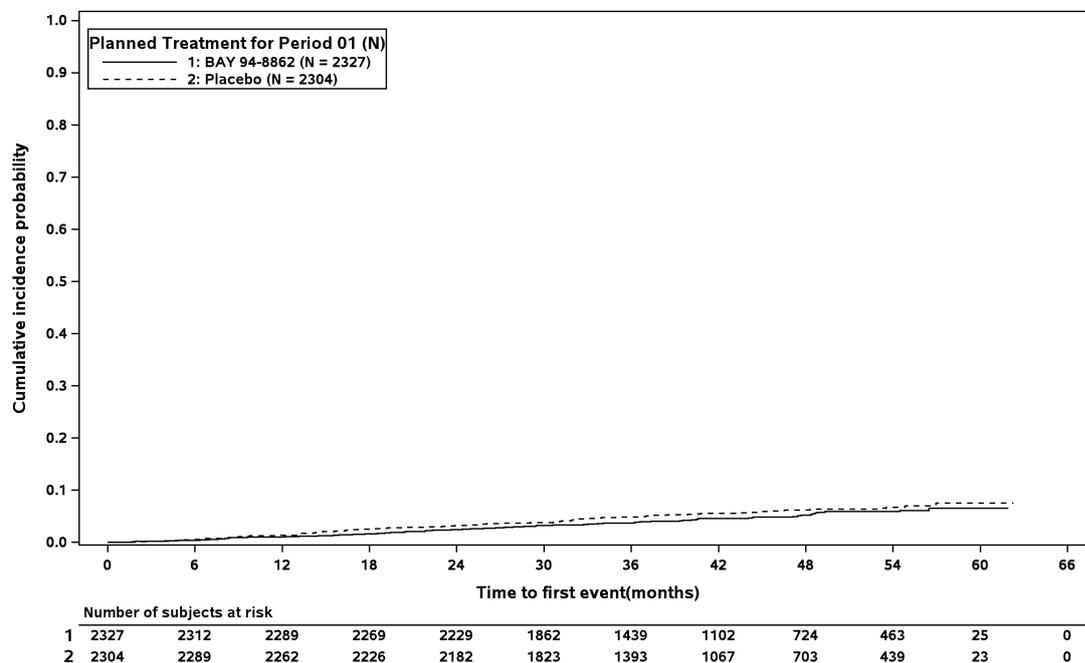
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

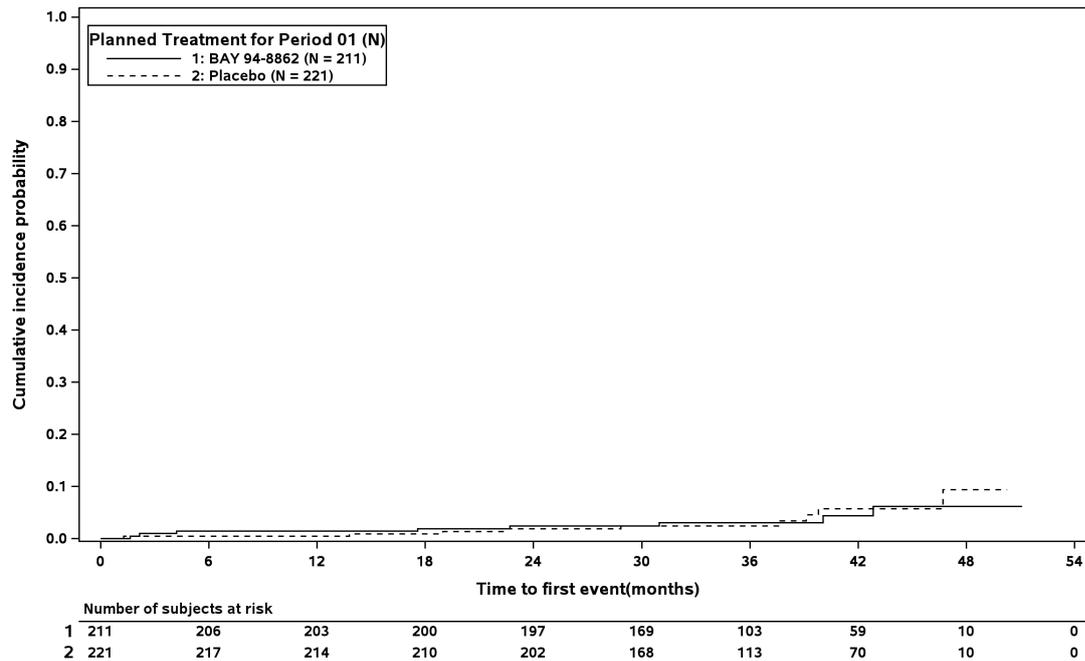
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

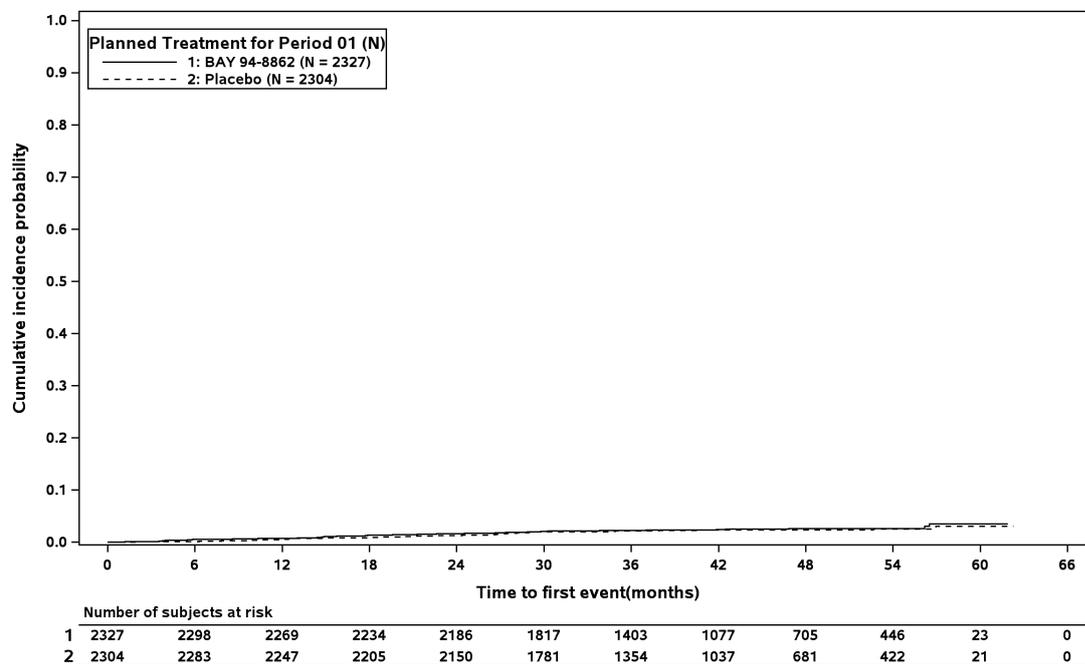
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

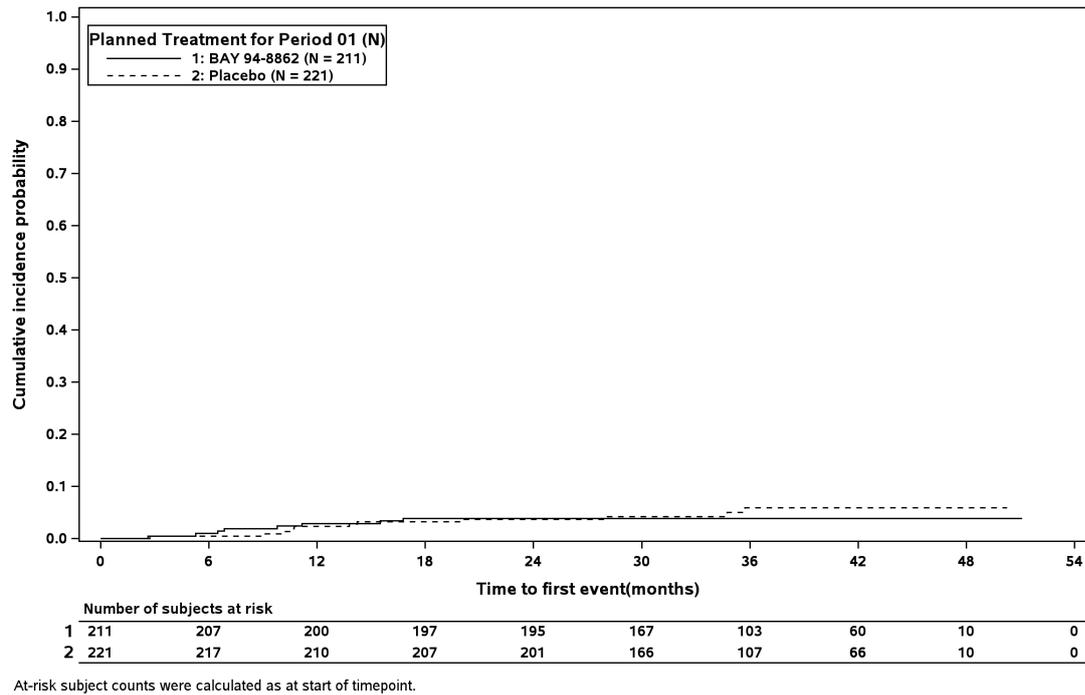


Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

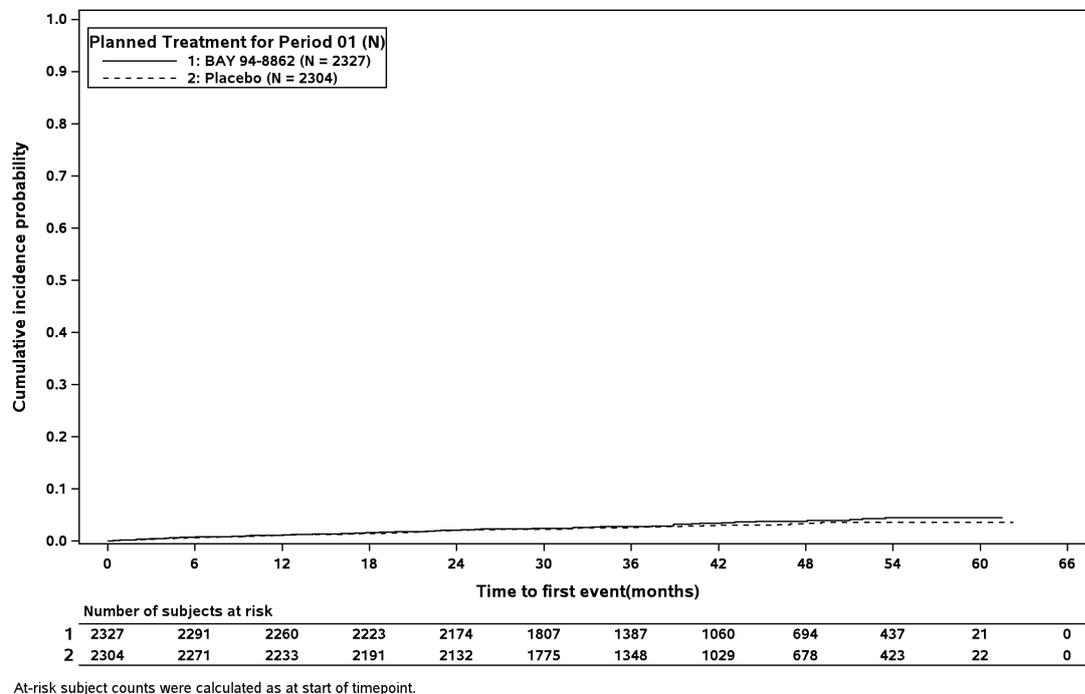
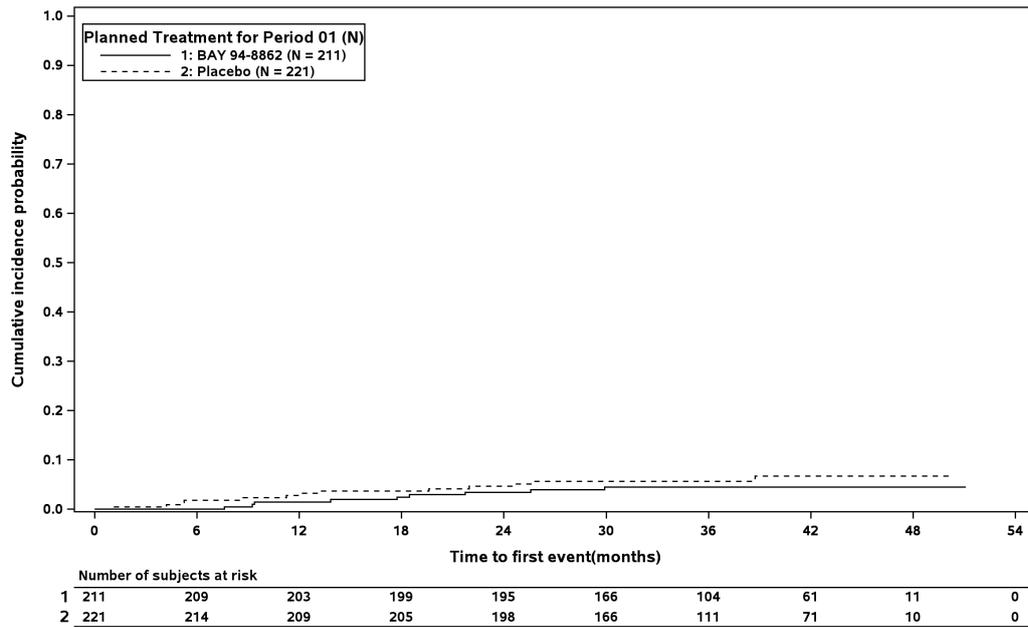


Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

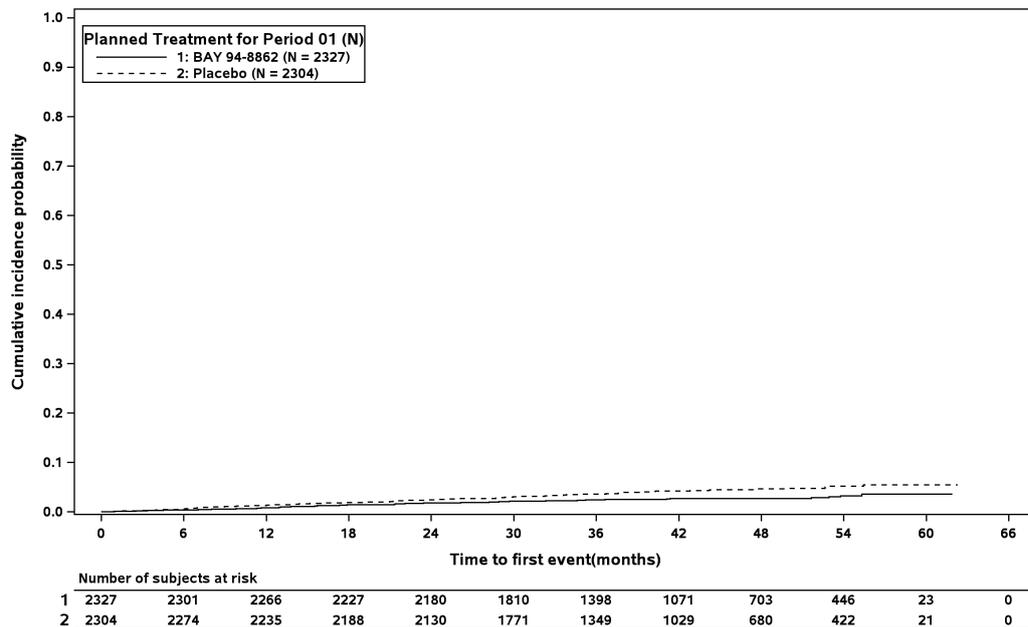
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests^b							
FIDELIO-DKD	211	34 (16,1)	NE [NE; NE]	221	33 (14,9)	NE [NE; NE]	1,08 [0,67; 1,74]; 0,7547
FIGARO-DKD	2.327	263 (11,3)	NE [NE; NE]	2.304	291 (12,6)	NE [NE; NE]	0,89 [0,75; 1,05]; 0,1534
Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)^c							
FIDELIO-DKD	211	32 (15,2)	NE [NE; NE]	221	26 (11,8)	NE [NE; NE]	1,24 [0,74; 2,08]; 0,4135
FIGARO-DKD	2.327	212 (9,1)	NE [NE; NE]	2.304	243 (10,5)	NE [NE; NE]	0,86 [0,72; 1,04]; 0,1165
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt trat bei 16,1% der Patienten im Interventionsarm und 14,9% der Patienten im Kontrollarm mindestens eines der Ereignisse, die unter dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt betrachtet werden, auf. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,08 [0,67; 1,75]; $p=0,7397$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt trat bei 11,3% der Patienten im Interventionsarm und 12,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens eines der Ereignisse, die unter dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt betrachtet werden, auf. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,89 [0,75; 1,05]; $p=0,1694$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p<0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

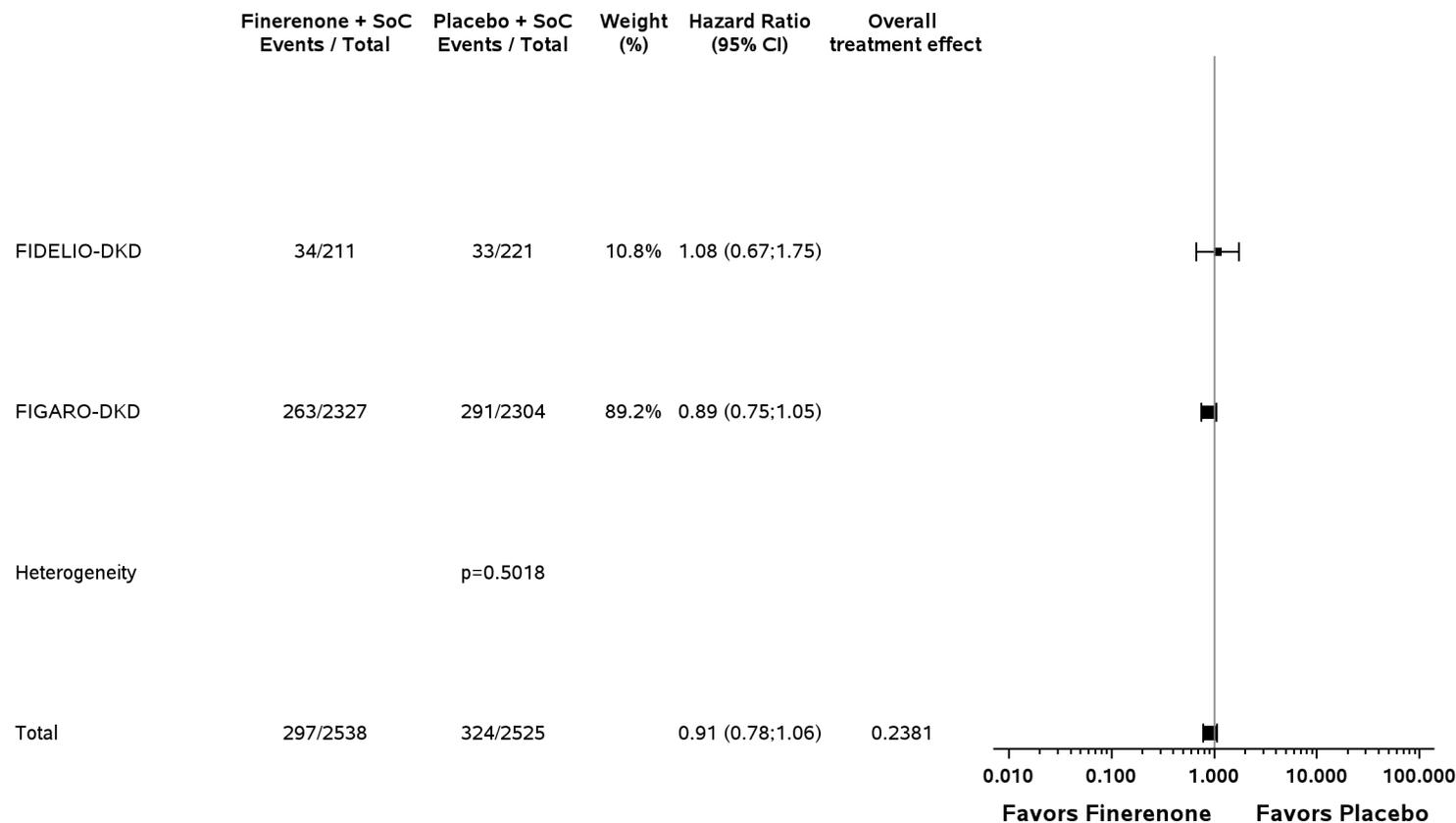


Abbildung 44: IPD-Meta-Analyse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

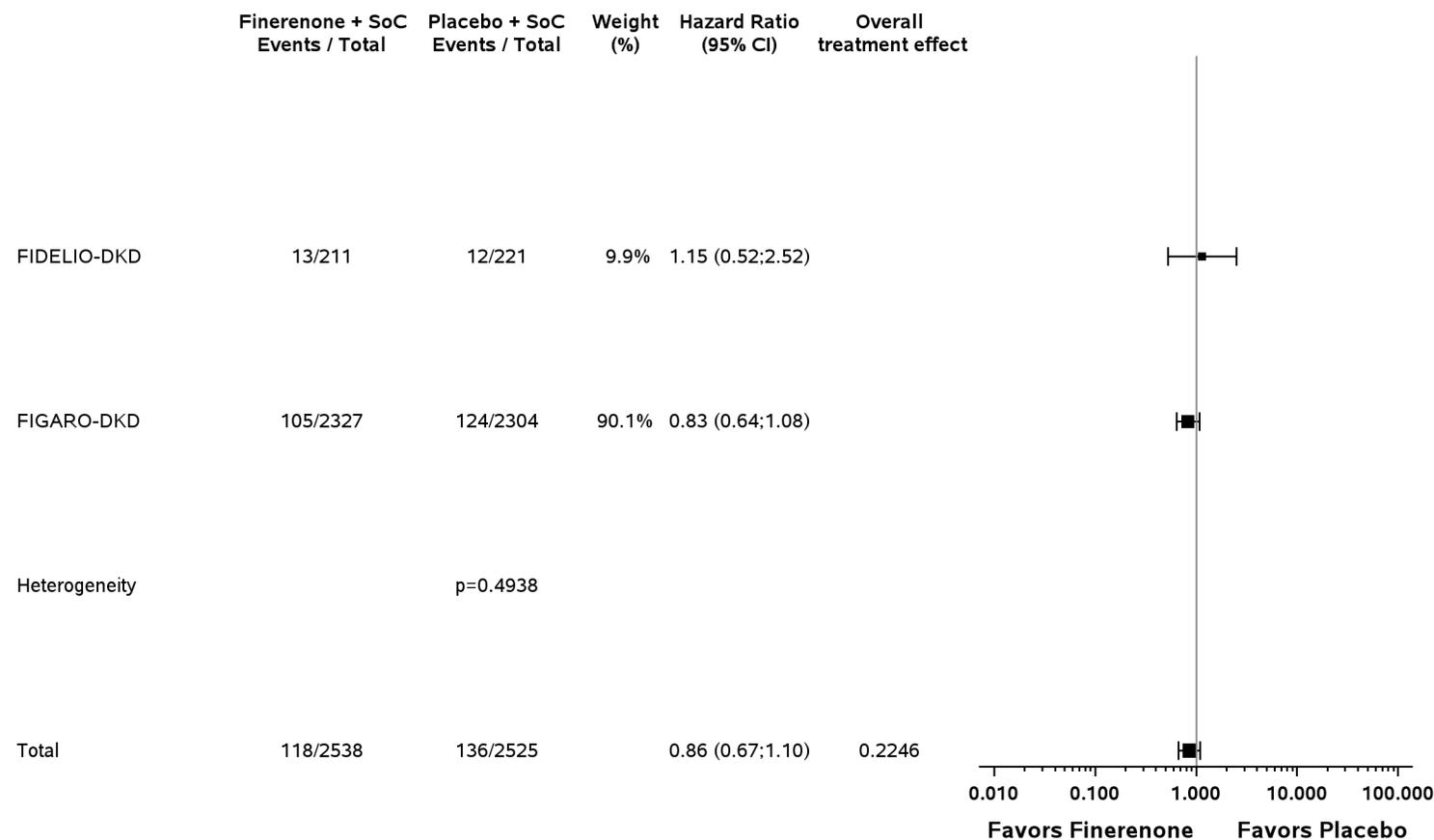


Abbildung 45: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

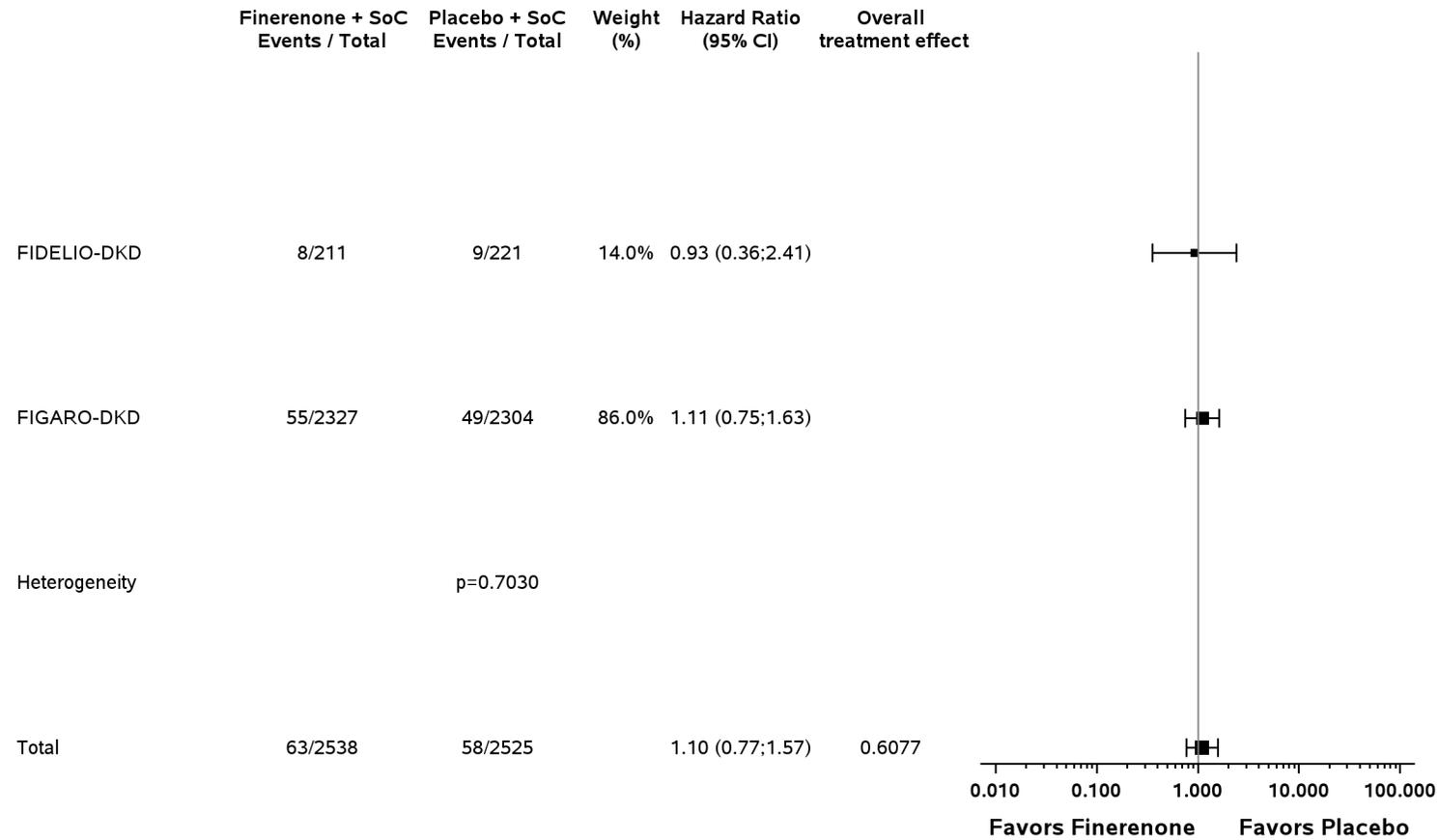


Abbildung 46: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

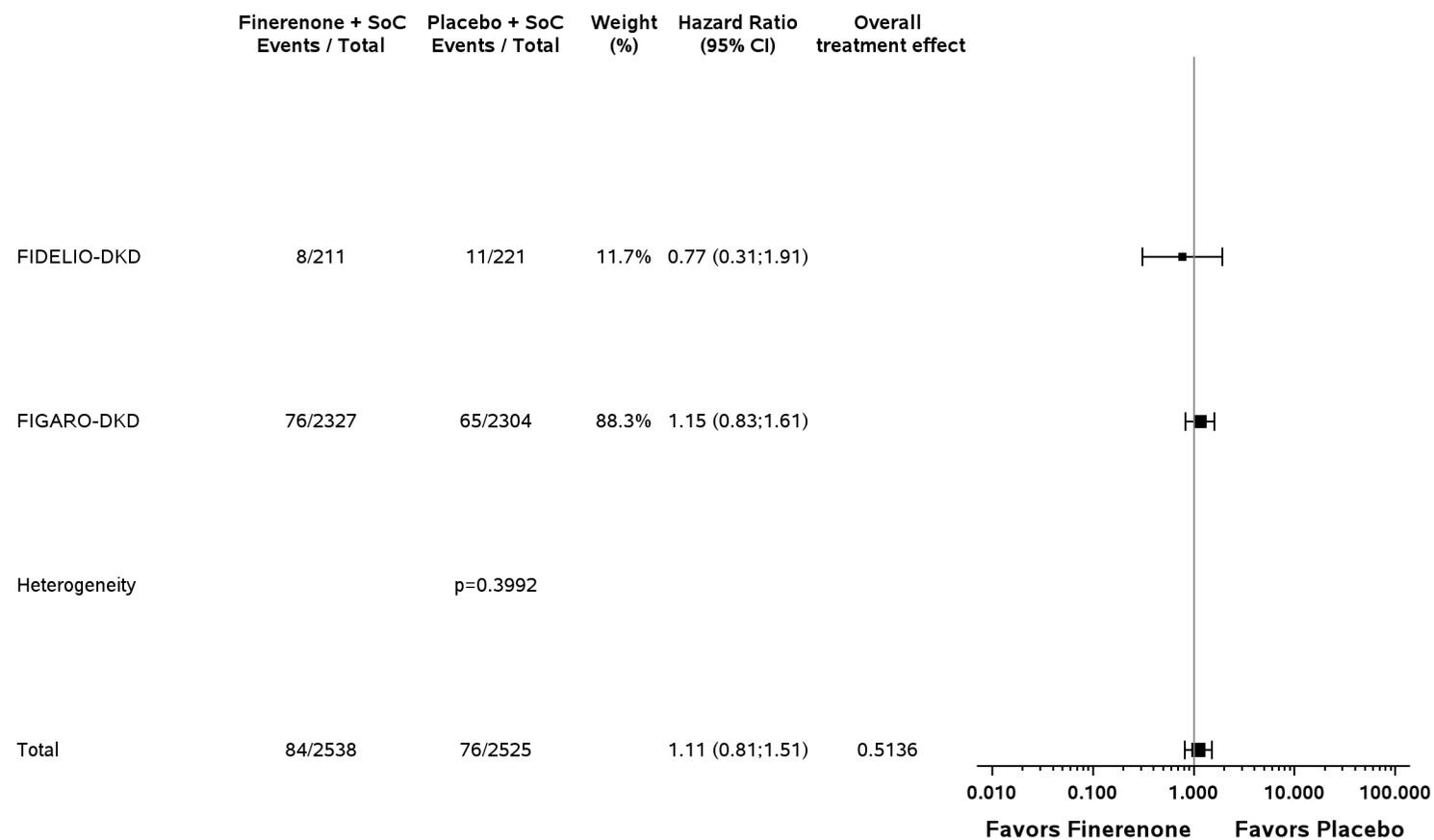


Abbildung 47: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

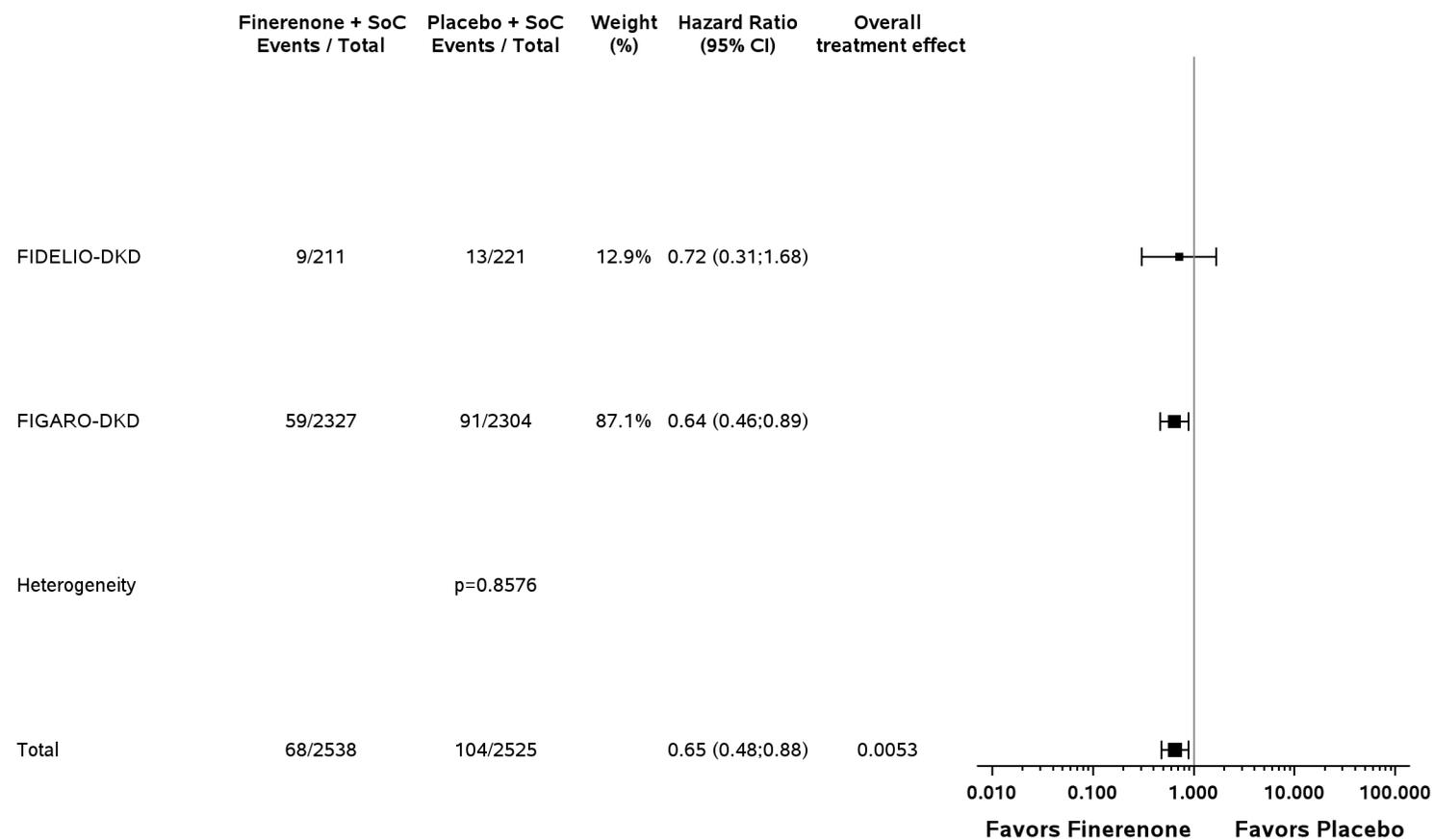
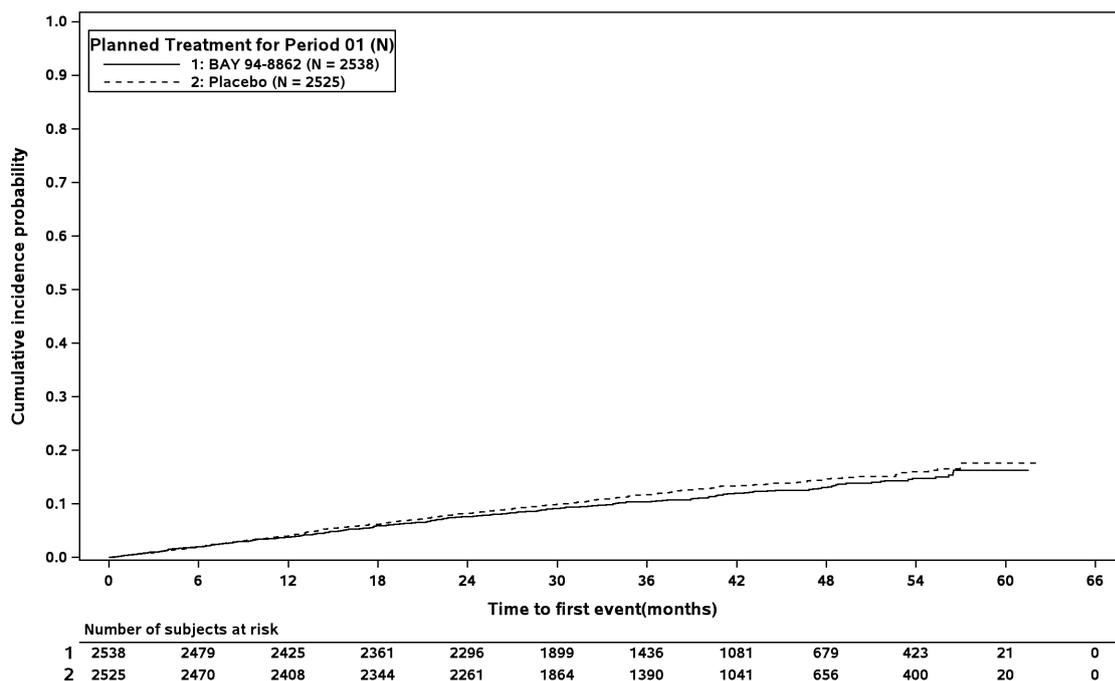


Abbildung 48: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

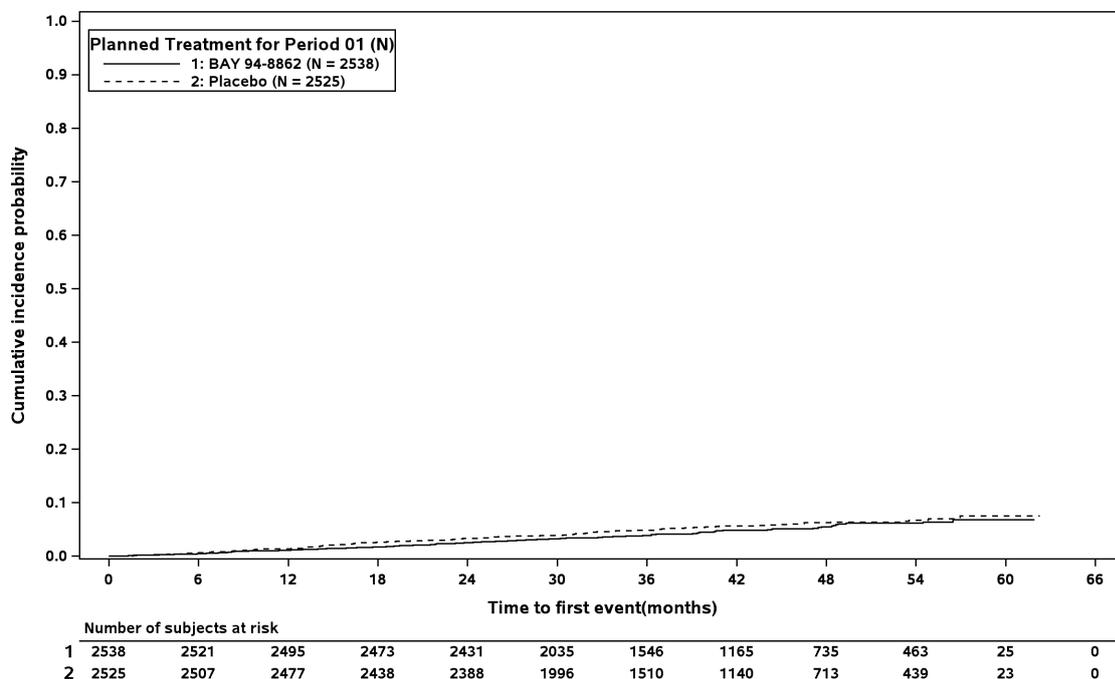
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

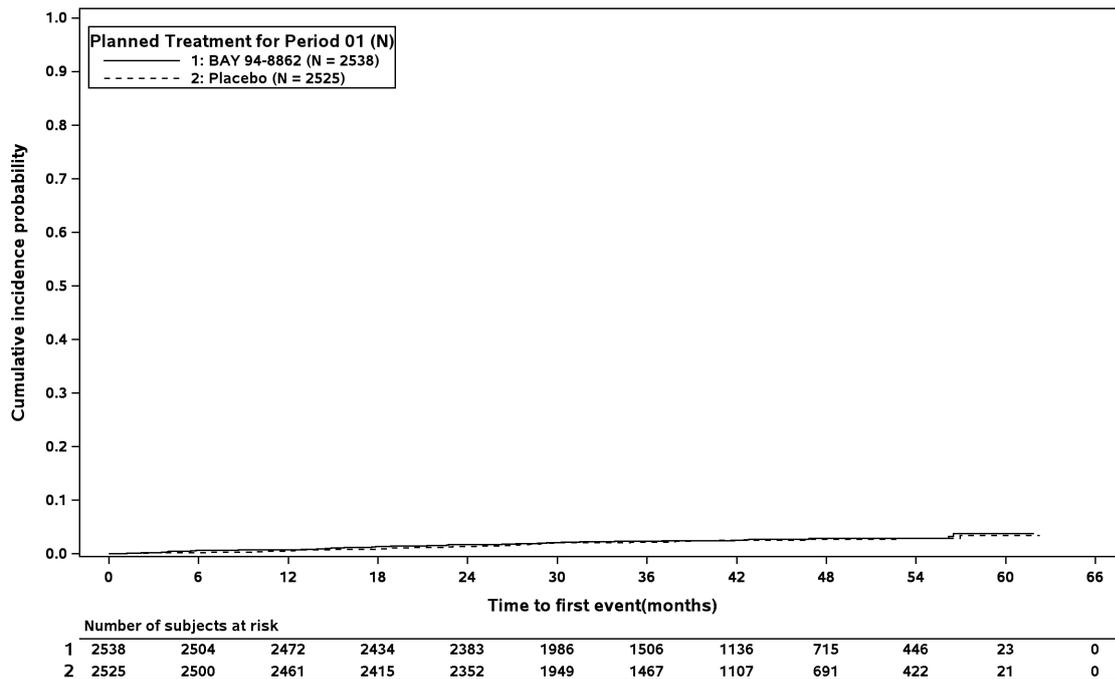
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

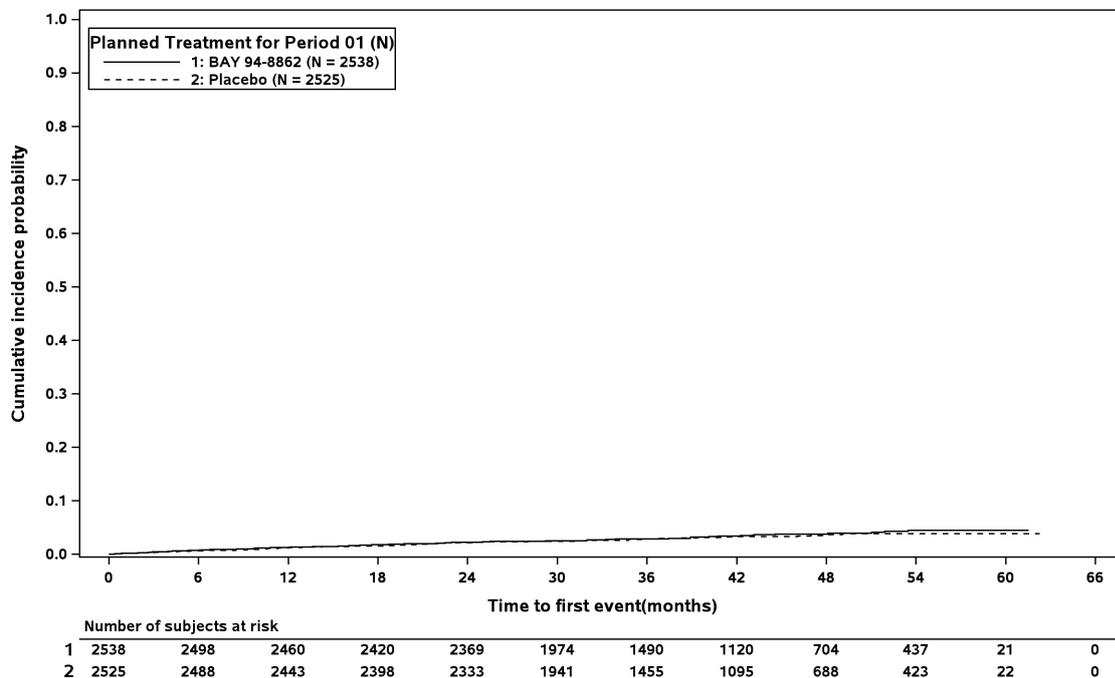
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



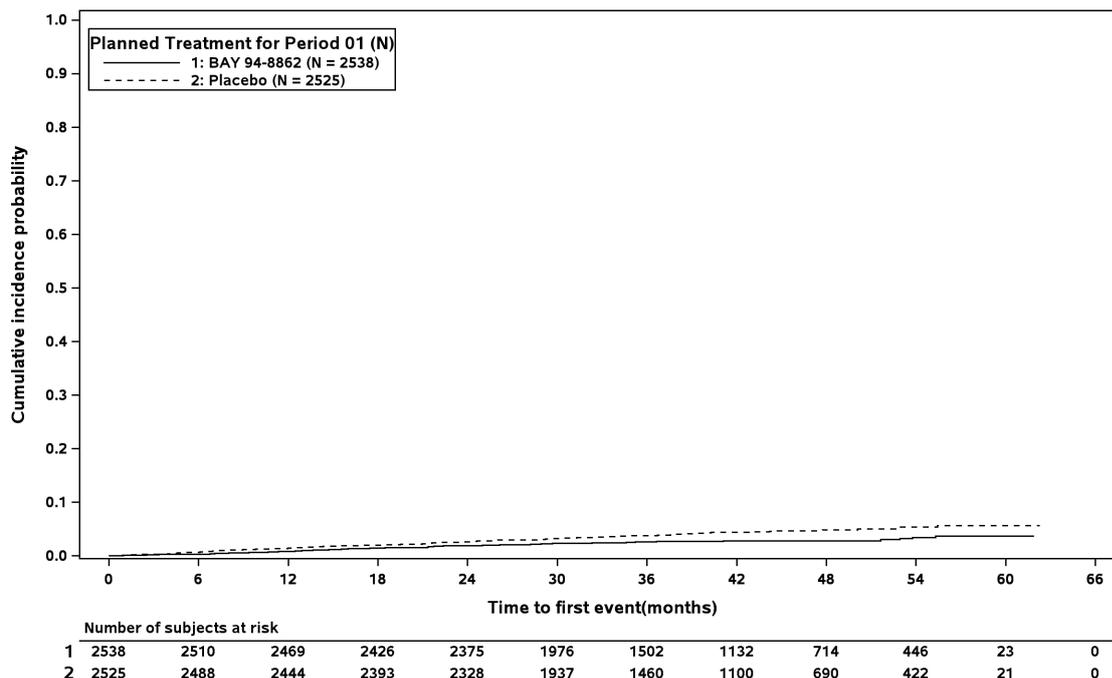
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum kombinierten kardiovaskulären Endpunkt vor ($p=0,5018$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,91 [0,78; 1,06]; $p=0,2381$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-I).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3.2 Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von schwere HF-bedingte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	<p>Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung oder bis zum HF-bedingten Tod.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines nicht HF-bedingten Ereignisses verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^b. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)
FIGARO-DKD	<p>Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung oder bis zum HF-bedingten Tod.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines nicht HF-bedingten Ereignisses verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^c. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)
<p>a: Definitionen und Kriterien zur Identifikation der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>b: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfallen die Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere HF-bedingte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

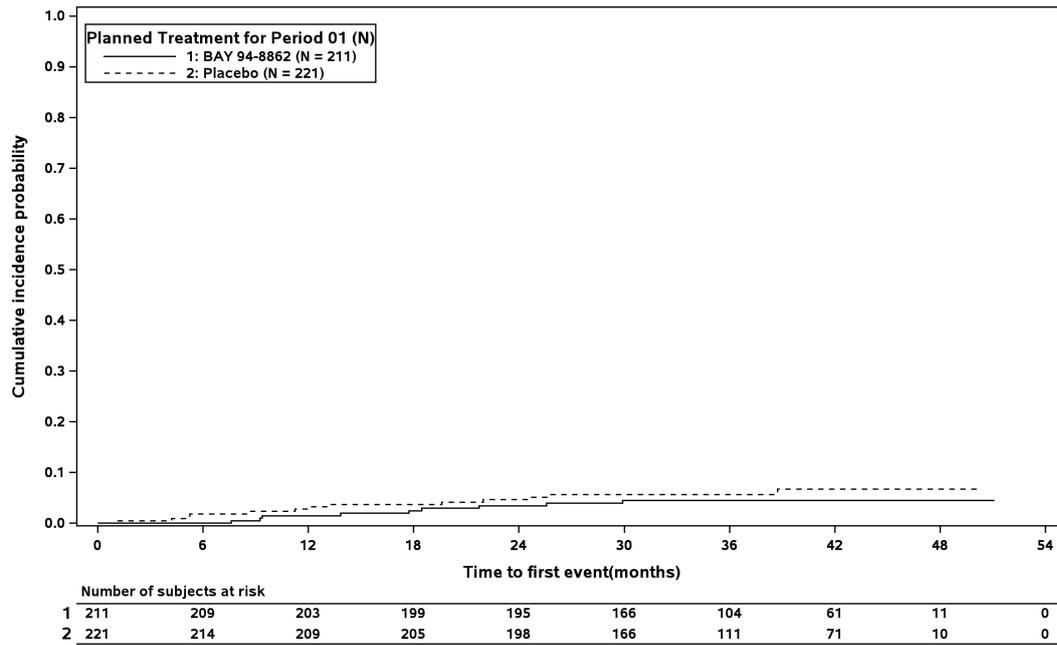
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse jeweils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

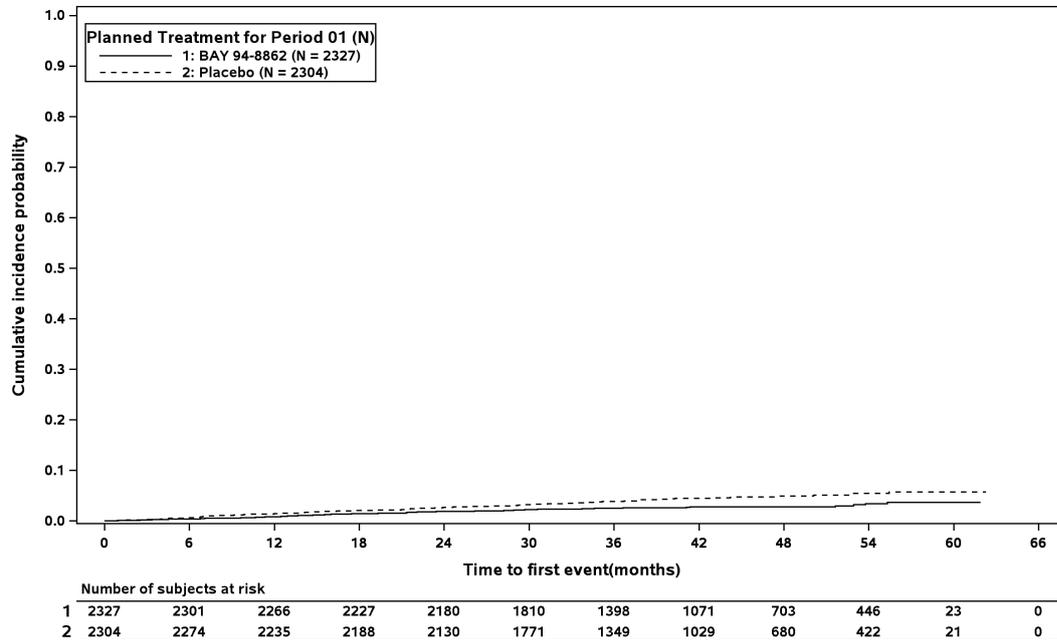
Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse							
FIDELIO-DKD	211	9 (4,3)	NE [NE; NE]	221	13 (5,9)	NE [NE; NE]	0,72 [0,31; 1,68]; 0,4423
FIGARO-DKD	2.327	62 (2,7)	NE [NE; NE]	2.304	97 (4,2)	NE [NE; NE]	0,63 [0,46; 0,87]; 0,0044
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							



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

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurven für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurven für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für schwere HF-bedingte Ereignisse (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests^b							
FIDELIO-DKD	211	9 (4,3)	NE [NE; NE]	221	13 (5,9)	NE [NE; NE]	0,71 [0,30; 1,66]; 0,4273
FIGARO-DKD	2.327	62 (2,7)	NE [NE; NE]	2.304	97 (4,2)	NE [NE; NE]	0,63 [0,46; 0,86]; 0,0036
Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)^c							
FIDELIO-DKD	211	8 (3,8)	NE [NE; NE]	221	8 (3,6)	NE [NE; NE]	1,00 [0,37; 2,66]; 0,9952
FIGARO-DKD	2.327	48 (2,1)	NE [NE; NE]	2.304	78 (3,4)	NE [NE; NE]	0,61 [0,43; 0,87]; 0,0064
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt trat bei 4,3% der Patienten im Interventionsarm und 5,9% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein schweres HF-bedingtes Ereignis auf. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,72 [0,31; 1,68]; $p=0,4423$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt trat bei 2,7% der Patienten im Interventionsarm und 4,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein schweres HF-bedingtes Ereignis auf. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,46; 0,87]; $p=0,0044$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p<0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

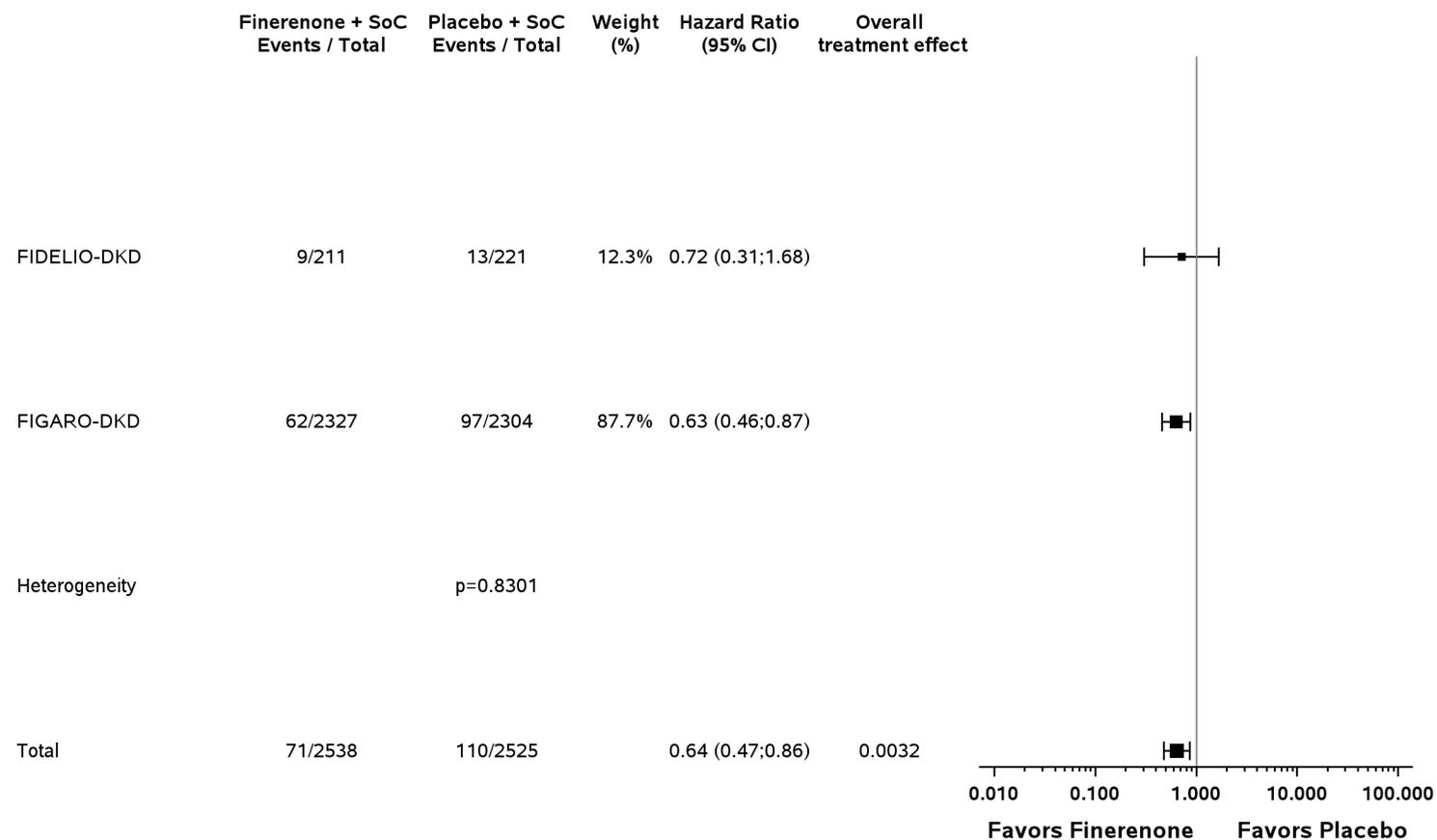
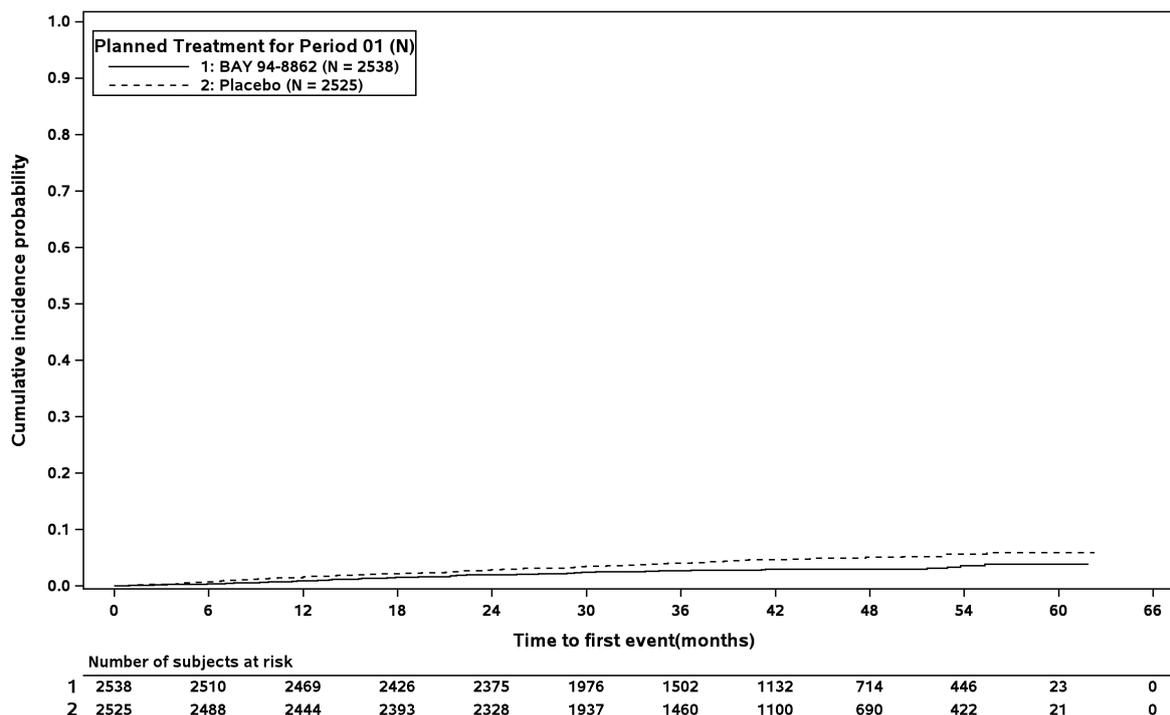


Abbildung 56: IPD-Meta-Analyse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse vor ($p=0,8301$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,47; 0,86]; $p=0,0032$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-I).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3.3 Myokardinfarkt – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Myokardinfarkt

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	Der Endpunkt Myokardinfarkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht tödlichen oder bis zum tödlichen Myokardinfarkt. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet ^a . Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.

Studie	Operationalisierung
	<p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines anderen Ereignisses als einem Myokardinfarkt verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft^b. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)
FIGARO-DKD	<p>Der Endpunkt Myokardinfarkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht tödlichen oder bis zum tödlichen Myokardinfarkt.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines anderen Ereignisses als einem Myokardinfarkt verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^c. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)
<p>a: Definitionen und Kriterien zur Identifikation der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>b: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfallen die Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Myokardinfarkt wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

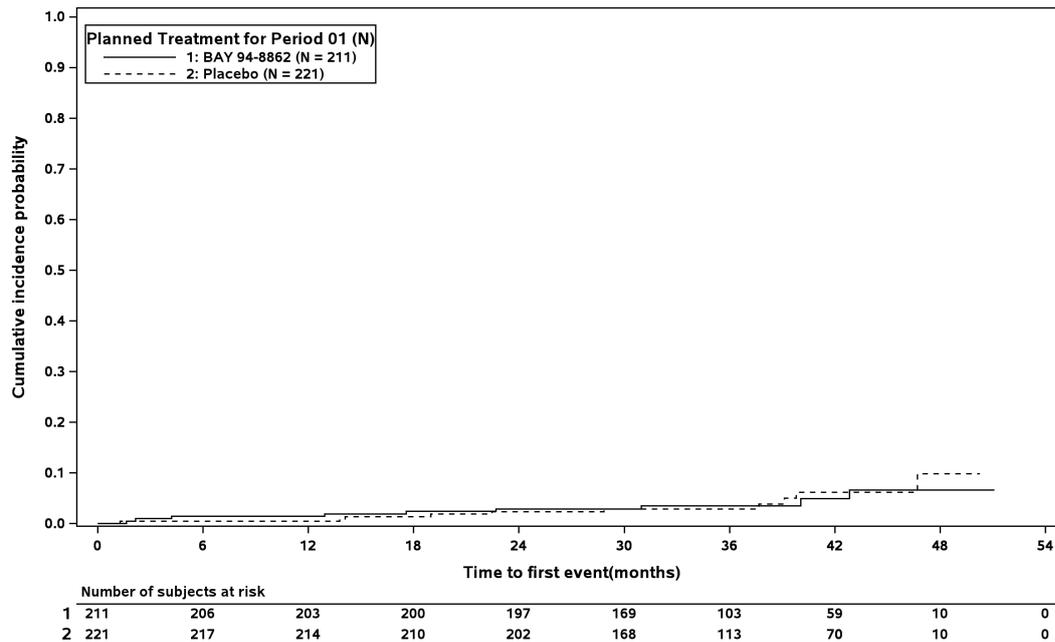
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Myokardinfarkt jeweils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

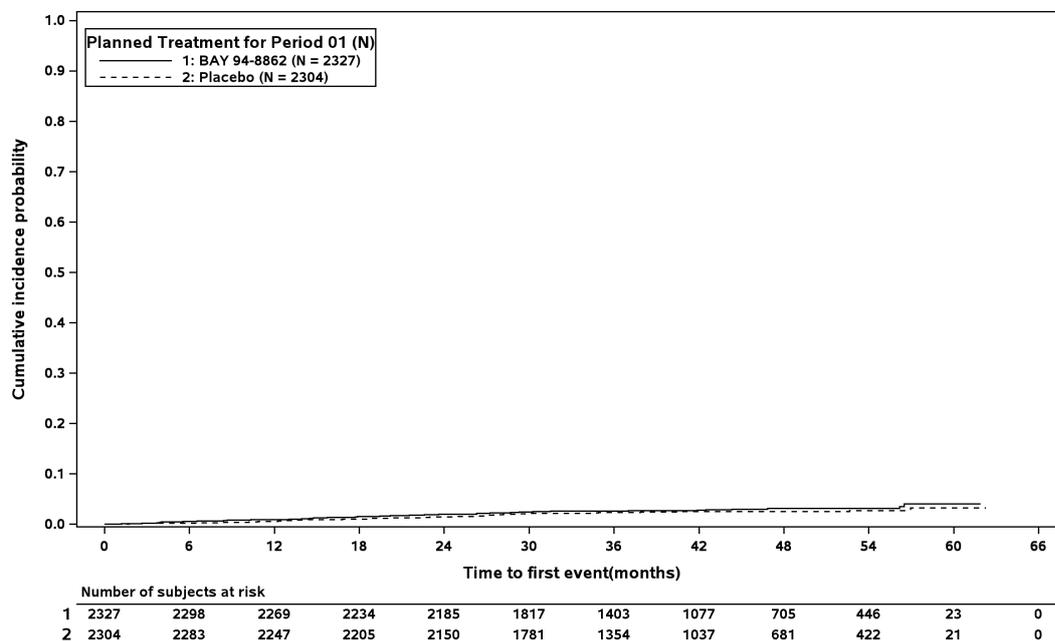
Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Myokardinfarkt							
FIDELIO-DKD	211	9 (4,3)	NE [NE; NE]	221	10 (4,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,38; 2,33]; 0,8999
FIGARO-DKD	2.327	65 (2,8)	NE [NE; NE]	2.304	53 (2,3)	NE [NE; NE]	1,21 [0,84; 1,74]; 0,3050
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							



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

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Myokardinfarkt (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests^b							
FIDELIO-DKD	211	9 (4,3)	NE [NE; NE]	221	10 (4,5)	NE [NE; NE]	0,95 [0,39; 2,34]; 0,9140
FIGARO-DKD	2.327	65 (2,8)	NE [NE; NE]	2.304	53 (2,3)	NE [NE; NE]	1,21 [0,84; 1,74]; 0,3078
Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)^c							
FIDELIO-DKD	211	7 (3,3)	NE [NE; NE]	221	9 (4,1)	NE [NE; NE]	0,78 [0,29; 2,10]; 0,6255
FIGARO-DKD	2.327	55 (2,4)	NE [NE; NE]	2.304	44 (1,9)	NE [NE; NE]	1,21 [0,82; 1,81]; 0,3383
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt erlitten 4,3% der Patienten im Interventionsarm und 4,5% der Patienten im Kontrollarm mindestens einen Myokardinfarkt. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,94 [0,38; 2,33]; p=0,8999). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt erlitten 2,8% der Patienten im Interventionsarm und 2,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens einen Myokardinfarkt. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,21 [0,84; 1,74]; p=0,3050). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p < 0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

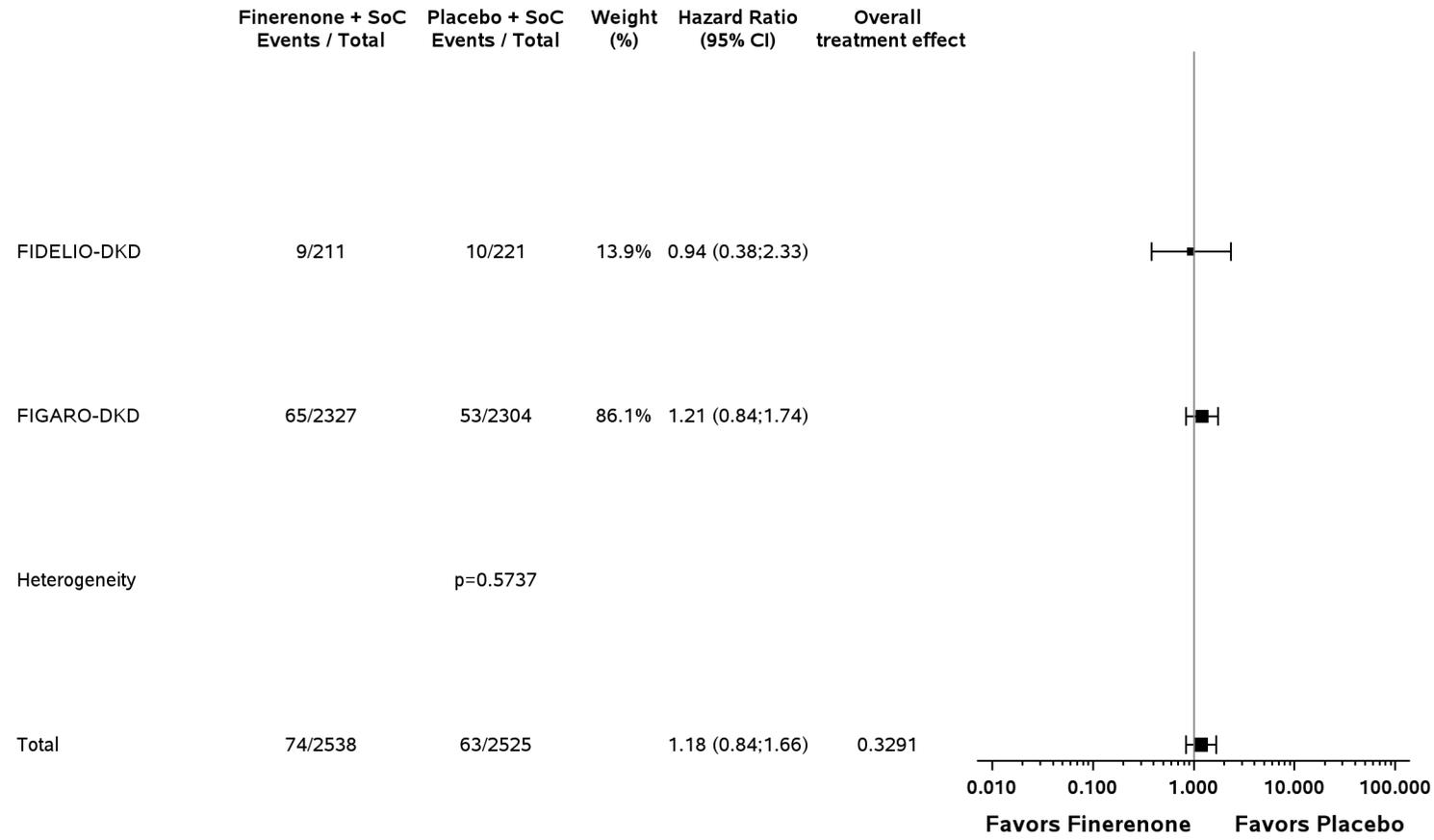
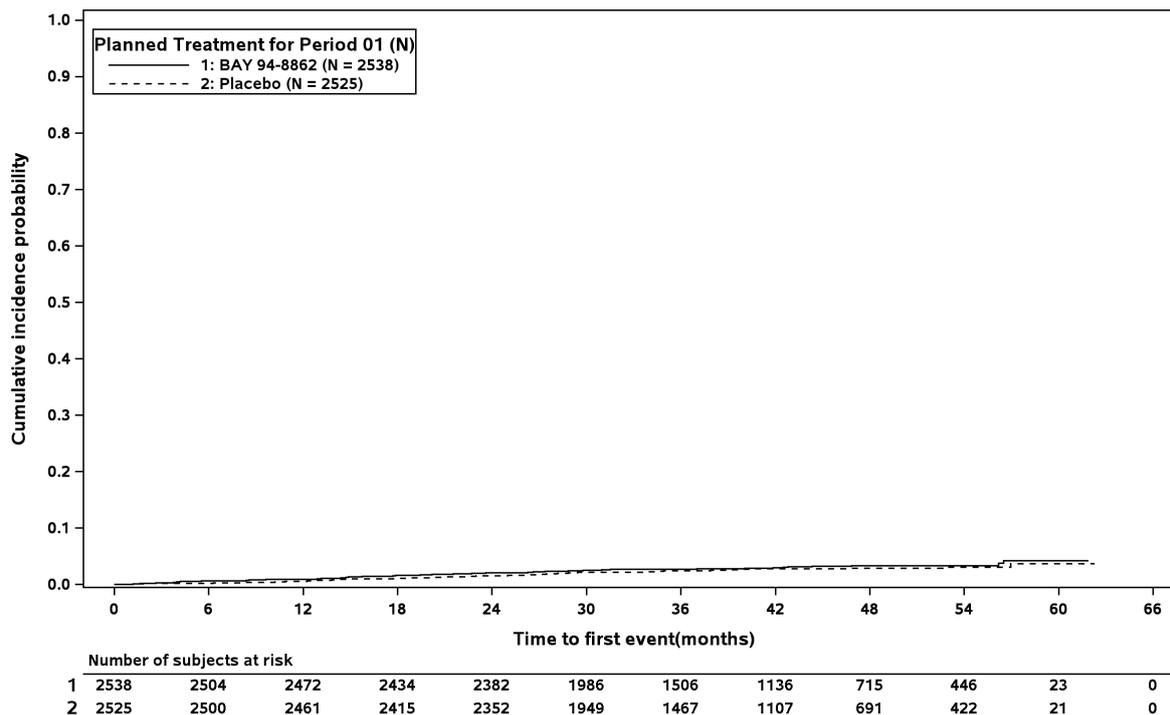


Abbildung 60: IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt Myokardinfarkt vor ($p=0,5737$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,18 [0,84; 1,66]; $p=0,3291$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-I).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3.4 Schlaganfall – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	Der Endpunkt Schlaganfall ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht tödlichen Schlaganfall oder bis zum tödlichen Schlaganfall. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.

Studie	Operationalisierung
	<p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines anderen Ereignisses als einem Schlaganfall verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^b. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)
FIGARO-DKD	<p>Der Endpunkt Schlaganfall ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht tödlichen Schlaganfall oder bis zum tödlichen Schlaganfall.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war und die aufgrund eines anderen Ereignisses als einem Schlaganfall verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^c. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)
<p>a: Definitionen und Kriterien zur Identifikation der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>b: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfallen die Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Schlaganfall wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

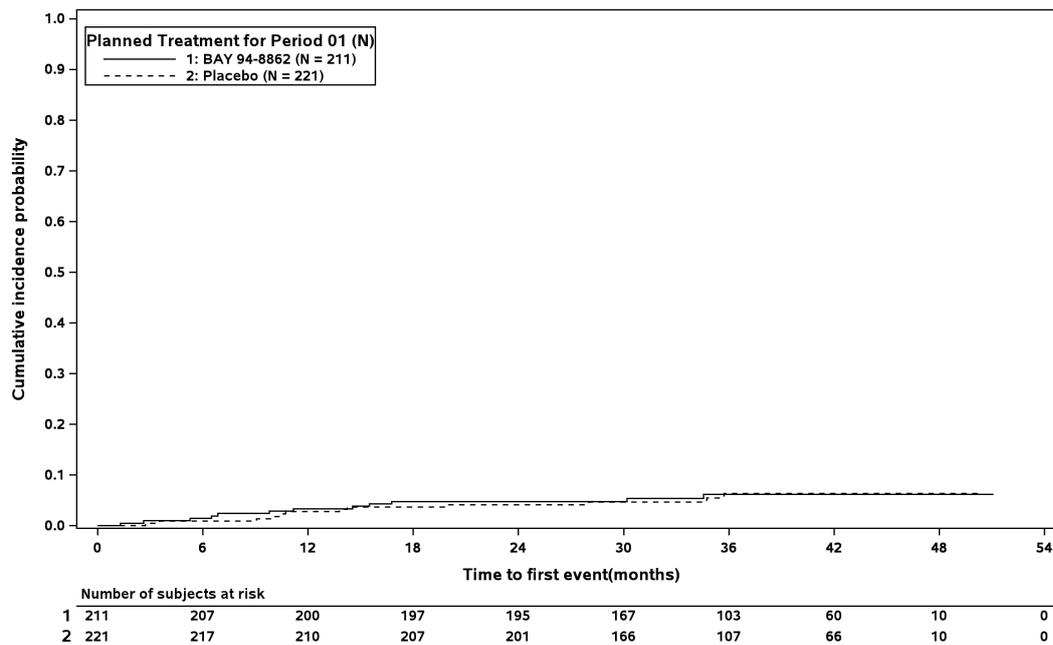
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaganfall jeweils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

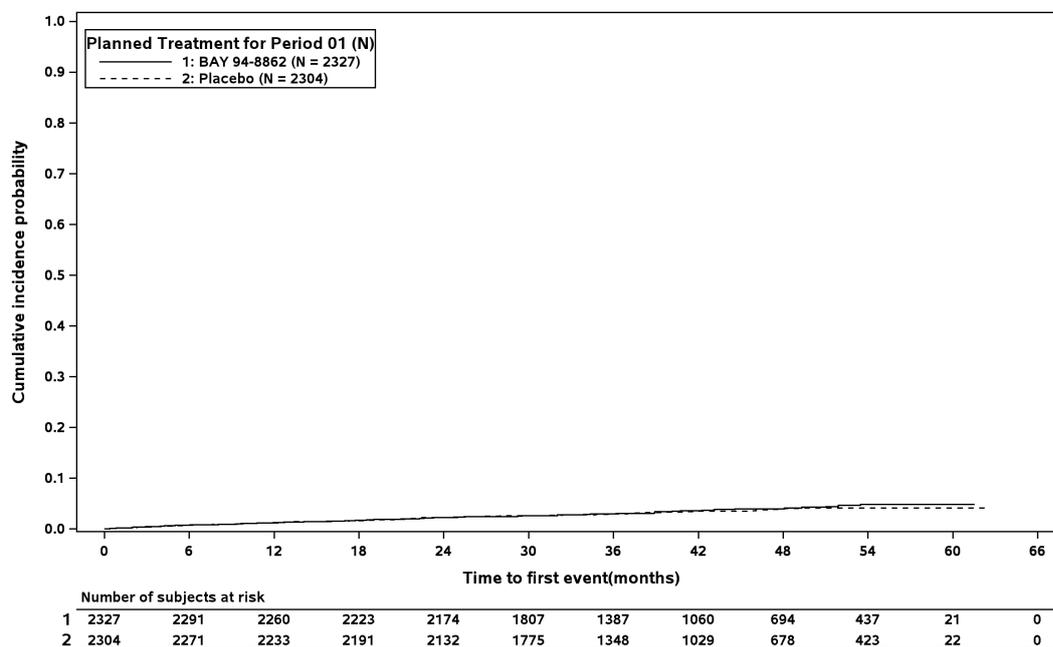
Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Schlaganfall							
FIDELIO-DKD	211	12 (5,7)	NE [NE; NE]	221	12 (5,4)	NE [NE; NE]	1,06 [0,47; 2,35]; 0,8952
FIGARO-DKD	2.327	81 (3,5)	NE [NE; NE]	2.304	75 (3,3)	NE [NE; NE]	1,06 [0,78; 1,45]; 0,7068
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							



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

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Schlaganfall (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests^b							
FIDELIO-DKD	211	12 (5,7)	NE [NE; NE]	221	12 (5,4)	NE [NE; NE]	1,04 [0,47; 2,31]; 0,9269
FIGARO-DKD	2.327	81 (3,5)	NE [NE; NE]	2.304	75 (3,3)	NE [NE; NE]	1,06 [0,78; 1,45]; 0,7089
Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)^c							
FIDELIO-DKD	211	11 (5,2)	NE [NE; NE]	221	10 (4,5)	NE [NE; NE]	1,12 [0,47; 2,63]; 0,8026
FIGARO-DKD	2.327	64 (2,8)	NE [NE; NE]	2.304	63 (2,7)	NE [NE; NE]	1,03 [0,72; 1,45]; 0,8881
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt erlitten 5,7% der Patienten im Interventionsarm und 5,4% der Patienten im Kontrollarm mindestens einen Schlaganfall. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,06 [0,47; 2,35]; $p=0,8952$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt erlitten 3,5% der Patienten im Interventionsarm und 3,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens einen Schlaganfall. Die mediane Ereigniszeit wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,06 [0,78; 1,45]; $p=0,7068$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p<0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

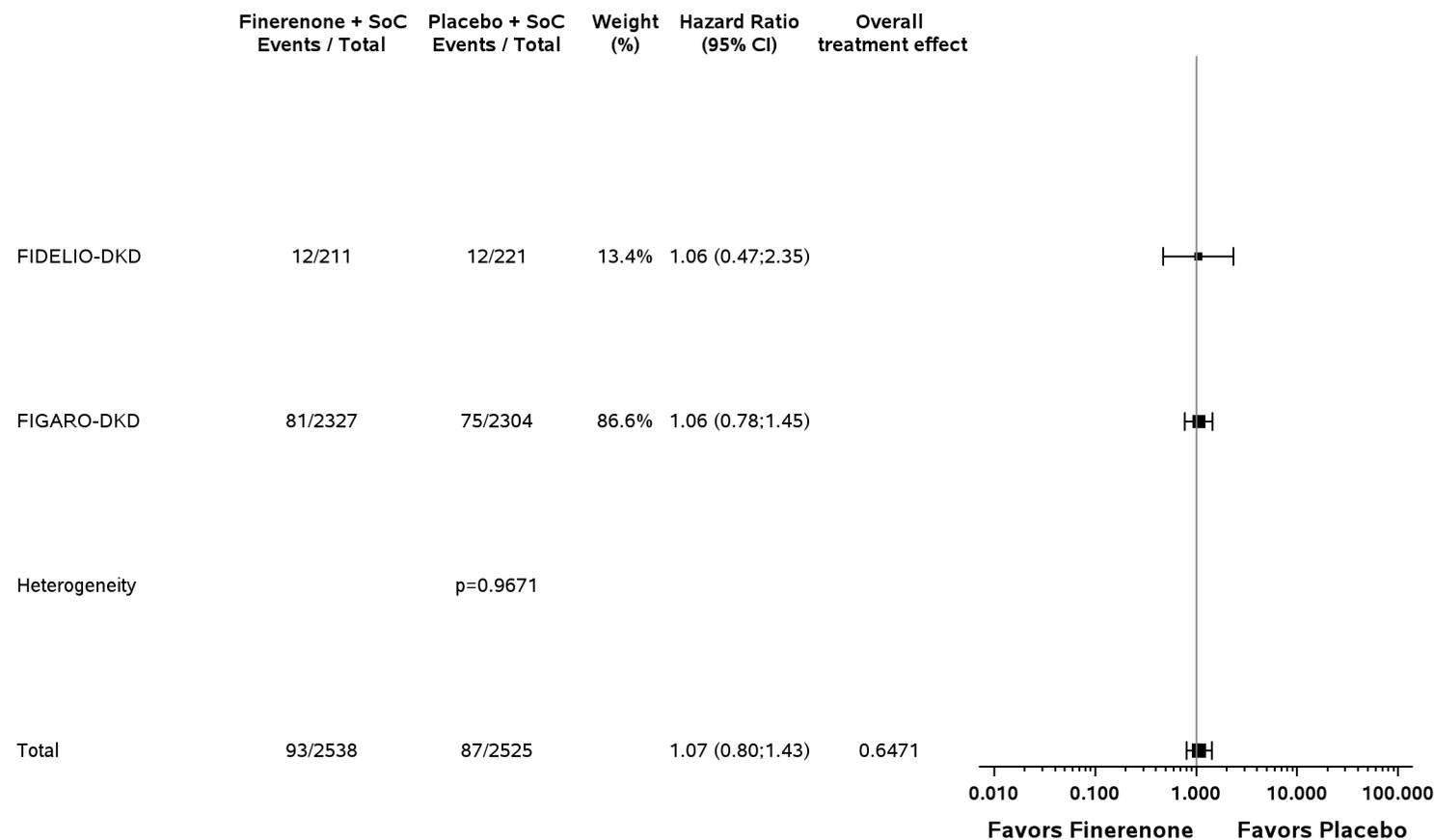
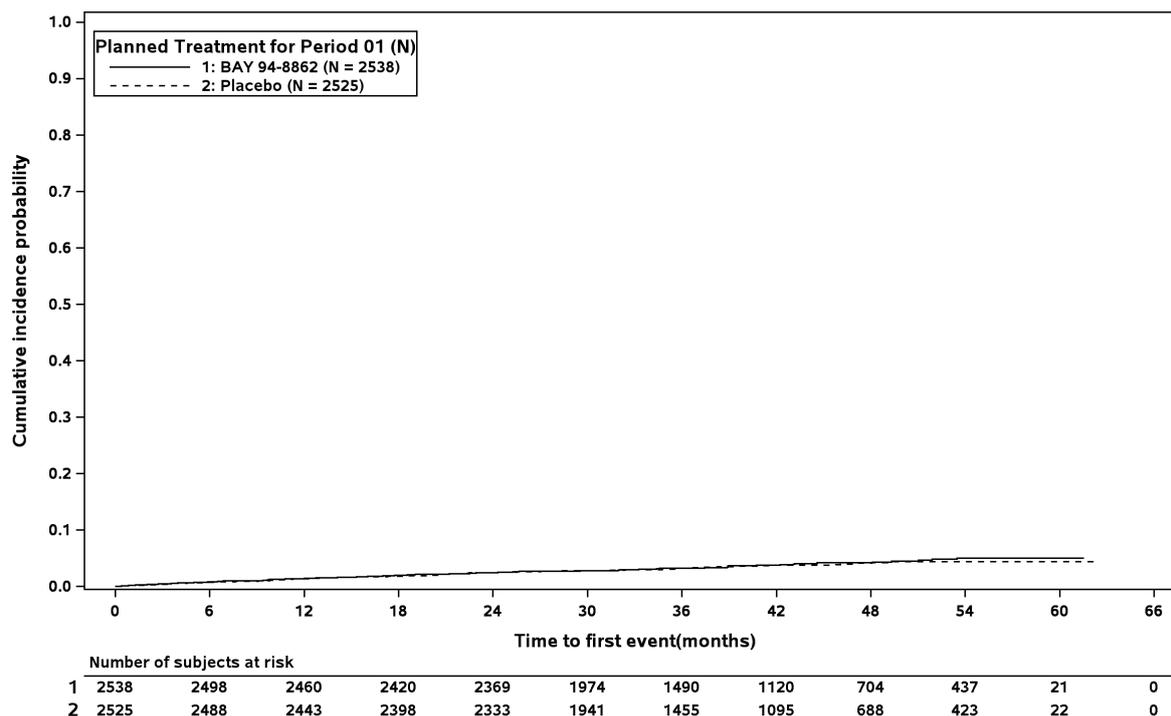


Abbildung 64: IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt Schlaganfall vor ($p=0,9671$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,07 [0,80; 1,43]; $p=0,6471$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-I).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Gesamthospitalisierung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
FIGARO-DKD	Der Endpunkt Gesamthospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet ^a . Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.

Studie	Operationalisierung
	<p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (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>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^b. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse in der Auswertung (On-Treatment-Analyse) • Verwendung eines Andersen-Gill-Modells mit robuster Schätzung der SE zur Berücksichtigung wiederkehrender Ereignisse
FIDELIO-DKD	<p>Der Endpunkt Gesamthospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet^a.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (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>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt^c. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests • Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse in der Auswertung (On-Treatment-Analyse) • Verwendung eines Andersen-Gill-Modells mit robuster Schätzung der SE zur Berücksichtigung wiederkehrender Ereignisse
<p>a: Definitionen und Kriterien zur Identifikation der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>b: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfallen die Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4B relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktoren eGFR zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamthospitalisierung jeweils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Gesamthospitalisierung							
FIDELIO-DKD	211	87 (41,2)	47,43 [NE; NE]	221	94 (42,5)	45,83 [NE; NE]	0,94 [0,70; 1,26]; 0,6623
FIGARO-DKD	2.327	903 (38,8)	NE [NE; NE]	2.304	918 (39,8)	57,10 [NE; NE]	0,97 [0,88; 1,06]; 0,5056
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

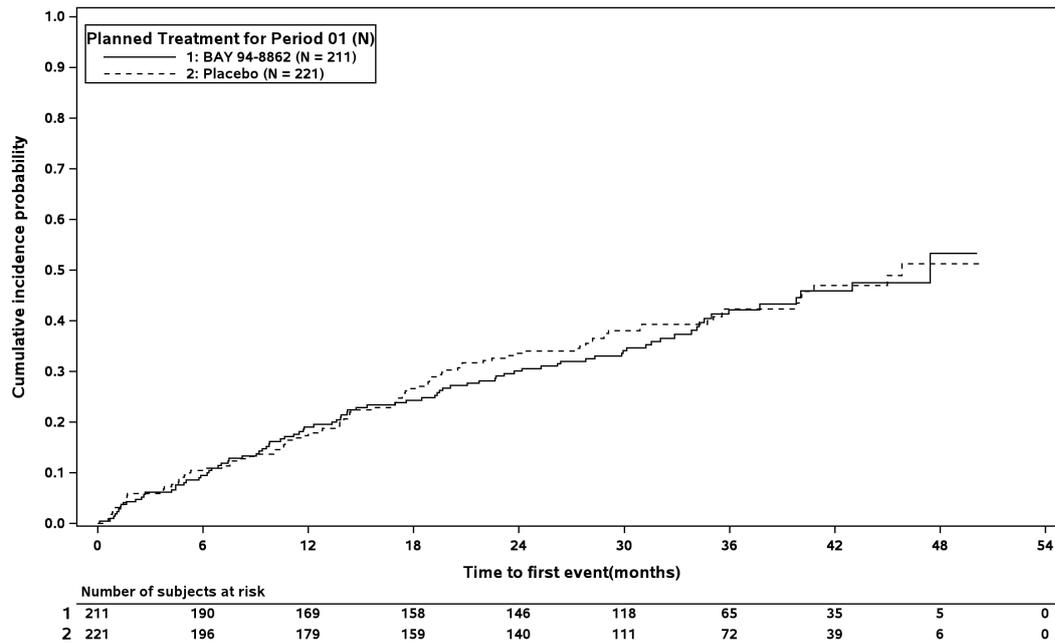


Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

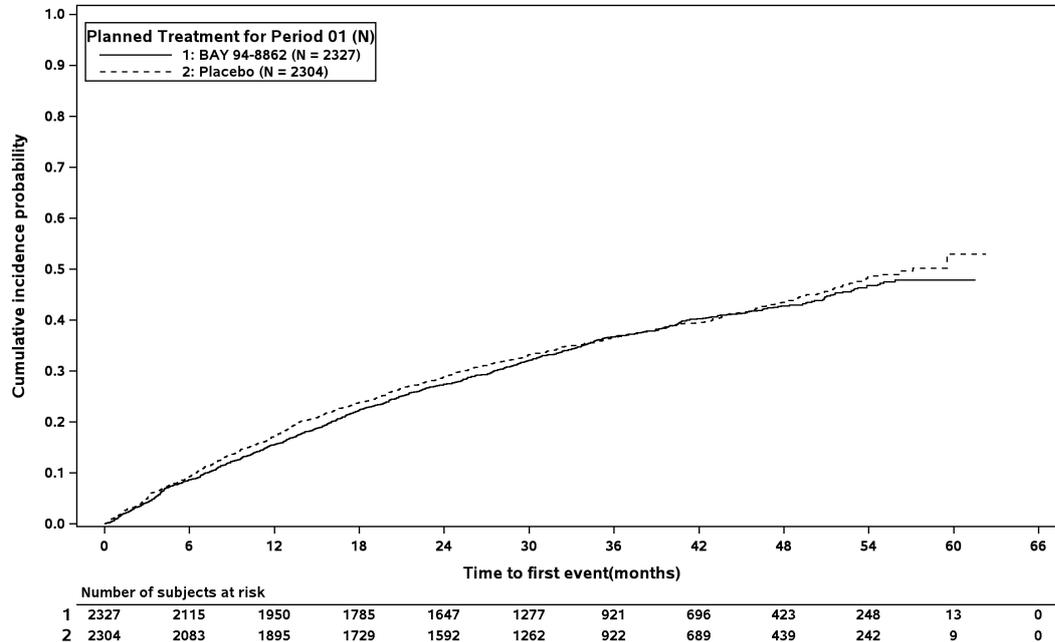


Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung (Sensitivitätsanalysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC			Placebo + SoC			Intervention vs. Kontrolle HR [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	N	n (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	
Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests^b							
FIDELIO-DKD	211	87 (41,2)	47,43 [NE; NE]	221	94 (42,5)	45,83 [NE; NE]	0,95 [0,71; 1,28]; 0,7533
FIGARO-DKD	2.327	903 (38,8)	NE [NE; NE]	2.304	918 (39,8)	57,10 [NE; NE]	0,96 [0,88; 1,06]; 0,4157
Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)^c							
FIDELIO-DKD	211	82 (38,9)	47,43 [NE; NE]	221	89 (40,3)	45,00 [NE; NE]	0,92 [0,68; 1,24]; 0,5624
FIGARO-DKD	2.327	833 (35,8)	NE [NE; NE]	2.304	852 (37,0)	59,53 [NE; NE]	0,97 [0,88; 1,07]; 0,5576
Verwendung eines Andersen-Gill-Modells mit robuster Schätzung der SE zur Berücksichtigung wiederkehrender Ereignisse^d							
FIDELIO-DKD	211	-	-	221	-	-	1,01 [0,73; 1,39]; 0,9567
FIGARO-DKD	2.327	-	-	2.304	-	-	0,66 [0,44 ; 1,02]; 0,0587

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus nicht stratifiziertem Log-Rank-Test

c: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell unter Verwendung der Efron-Methode, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Region sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung und UACR zum Zeitpunkt des Screenings

d: IRR, zugehöriges 95%-KI und p-Wert berechnet mittels Andersen-Gill-Modell; bei mehreren Ereignissen an einem Tag, geht nur ein Ereignis in die Analyse ein
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt mussten 41,2% der Patienten im Interventionsarm und 42,5% der Patienten im Kontrollarm im Verlauf der Studie mindestens einmal hospitalisiert werden. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung betrug 47,43 Monate im Interventionsarm und 45,83 Monate im Kontrollarm. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,94 [0,70; 1,26]; $p=0,6623$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt mussten 38,8% der Patienten im Interventionsarm und 39,8% der Patienten im Kontrollarm im Verlauf der Studie mindestens einmal hospitalisiert werden. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung wurde im Interventionsarm nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug die mediane Ereigniszeit 57,10 Monate. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,97 [0,90; 1,04]; $p=0,3558$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p<0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

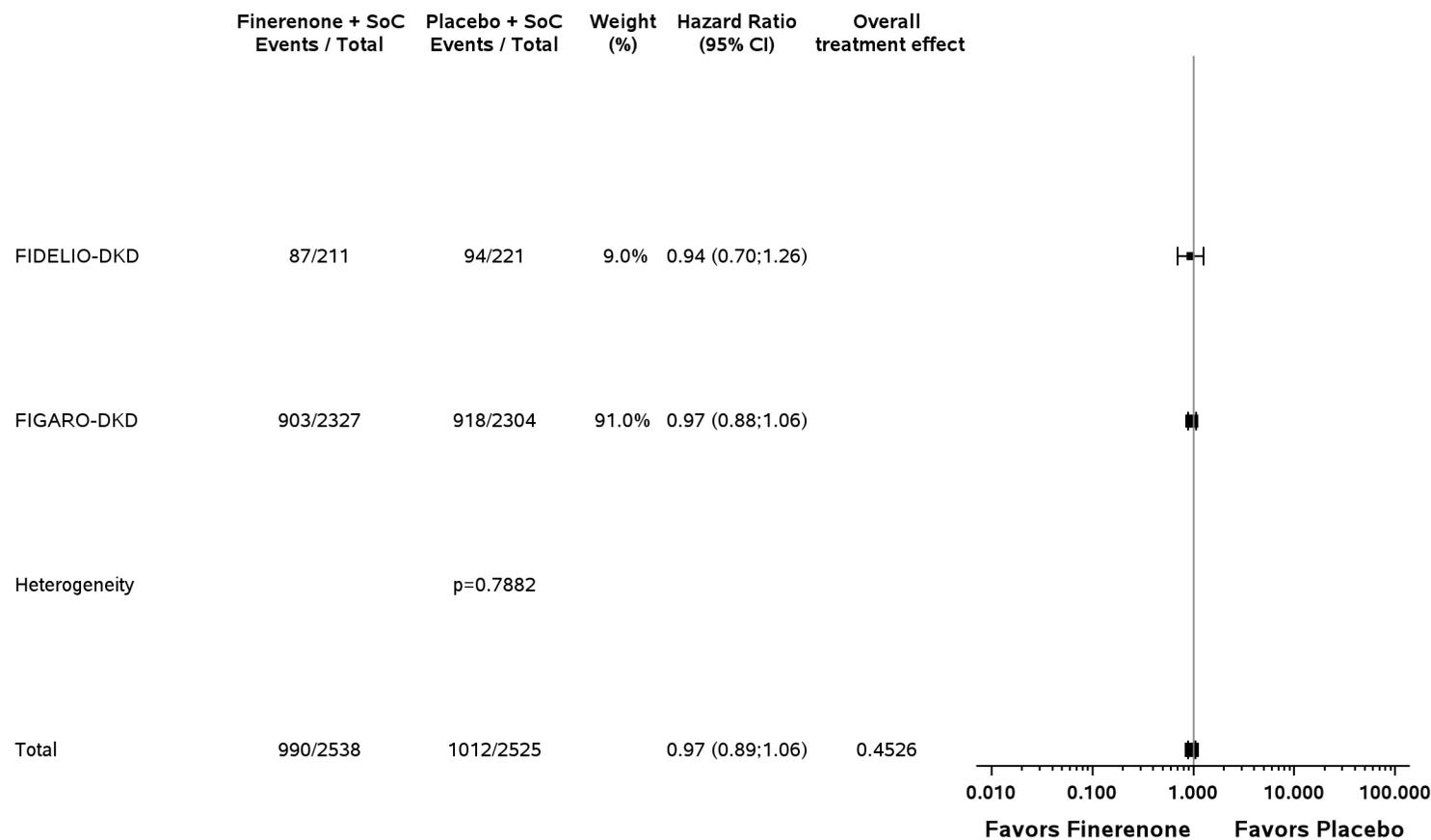
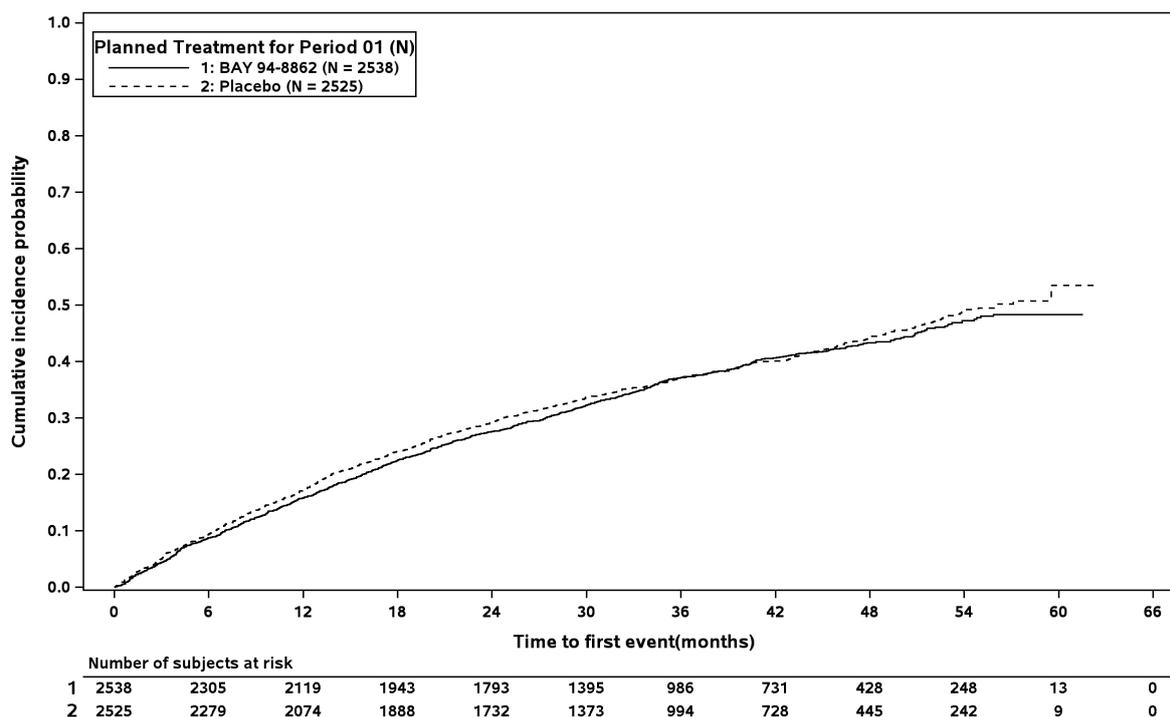


Abbildung 68: IPD-Meta-Analyse für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt Gesamthospitalisierung vor ($p=0,7882$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,89; 1,06]; $p=0,4526$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-I).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	Die EQ-5D VAS, eine von 0 bis 100 reichende, vertikale Skala, ist ein generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Höhere Werte auf der EQ-5D VAS entsprechen einem besseren Gesundheitszustand. Die Erhebung erfolgte zu Baseline, anschließend zu den jährlichen Visiten (Monat 12, Monat 24, Monat 36, etc.) sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. EoS ^a .

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Endpunkt EQ-5D VAS ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 15% der Skalenspannweite gegenüber Baseline während des Erhebungszeitraums. Die Responseschwelle entspricht damit 15 Punkten.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine binäre Analyse auf Basis des FAS.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, zugehörigem 95%-KI und p-Wert, berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, dargestellt und überprüft. Zudem werden OR und zugehöriges 95%-KI aus einem logistischen Regressionsmodell sowie RD und zugehöriges 95%-KI aus einem linear-binomialen Regressionsmodell berichtet.</p> <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline der EQ-5D VAS über die Erhebungsdauer hinweg mittels MMRM-Analyse • Berechnung der Rücklaufquote der EQ-5D VAS, bezogen auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten sowie bezogen auf die Anzahl der Patienten für die eine Erhebung der EQ-5D VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte • Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms^b
FIGARO-DKD	<p>Die EQ-5D VAS, eine von 0 bis 100 reichende, vertikale Skala, ist ein generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Höhere Werte auf der EQ-5D VAS entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>Die Erhebung erfolgte zu Baseline, anschließend zu den jährlichen Visiten (Monat 12, Monat 24, Monat 36, etc.) sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. EoS^a.</p> <p>Der Endpunkt EQ-5D VAS ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 15% der Skalenspannweite gegenüber Baseline während des Erhebungszeitraums. Die Responseschwelle entspricht damit 15 Punkten.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine binäre Analyse auf Basis des FAS.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, zugehörigem 95%-KI und p-Wert, berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, dargestellt und überprüft. Zudem werden OR und zugehöriges 95%-KI aus einem logistischen Regressionsmodell sowie RD und zugehöriges 95%-KI aus einem linear-binomialen Regressionsmodell berichtet.</p> <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline der EQ-5D VAS über die Erhebungsdauer hinweg mittels MMRM-Analyse • Berechnung der Rücklaufquote der EQ-5D VAS, bezogen auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten sowie bezogen auf die Anzahl der Patienten für die eine Erhebung der EQ-5D VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte • Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms^b
<p>a: Letzter Erhebungszeitpunkt bei vorzeitigem Behandlungsabbruch war die Visite zum Ende der Behandlung, andernfalls die Visite zum EoS.</p> <p>b: Eine tabellarische Darstellung der Werte im Studienverlauf ist ergänzend in Anhang 4-I abgelegt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS jeweils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	67 (31,8)	221	82 (37,1)	0,86 [0,66; 1,12]; 0,2540	0,79 [0,53; 1,17]	-0,06 [-0,14; 0,03]
FIGARO-DKD	2.327	707 (30,4)	2.304	704 (30,6)	0,99 [0,91; 1,08]; 0,8903	0,99 [0,88; 1,12]	0,00 [-0,03; 0,03]
Verbesserung um ≥15 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	50 (23,7)	221	44 (19,9)	1,20 [0,84; 1,72]; 0,3119	1,26 [0,80; 2,00]	0,04 [-0,04; 0,12]
FIGARO-DKD	2.327	607 (26,1)	2.304	584 (25,3)	1,03 [0,93; 1,13]; 0,6017	1,04 [0,91; 1,18]	0,01 [-0,02; 0,03]
<p>a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	MW (SD) zu Baseline ^a / LS-Mean [95%-KI] ^b Veränderung gegenüber Baseline	N	MW (SD) zu Baseline ^a / LS-Mean [95%-KI] ^b Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean [95%-KI] Differenz; p-Wert
Veränderung der EQ-5D VAS					
FIDELIO-DKD	207	74,6 (16,2)	221	75,0 (16,5)	-
	194	0,12 [-2,22; 2,45]	205	0,04 [-2,10; 2,19]	0,07 [-2,28; 2,43]; 0,9516
FIGARO-DKD	2.302	73,1 (16,9)	2.260	74,4 (16,5)	-
	2.151	0,43 [-0,26; 1,12]	2.133	0,41 [-0,30; 1,12]	0,02 [-0,72; 0,77]; 0,9555

a: Arithmetischer MW mit arithmetischer SD
b: Berechnet mittels MMRM; das Modell umfasst die Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich die Kovariaten UACR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable) und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Rücklauf der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC		Placebo + SoC	
		Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Rücklauf der EQ-5D VAS					
FIDELIO-DKD	Baseline	207/211 (98,1)	207/211 (98,1)	221/221 (100,0)	221/221 (100,0)
	Monat 12	193/211 (91,5)	193/199 (97,0)	205/221 (92,8)	205/211 (97,2)
	Monat 24	187/211 (88,6)	187/194 (96,4)	191/221 (86,4)	191/201 (95,0)
	Monat 36	90/211 (42,7)	90/95 (94,7)	91/221 (41,2)	91/101 (90,1)
	Monat 48	6/211 (2,8)	6/6 (100,0)	8/221 (3,6)	8/8 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	8/211 (3,8)	8/12 (66,7)	12/221 (5,4)	12/14 (85,7)
	EoS	167/211 (79,1)	167/187 (89,3)	174/221 (78,7)	174/199 (87,4)
FIGARO-DKD	Baseline	2.302/2.327 (98,9)	2.302/2.327 (98,9)	2.260/2.304 (98,1)	2.260/2.304 (98,1)
	Monat 12	2.139/2.327 (91,9)	2.139/2.242 (95,4)	2.132/2.304 (92,5)	2.132/2.218 (96,1)
	Monat 24	1.934/2.327 (83,1)	1.934/2.134 (90,6)	1.894/2.304 (82,2)	1.894/2.107 (89,9)
	Monat 36	1.172/2.327 (50,4)	1.172/1.334 (87,9)	1.161/2.304 (50,4)	1.161/1.306 (88,9)
	Monat 48	525/2.327 (22,6)	525/651 (80,6)	518/2.304 (22,5)	518/637 (81,3)
	Monat 60	8/2.327 (0,3)	8/9 (88,9)	6/2.304 (0,3)	6/6 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	72/2.327 (3,1)	72/83 (86,7)	83/2.304 (3,6)	83/98 (84,7)
	EoS	1.834/2.327 (78,8)	1.834/2.059 (89,1)	1.785/2.304 (77,5)	1.785/2.031 (87,9)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

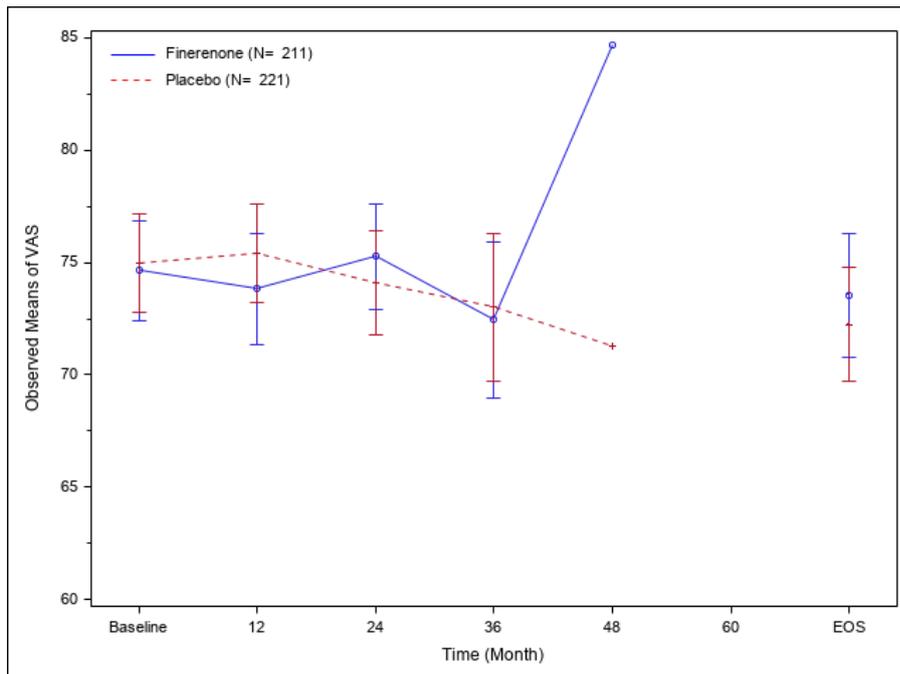


Abbildung 70: Werte (MW [95%-KI]) der EQ-5D VAS im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

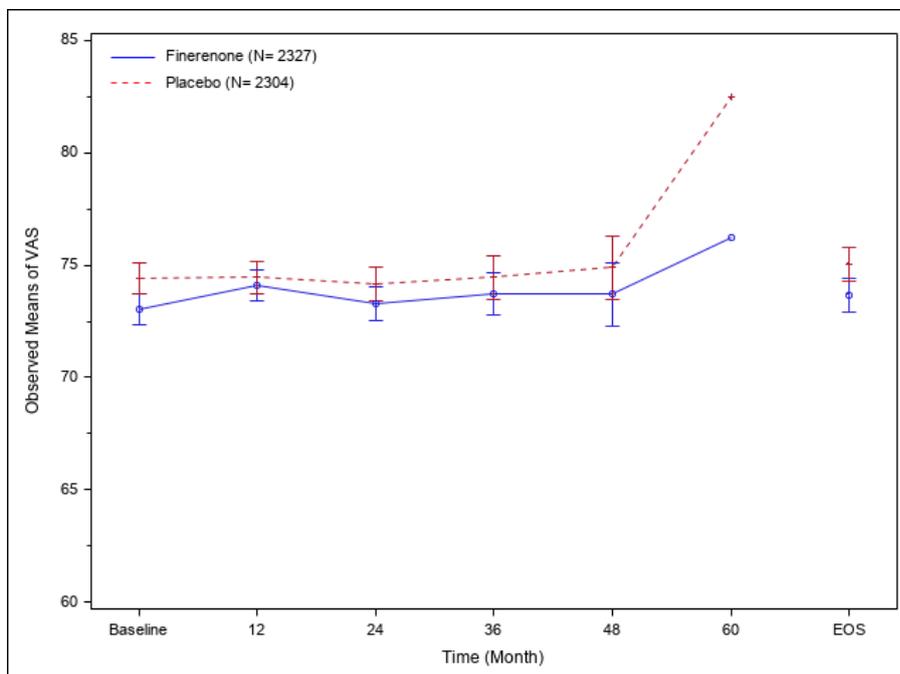


Abbildung 71: Werte (MW [95%-KI]) der EQ-5D VAS im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt berichteten 31,8% der Patienten im Interventionsarm und 37,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D VAS. Mindestens eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte berichteten 23,7% der Patienten im Interventionsarm und 19,9% der Patienten im Kontrollarm. Zwischen den Behandlungen besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auch die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS bezogen auf die Anzahl der Patienten, für die eine Erhebung der EQ-5D VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte, lag während des gesamten Erhebungszeitraums in beiden Studienarmen in der Regel über 90,0%. Auch zu EoS konnte in beiden Studienarmen ein Rücklauf von über 85,0% erreicht werden.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt berichteten 30,4% der Patienten im Interventionsarm und 30,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D VAS. Mindestens eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte berichteten 26,1% der Patienten im Interventionsarm und 25,3% der Patienten im Kontrollarm. Zwischen den Behandlungen besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auch die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS bezogen auf die Anzahl der Patienten, für die eine Erhebung der EQ-5D VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte, lag während des gesamten Erhebungszeitraums in beiden Studienarmen stets über 80,0%. Auch zu EoS konnte in beiden Studienarmen ein Rücklauf von über 85,0% erreicht werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest

bedeutsame statistische Heterogenität ($p < 0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine binäre Analyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Den Vorgaben der Modulvorlage entsprechend wurden RR und OR berechnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse der Auswertung anhand des OR in Anhang 4-I abgelegt.

Auch für die ergänzende Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline der EQ-5D VAS wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Das Modell umfasst die Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, UACR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable), Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit. Die Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien wurde unter Verwendung von Cochran's Q-Statistik mit inverser Varianzmethode mittels Heterogenitätstest geprüft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

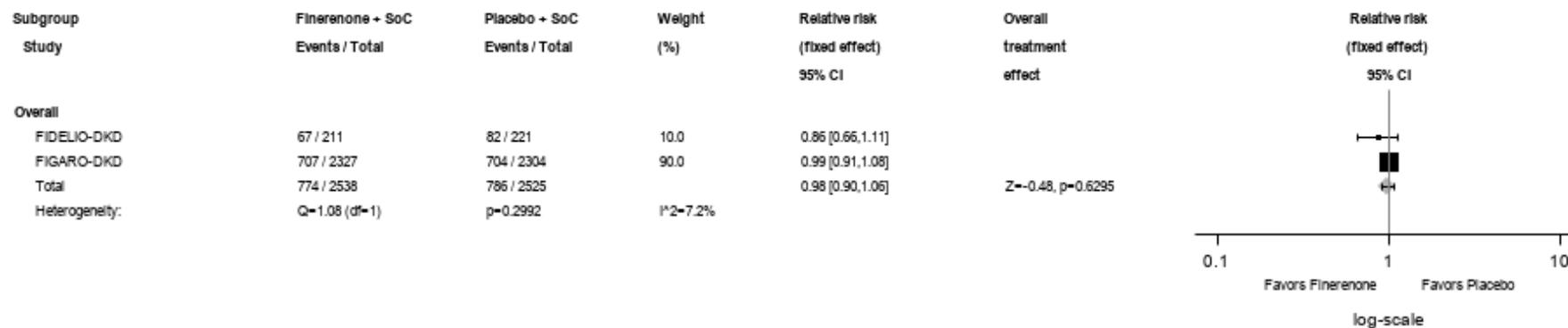


Abbildung 72: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

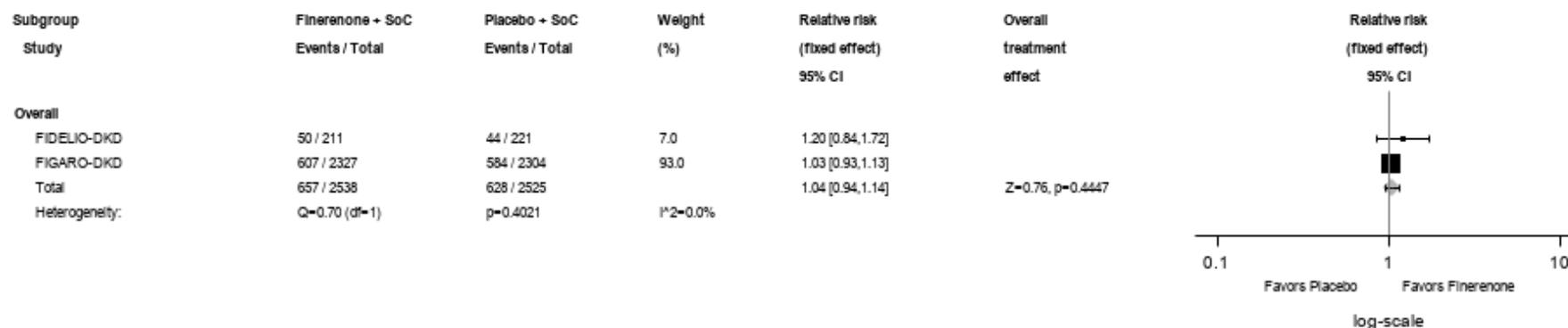


Abbildung 73: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

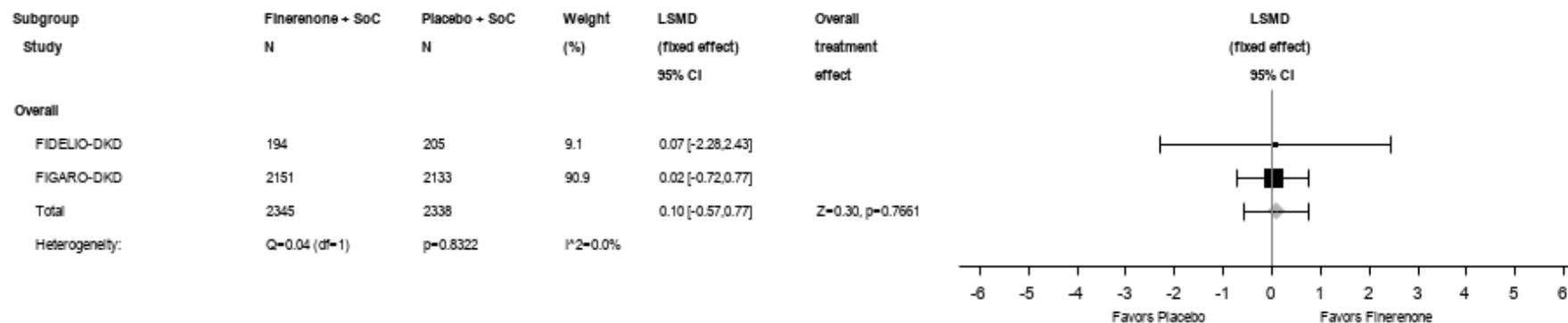


Abbildung 74: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt weder für die Verschlechterung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D VAS ($p=0,2992$) noch die Verbesserung um ≥ 15 Punkte ($p=0,4021$) bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt EQ-5D VAS vor. Die IPD-Meta-Analyse zeigt sowohl hinsichtlich der Verschlechterung (RR [95%-KI]: 0,98 [0,90; 1,06]; $p=0,6295$) als auch der Verbesserung (RR [95%-KI]: 1,04 [0,94; 1,14]; $p=0,4447$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (LS-Mean [95%-KI]: 0,10 [-0,57; 0,77]; $p=0,7661$); dies bei nicht bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ($p=0,8322$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 KDQoL-36 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von KDQoL-36

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	<p>Der KDQoL-36 (Version 1.0)^a ist ein spezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Nierenerkrankungen und/oder Dialysebedarf. Insgesamt setzt sich der KDQoL-36 aus 36 Fragen zusammen und wird in die folgenden Domänen gruppiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCS mit einer Skalenspannweite von 13 bis 69 Punkte • MCS mit einer Skalenspannweite von 10 bis 70 Punkte • Krankheitslast der Nierenerkrankung mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte • Symptome und Probleme der Nierenerkrankung mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte • Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte <p>Höhere Werte in den fünf Domänen des KDQoL-36 entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Die Erhebung erfolgte zu Baseline, anschließend zu den jährlichen Visiten (Monat 12, Monat 24, Monat 36, etc.) sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. EoS^b.</p> <p>Der Endpunkt KDQoL-36 ist je Domäne operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 15% der Skalenspannweite gegenüber Baseline während des Erhebungszeitraums. Die Responseschwelle entspricht damit 8 Punkten für den PCS, 9 Punkten für den MCS und 15 Punkten für die drei weiteren Domänen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine binäre Analyse auf Basis des FAS.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, zugehörigem 95%-KI und p-Wert, berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, dargestellt und überprüft. Zudem werden OR und zugehöriges 95%-KI aus einem logistischen Regressionsmodell sowie RD und zugehöriges 95%-KI aus einem linear-binomialen Regressionsmodell berichtet.</p> <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline für jede Domäne des KDQoL-36 über die Erhebungsdauer hinweg mittels MMRM-Analyse • Berechnung der Rücklaufquote für jede Domäne des KDQoL-36, bezogen auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten sowie bezogen auf die Anzahl der Patienten für die eine Erhebung der jeweiligen Domäne des KDQoL-36 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte • Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms^e
FIGARO-DKD	<p>Der KDQoL-36 (Version 1.0)^a ist ein spezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Nierenerkrankungen und/oder Dialysebedarf. Insgesamt setzt sich der KDQoL-36 aus 36 Fragen zusammen und wird in die folgenden Domänen gruppiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCS mit einer Skalenspannweite von 13 bis 69 Punkte • MCS mit einer Skalenspannweite von 10 bis 70 Punkte • Krankheitslast der Nierenerkrankung mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte • Symptome und Probleme der Nierenerkrankung mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte • Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte <p>Höhere Werte in den fünf Domänen des KDQoL-36 entsprechen einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Die Erhebung erfolgte zu Baseline, anschließend zu den jährlichen Visiten (Monat 12, Monat 24, Monat 36, etc.) sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. EoS^b.</p> <p>Der Endpunkt KDQoL-36 ist je Domäne operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 15% der Skalenspannweite gegenüber Baseline während des Erhebungszeitraums. Die Responseschwelle entspricht damit 8 Punkten für den PCS, 9 Punkten für den MCS und 15 Punkten für die drei weiteren Domänen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine binäre Analyse auf Basis des FAS.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, zugehörigem 95%-KI und p-Wert, berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, dargestellt und überprüft. Zudem werden OR und zugehöriges 95%-KI aus einem logistischen Regressionsmodell sowie RD und zugehöriges 95%-KI aus einem linear-binomialen Regressionsmodell berichtet.</p> <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline für jede Domäne des KDQoL-36 über die Erhebungsdauer hinweg mittels MMRM-Analyse • Berechnung der Rücklaufquote für jede Domäne des KDQoL-36, bezogen auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten sowie bezogen auf die Anzahl der Patienten für die eine Erhebung der jeweiligen Domäne des KDQoL-36 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte • Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms^e

Studie	Operationalisierung
	<p>a: Teil des KDQoL-36 Version 1.0 ist der generische Fragebogen SF-12 Version 1.0 sowie drei krankheitsspezifische Domänen des KDQoL-SF Version 1.3 (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>b: Letzter Erhebungszeitpunkt bei vorzeitigem Behandlungsabbruch war die Visite zum Ende der Behandlung, anderenfalls die Visite zum EoS.</p> <p>c: Eine tabellarische Darstellung der Werte im Studienverlauf ist ergänzend in Anhang 4-I abgelegt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KDQoL-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt KDQoL-36 wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt KDQoL-36 jeweils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für KDQoL-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
Domäne PCS							
Verschlechterung um ≥ 8 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	68 (32,2)	221	82 (37,1)	0,86 [0,66; 1,11]; 0,2418	0,80 [0,54; 1,20]	-0,05 [-0,14; 0,04]
FIGARO-DKD	2.327	786 (33,8)	2.304	753 (32,7)	1,03 [0,95; 1,12]; 0,4381	1,05 [0,93; 1,19]	0,01 [-0,02; 0,04]
Verbesserung um ≥ 8 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	54 (25,6)	221	39 (17,6)	1,50 [1,05; 2,14]; 0,0257	1,64 [1,02; 2,64]	0,06 [-0,02; 0,15]
FIGARO-DKD	2.327	560 (24,1)	2.304	513 (22,3)	1,08 [0,97; 1,20]; 0,1596	1,11 [0,96; 1,27]	0,02 [-0,01; 0,04]
Domäne MCS							
Verschlechterung um ≥ 9 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	64 (30,3)	221	79 (35,7)	0,84 [0,64; 1,09]; 0,1911	0,78 [0,52; 1,17]	-0,05 [-0,14; 0,04]
FIGARO-DKD	2.327	758 (32,6)	2.304	782 (33,9)	0,96 [0,88; 1,04]; 0,3004	0,94 [0,83; 1,06]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Verbesserung um ≥ 9 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	54 (25,6)	221	34 (15,4)	1,68 [1,14; 2,46]; 0,0082	1,91 [1,18; 3,09]	0,10 [0,02; 0,17]
FIGARO-DKD	2.327	510 (21,9)	2.304	488 (21,2)	1,04 [0,93; 1,16]; 0,5074	1,05 [0,91; 1,20]	0,01 [-0,02; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung							
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	69 (32,7)	221	91 (41,2)	0,80 [0,62; 1,02]; 0,0737	0,70 [0,47; 1,03]	-0,09 [-0,18; 0,01]
FIGARO-DKD	2.327	861 (37,0)	2.304	861 (37,4)	0,99 [0,92; 1,07]; 0,7643	0,98 [0,87; 1,11]	0,00 [-0,03; 0,02]
Verbesserung um ≥ 15 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	68 (32,2)	221	66 (29,9)	1,11 [0,84; 1,46]; 0,4618	1,11 [0,74; 1,68]	0,01 [-0,07; 0,10]
FIGARO-DKD	2.327	698 (30,0)	2.304	693 (30,1)	1,00 [0,91; 1,09]; 0,9427	1,00 [0,88; 1,13]	0,00 [-0,03; 0,03]
Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung							
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	37 (17,5)	221	53 (24,0)	0,73 [0,50; 1,06]; 0,0967	0,67 [0,42; 1,08]	-0,06 [-0,14; 0,01]
FIGARO-DKD	2.327	479 (20,6)	2.304	449 (19,5)	1,05 [0,94; 1,18]; 0,3804	1,07 [0,93; 1,24]	0,01 [-0,01; 0,03]
Verbesserung um ≥ 15 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	31 (14,7)	221	25 (11,3)	1,34 [0,83; 2,18]; 0,2365	1,37 [0,77; 2,42]	0,02 [-0,05; 0,10]
FIGARO-DKD	2.327	346 (14,9)	2.304	285 (12,4)	1,21 [1,04; 1,39]; 0,0121	1,24 [1,05; 1,47]	0,02 [0,01; 0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben							
Verschlechterung um ≥15 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	48 (22,7)	221	61 (27,6)	0,83 [0,60; 1,14]; 0,2450	0,77 [0,49; 1,20]	-0,04 [-0,13; 0,04]
FIGARO-DKD	2.327	514 (22,1)	2.304	577 (25,0)	0,88 [0,79; 0,98]; 0,0155	0,85 [0,74; 0,97]	-0,03 [-0,05; -0,01]
Verbesserung um ≥15 Punkte							
FIDELIO-DKD	211	30 (14,2)	221	23 (10,4)	1,39 [0,84; 2,31]; 0,2016	1,43 [0,80; 2,56]	0,03 [-0,04; 0,09]
FIGARO-DKD	2.327	380 (16,3)	2.304	367 (15,9)	1,03 [0,90; 1,17]; 0,6742	1,03 [0,88; 1,21]	0,00 [-0,02; 0,03]
<p>a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b LS-Mean [95%-KI] Differenz; p-Wert
	N	MW (SD) ^a / LS-Mean [95%-KI] ^b Veränderung gegenüber Baseline	N	MW (SD) ^a / LS-Mean [95%-KI] ^b Veränderung gegenüber Baseline	
Veränderung der Domäne PCS					
FIDELIO-DKD	205	43,4 (9,9)	219	43,6 (9,9)	-
	193	-0,44 [-1,68; 0,81]	202	-2,24 [-3,59; -0,89]	1,80 [0,37; 3,24]; 0,0140 Hedges'g [95%-KI]: 0,19 [0,00; 0,39]
FIGARO-DKD	2.290	43,4 (9,8)	2.249	43,7 (9,8)	-
	2.137	-1,25 [-1,66; -0,84]	2.122	-1,24 [-1,66; -0,82]	-0,01 [-0,45; 0,43]; 0,9636
Veränderung der Domäne MCS					
FIDELIO-DKD	205	51,3 (9,4)	219	52,8 (9,3)	-
	193	-0,28 [-1,67; 1,12]	202	-1,37 [-2,72; -0,01]	1,09 [-0,36; 2,55]; 0,1405
FIGARO-DKD	2.290	50,8 (10,0)	2.249	51,0 (9,8)	-
	2.137	-0,37 [-0,81; 0,06]	2.122	-0,32 [-0,76; 0,13]	-0,06 [-0,53; 0,41]; 0,8038
Veränderung der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung					
FIDELIO-DKD	208	75,2 (25,9)	221	76,2 (25,1)	-
	194	4,24 [1,11; 7,37]	205	2,88 [-0,49; 6,24]	1,37 [-2,05; 4,78]; 0,4322
FIGARO-DKD	2.300	75,4 (26,2)	2.255	76,1 (25,1)	-
	2.148	1,47 [0,38; 2,55]	2.128	0,95 [-0,15; 2,05]	0,51 [-0,63; 1,66]; 0,3810

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	N	MW (SD) ^a / LS-Mean [95%-KI] ^b Veränderung gegenüber Baseline	N	MW (SD) ^a / LS-Mean [95%-KI] ^b Veränderung gegenüber Baseline	LS-Mean [95%-KI] Differenz; p-Wert
Veränderung der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung					
FIDELIO-DKD	208	82,6 (15,4)	221	84,5 (13,6)	-
	194	-0,19 [-1,82; 1,45]	205	-2,25 [-3,97; -0,53]	2,06 [0,24; 3,88]; 0,0266 Hedges' g [95%-KI]: 0,17 [-0,03; 0,37]
FIGARO-DKD	2.303	83,1 (15,6)	2.261	83,9 (15,0)	-
	2.151	-1,01 [-1,61; -0,42]	2.133	-1,04 [-1,63; -0,44]	0,02 [-0,61; 0,65]; 0,9440
Veränderung der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben					
FIDELIO-DKD	207	87,5 (14,5)	221	88,7 (14,3)	-
	194	0,62 [-1,11; 2,34]	205	-1,72 [-3,62; 0,18]	2,34 [0,36; 4,31]; 0,0205 Hedges' g [95%-KI]: 0,18 [-0,02; 0,38]
FIGARO-DKD	2.294	87,2 (15,9)	2.256	87,4 (15,4)	-
	2.143	0,46 [-0,18; 1,10]	2.128	-0,05 [-0,72; 0,61]	0,52 [-0,17; 1,20]; 0,1394
<p>a: Arithmetischer MW mit arithmetischer SD</p> <p>b: Berechnet mittels MMRM; das Modell umfasst die Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit sowie für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich die Kovariaten UACR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable) und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Rücklauf des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC		Placebo + SoC	
		Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Rücklauf der Domäne PCS					
FIDELIO-DKD	Baseline	205/211 (97,2)	205/211 (97,2)	219/221 (99,1)	219/221 (99,1)
	Monat 12	192/211 (91,0)	192/199 (96,5)	203/221 (91,9)	203/211 (96,2)
	Monat 24	187/211 (88,6)	187/194 (96,4)	188/221 (85,1)	188/201 (93,5)
	Monat 36	90/211 (42,7)	90/95 (94,7)	89/221 (40,3)	89/101 (88,1)
	Monat 48	6/211 (2,8)	6/6 (100,0)	8/221 (3,6)	8/8 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	8/211 (3,8)	8/12 (66,7)	12/221 (5,4)	12/14 (85,7)
	EoS	167/211 (79,1)	167/187 (89,3)	172/221 (77,8)	172/199 (86,4)
FIGARO-DKD	Baseline	2.290/2.327 (98,4)	2.290/2.327 (98,4)	2.249/2.304 (97,6)	2.249/2.304 (97,6)
	Monat 12	2.130/2.327 (91,5)	2.130/2.242 (95,0)	2.127/2.304 (92,3)	2.127/2.218 (95,9)
	Monat 24	1.925/2.327 (82,7)	1.925/2.134 (90,2)	1.885/2.304 (81,8)	1.885/2.107 (89,5)
	Monat 36	1.163/2.327 (50,0)	1.163/1.334 (87,2)	1.154/2.304 (50,1)	1.154/1.306 (88,4)
	Monat 48	521/2.327 (22,4)	521/651 (80,0)	514/2.304 (22,3)	514/637 (80,7)
	Monat 60	8/2.327 (0,3)	8/9 (88,9)	6/2.304 (0,3)	6/6 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	72/2.327 (3,1)	72/83 (86,7)	83/2.304 (3,6)	83/98 (84,7)
	EoS	1.830/2.327 (78,6)	1.830/2.059 (88,9)	1.777/2.304 (77,1)	1.777/2.031 (87,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC		Placebo + SoC	
		Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Rücklauf der Domäne MCS					
FIDELIO-DKD	Baseline	205/211 (97,2)	205/211 (97,2)	219/221 (99,1)	219/221 (99,1)
	Monat 12	192/211 (91,0)	192/199 (96,5)	203/221 (91,9)	203/211 (96,2)
	Monat 24	187/211 (88,6)	187/194 (96,4)	188/221 (85,1)	188/201 (93,5)
	Monat 36	90/211 (42,7)	90/95 (94,7)	89/221 (40,3)	89/101 (88,1)
	Monat 48	6/211 (2,8)	6/6 (100,0)	8/221 (3,6)	8/8 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	8/211 (3,8)	8/12 (66,7)	12/221 (5,4)	12/14 (85,7)
	EoS	167/211 (79,1)	167/187 (89,3)	172/221 (77,8)	172/199 (86,4)
FIGARO-DKD	Baseline	2.290/2.327 (98,4)	2.290/2.327 (98,4)	2.249/2.304 (97,6)	2.249/2.304 (97,6)
	Monat 12	2.130/2.327 (91,5)	2.130/2.242 (95,0)	2.127/2.304 (92,3)	2.127/2.218 (95,9)
	Monat 24	1.925/2.327 (82,7)	1.925/2.134 (90,2)	1.885/2.304 (81,8)	1.885/2.107(89,5)
	Monat 36	1.163/2.327 (50,0)	1.163/1.334 (87,2)	1.154/2.304 (50,1)	1.154/1.306 (88,4)
	Monat 48	521/2.327 (22,4)	521/651 (80,0)	514/2.304 (22,3)	514/637 (80,7)
	Monat 60	8/2.327 (0,3)	8/9 (88,9)	6/2.304 (0,3)	6/6 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	72/2.327 (3,1)	72/83 (86,7)	83/2.304 (3,6)	83/98 (84,7)
	EoS	1.830/2.327 (78,6)	1.830/2.059 (88,9)	1.777/2.304 (77,1)	1.777/2.031 (87,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC		Placebo + SoC	
		Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Rücklauf der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung					
FIDELIO-DKD	Baseline	208/211 (98,6)	208/211 (98,6)	221/221 (100,0)	221/221 (100,0)
	Monat 12	193/211 (91,5)	193/199 (97,0)	205/221 (92,8)	205/211 (97,2)
	Monat 24	187/211 (88,6)	187/194 (96,4)	189/221 (85,5)	189/201 (94,0)
	Monat 36	90/211 (42,7)	90/95 (94,7)	91/221 (41,2)	91/101 (90,1)
	Monat 48	6/211 (2,8)	6/6 (100,0)	8/221 (3,6)	8/8 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	7/211 (3,3)	7/12 (58,3)	12/221 (5,4)	12/14 (85,7)
	EoS	168/211 (79,6)	168/187 (89,8)	173/221 (78,3)	173/199 (86,9)
FIGARO-DKD	Baseline	2.300/2.327 (98,8)	2.300/2.327 (98,8)	2.255/2.304 (97,9)	2.255/2.304 (97,9)
	Monat 12	2.137/2.327 (91,8)	2.137/2.242 (95,3)	2.128/2.304 (92,4)	2.128/2.218 (95,9)
	Monat 24	1.931/2.327 (83,0)	1.931/2.134 (90,5)	1.892/2.304 (82,1)	1.892/2.107 (89,8)
	Monat 36	1.172/2.327 (50,4)	1.172/1.334 (87,9)	1.161/2.304 (50,4)	1.161/1.306 (88,9)
	Monat 48	525/2.327 (22,6)	525/651 (80,6)	517/2.304 (22,4)	517/637 (81,2)
	Monat 60	8/2.327 (0,3)	8/9 (88,9)	6/2.304 (0,3)	6/6 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	72/2.327 (3,1)	72/83 (86,7)	83/2.304 (3,6)	83/98 (84,7)
	EoS	1.835/2.327 (78,9)	1.835/2.059 (89,1)	1.784/2.304 (77,4)	1.784/2.031 (87,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC		Placebo + SoC	
		Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Rücklauf der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung					
FIDELIO-DKD	Baseline	208/211 (98,6)	208/211 (98,6)	221/221 (100,0)	221/221 (100,0)
	Monat 12	193/211 (91,5)	193/199 (97,0)	205/221 (92,8)	205/211 (97,2)
	Monat 24	187/211 (88,6)	187/194 (96,4)	190/221 (86,0)	190/201 (94,5)
	Monat 36	90/211 (42,7)	90/95 (94,7)	91/221 (41,2)	91/101 (90,1)
	Monat 48	6/211 (2,8)	6/6 (100,0)	8/221 (3,6)	8/8 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	7/211 (3,3)	7/12 (58,3)	12/221 (5,4)	12/14 (85,7)
	EoS	168/211 (79,6)	168/187 (89,8)	173/221 (78,3)	173/199 (86,9)
FIGARO-DKD	Baseline	2.303/2.327 (99,0)	2.303/2.327 (99,0)	2.261/2.304 (98,1)	2.261/2.304 (98,1)
	Monat 12	2.138/2.327 (91,9)	2.138/2.242 (95,4)	2.130/2.304 (92,4)	2.130/2.218 (96,0)
	Monat 24	1.934/2.327 (83,1)	1.934/2.134 (90,6)	1.895/2.304 (82,2)	1.895/2.107 (89,9)
	Monat 36	1.174/2.327 (50,5)	1.174/1.334 (88,0)	1.163/2.304 (50,5)	1.163/1.306 (89,1)
	Monat 48	524/2.327 (22,5)	524/651 (80,5)	518/2.304 (22,5)	518/637 (81,3)
	Monat 60	8/2.327 (0,3)	8/9 (88,9)	6/2.304 (0,3)	6/6 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	72/2.327 (3,1)	72/83 (86,7)	83/2.304 (3,6)	83/98 (84,7)
	EoS	1.836/2.327 (78,9)	1.836/2.059 (89,2)	1.787/2.304 (77,6)	1.787/2.031 (88,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC		Placebo + SoC	
		Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/randomisierte Patienten (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Rücklauf der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben					
FIDELIO-DKD	Baseline	207/211 (98,1)	207/211 (98,1)	221/221 (100,0)	221/221 (100,0)
	Monat 12	192/211 (91,0)	192/199 (96,5)	204/221 (92,3)	204/211 (96,7)
	Monat 24	187/211 (88,6)	187/194 (96,4)	190/221 (86,0)	190/201 (94,5)
	Monat 36	89/211 (42,2)	89/95 (93,7)	91/221 (41,2)	91/101 (90,1)
	Monat 48	6/211 (2,8)	6/6 (100,0)	8/221 (3,6)	8/8 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	8/211 (3,8)	8/12 (66,7)	12/221 (5,4)	12/14 (85,7)
	EoS	168/211 (79,6)	168/187 (89,8)	173/221 (78,3)	173/199 (86,9)
FIGARO-DKD	Baseline	2.294/2.327 (98,6)	2.294/2.327 (98,6)	2.256/2.304 (97,9)	2.256/2.304 (97,9)
	Monat 12	2.135/2.327 (91,7)	2.135/2.242 (95,2)	2.132/2.304 (92,5)	2.132/2.218 (96,1)
	Monat 24	1.933/2.327 (83,1)	1.933/2.134 (90,6)	1.890/2.304 (82,0)	1.890/2.107 (89,7)
	Monat 36	1.173/2.327 (50,4)	1.173/1.334 (87,9)	1.159/2.304 (50,3)	1.159/1.306 (88,7)
	Monat 48	525/2.327 (22,6)	525/651 (80,6)	516/2.304 (22,4)	516/637 (81,0)
	Monat 60	8/2.327 (0,3)	8/9 (88,9)	6/2.304 (0,3)	6/6 (100,0)
	Vorzeitiger Therapieabbruch	72/2.327 (3,1)	72/83 (86,7)	83/2.304 (3,6)	83/98 (84,7)
	EoS	1.834/2.327 (78,8)	1.834/2.059 (89,1)	1.781/2.304 (77,3)	1.781/2.031 (87,7)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

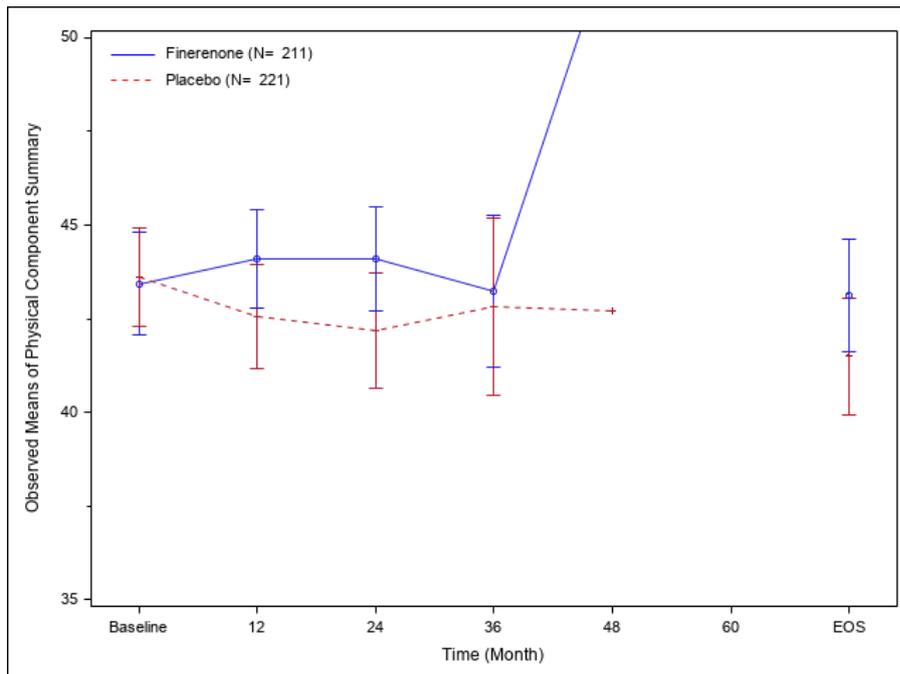


Abbildung 75: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne PCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

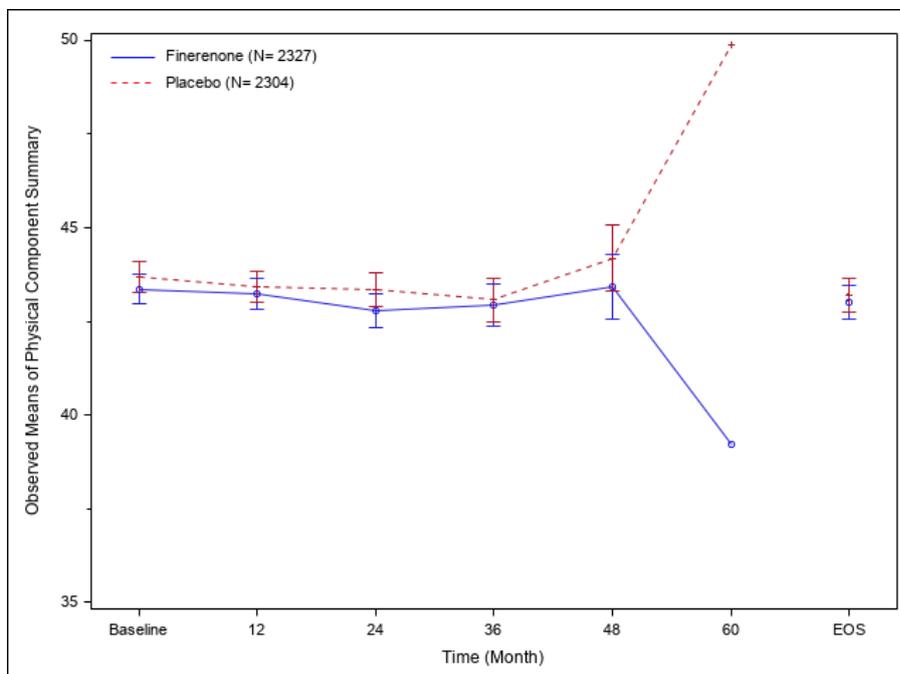


Abbildung 76: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne PCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

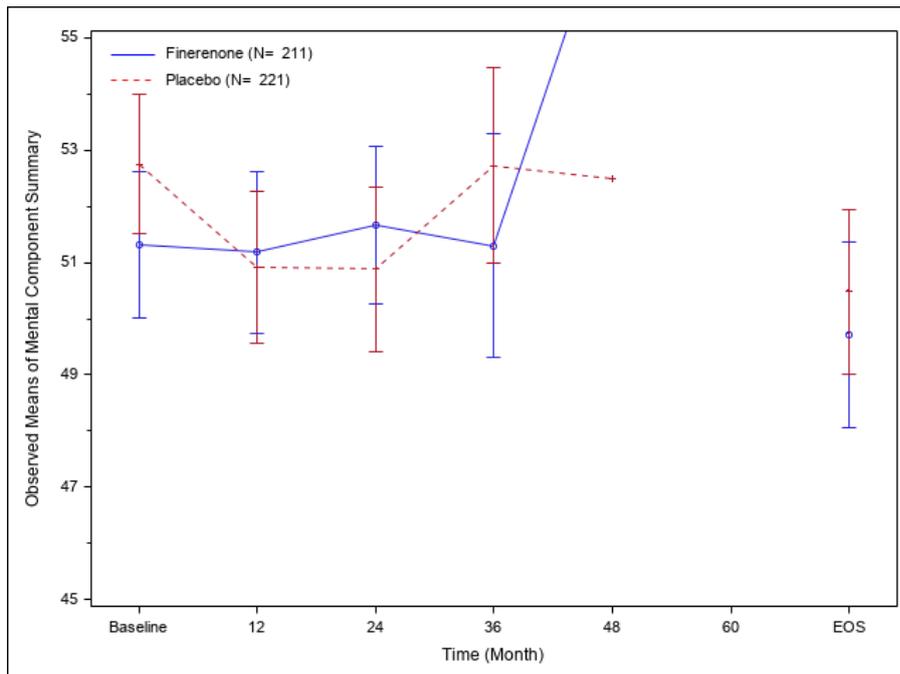


Abbildung 77: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne MCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

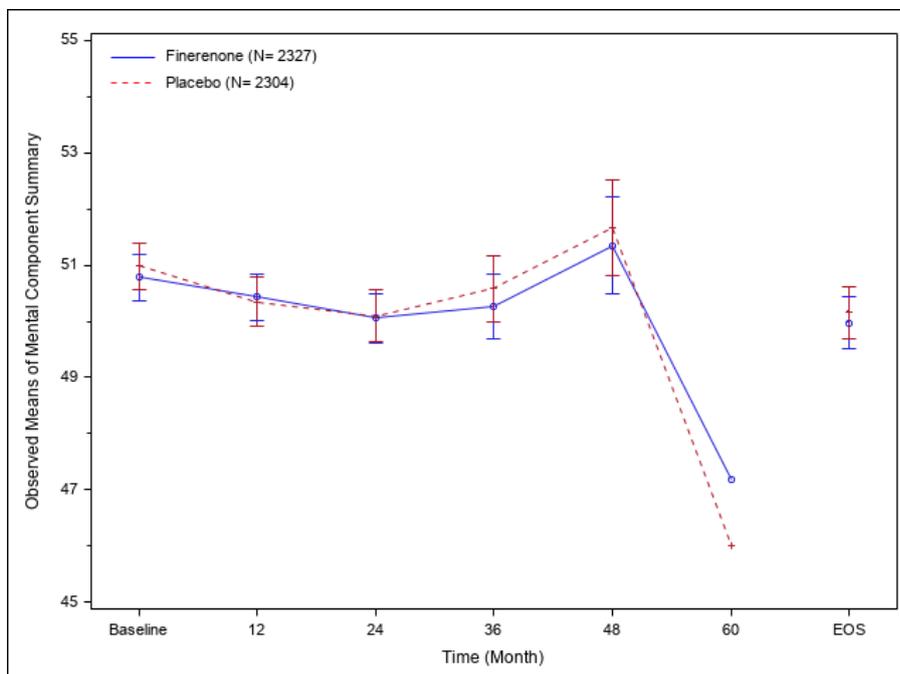


Abbildung 78: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne MCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

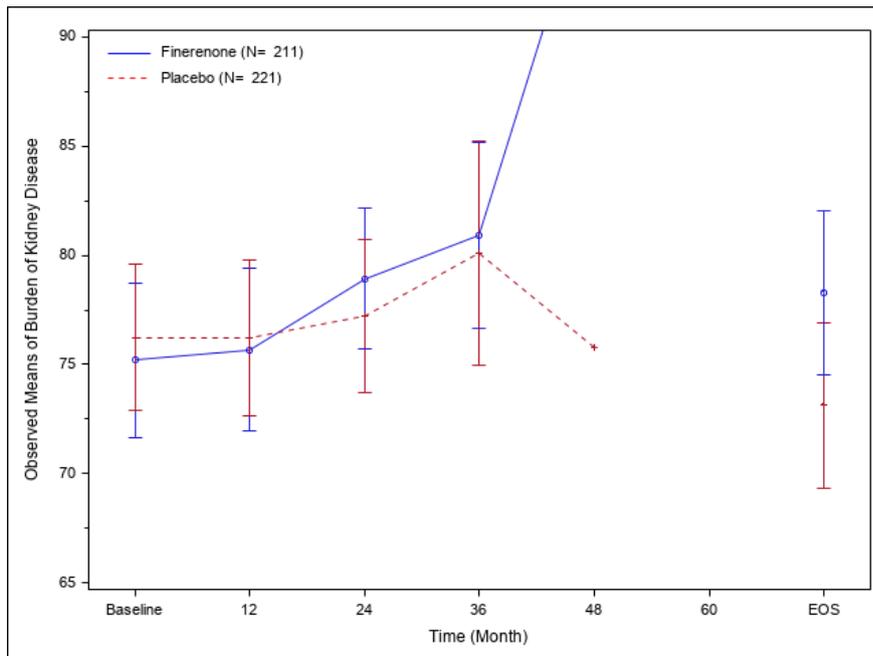


Abbildung 79: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

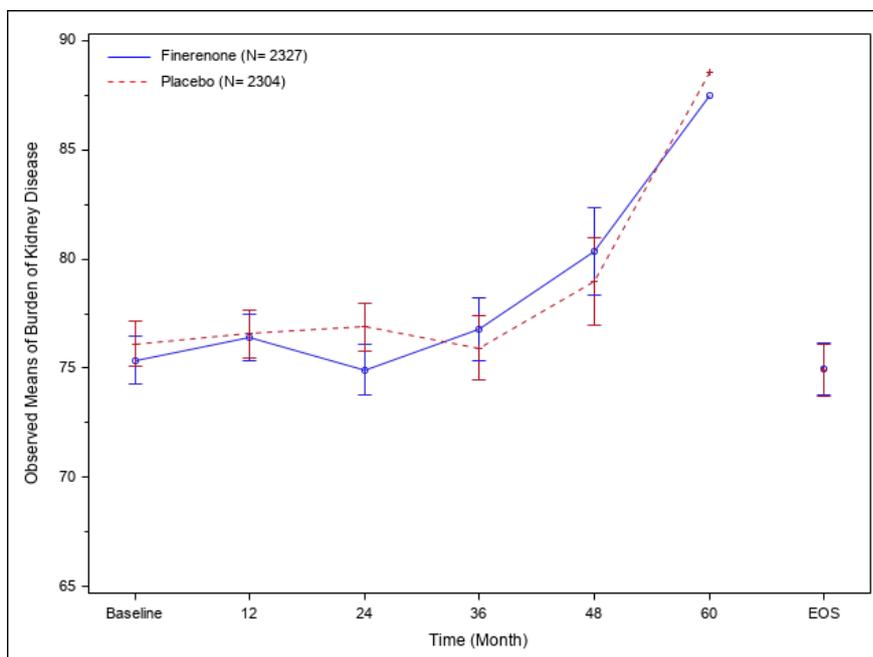


Abbildung 80: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

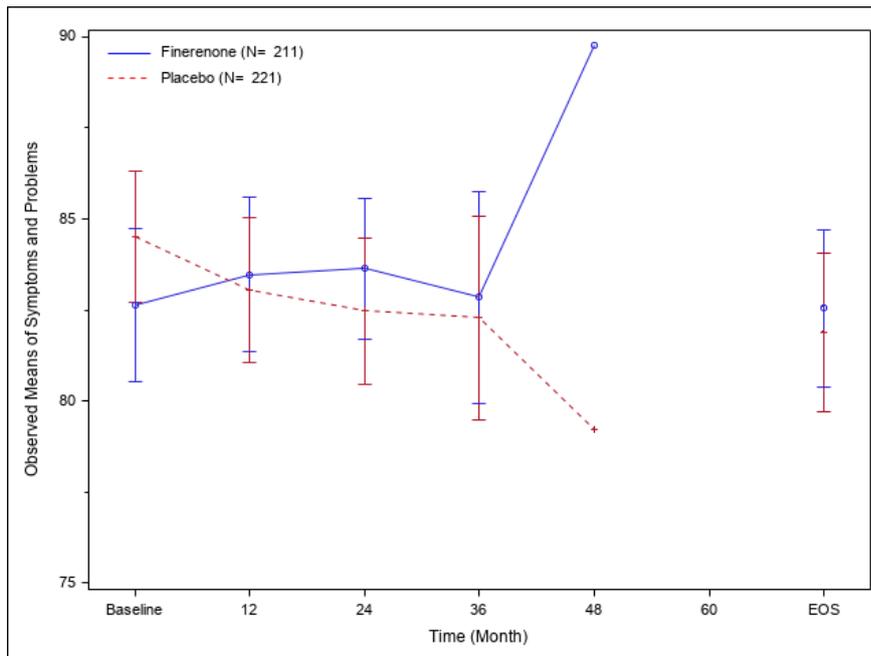


Abbildung 81: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

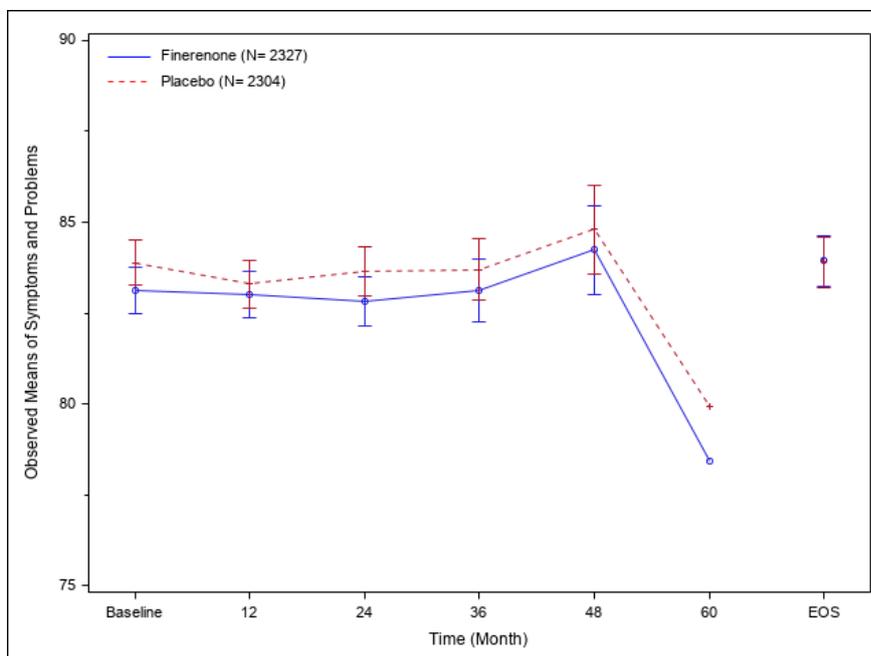


Abbildung 82: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

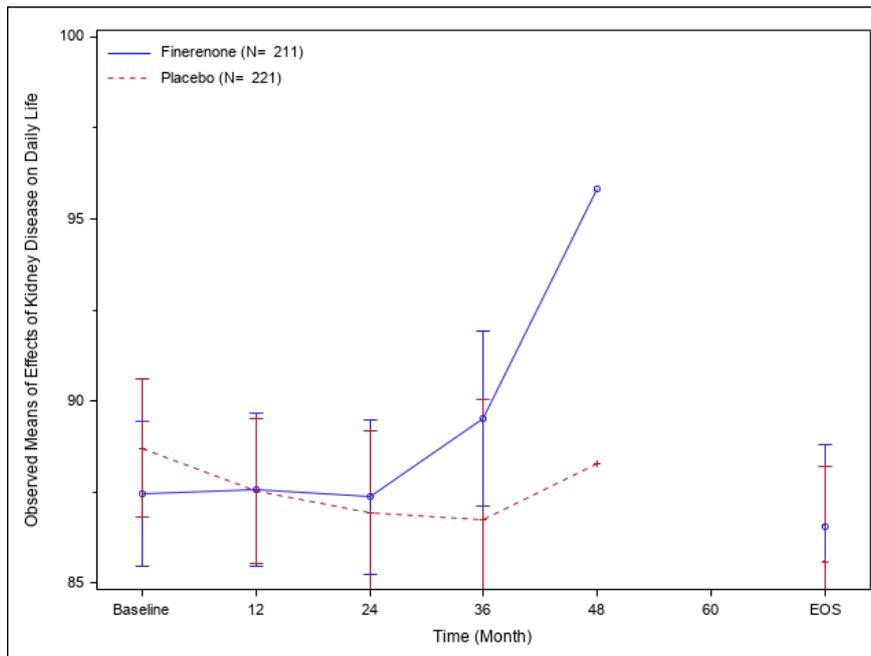


Abbildung 83: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

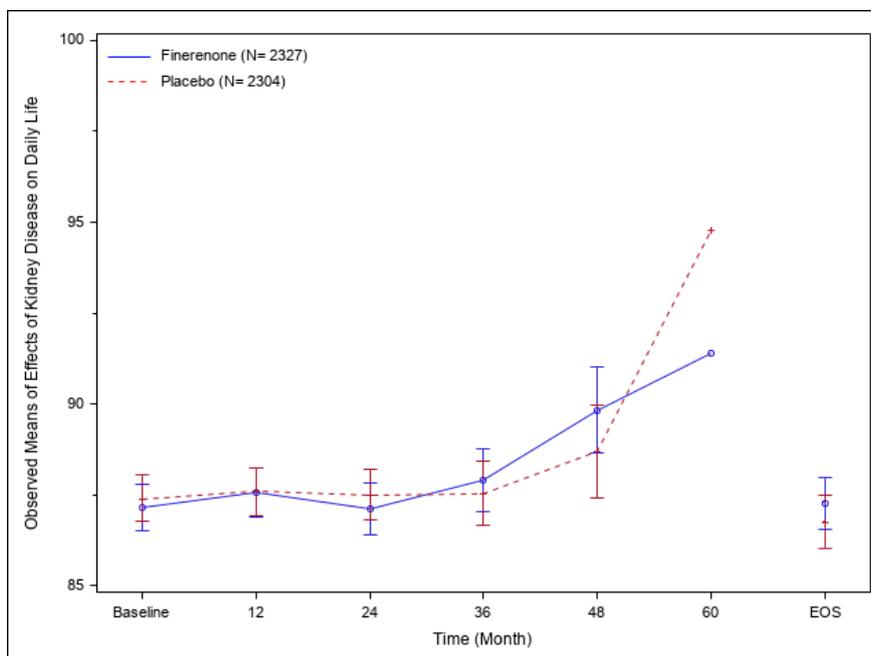


Abbildung 84: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Studie FIDELIO-DKD

Insgesamt berichteten vergleichbar viele Patienten beider Behandlungsarme sowohl Verschlechterungen als auch Verbesserungen um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle hinsichtlich der Domänen des KDQoL-36. Hinsichtlich der Verbesserung um ≥ 8 Punkte in der Domäne PCS (RR [95%-KI]: 1,50 [1,05; 2,14]; $p=0,0257$) sowie der Verbesserung um ≥ 9 Punkte in der Domäne MCS (RR [95%-KI]: 1,68 [1,14; 2,46]; $p=0,0082$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC. Hinsichtlich der weiteren Domänen des KDQoL-36 besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung des KDQoL-36 zeigt hinsichtlich der Domänen PCS (LS-Mean [95%-KI]: 1,80 [0,37; 3,24]; $p=0,0140$; Hedges'g [95%-KI]: 0,19 [0,00; 0,39]), Symptome und Probleme der Nierenerkrankung (LS-Mean [95%-KI]: 2,06 [0,24; 3,88]; $p=0,0266$; Hedges'g [95%-KI]: 0,17 [-0,03; 0,37]) und Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (LS-Mean [95%-KI]: 2,34 [0,36; 4,31]; $p=0,0205$; Hedges'g [95%-KI]: 0,18 [-0,02; 0,38]) jeweils einen statistisch signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC. Hinsichtlich der weiteren Domänen des KDQoL-36 besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Die Rücklaufquoten der Domänen des KDQoL-36 bezogen auf die Anzahl der Patienten, für die eine Erhebung der jeweiligen Domäne des KDQoL-36 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte, lag während des gesamten Erhebungszeitraums in beiden Studienarmen in der Regel über 85,0%. Auch zu EoS konnte in beiden Studienarmen ein Rücklauf von über 85,0% erreicht werden.

Studie FIGARO-DKD

Insgesamt berichteten vergleichbar viele Patienten beider Behandlungsarme sowohl Verschlechterungen als auch Verbesserungen um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle hinsichtlich der Domänen des KDQoL-36. Hinsichtlich der Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung (RR [95%-KI]: 1,21 [1,04; 1,39]; $p=0,0121$) sowie der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (RR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; $p=0,0155$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC. Hinsichtlich der weiteren Domänen des KDQoL-36 besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung des KDQoL-36 zeigt hinsichtlich der Domänen des KDQoL-36 jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Die Rücklaufquoten der Domänen des KDQoL-36 bezogen auf die Anzahl der Patienten, für die eine Erhebung der jeweiligen Domäne des KDQoL-36 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar sein sollte, lag während des gesamten Erhebungszeitraums in beiden Studienarmen

in der Regel über 80,0%. Auch zu EoS konnte in beiden Studienarmen ein Rücklauf von über 85,0% erreicht werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p < 0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine binäre Analyse auf Basis der FAS. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Den Vorgaben der Modulvorlage entsprechend wurden RR und OR berechnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse der Auswertung anhand des OR in Anhang 4-I abgelegt.

Auch für die ergänzende Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline für jede Domäne des KDQoL-36 wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Das Modell umfasst die Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, UACR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable), Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit. Die Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien wurde unter Verwendung von Cochran's Q-Statistik mit inverser Varianzmethode mittels Heterogenitätstest geprüft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

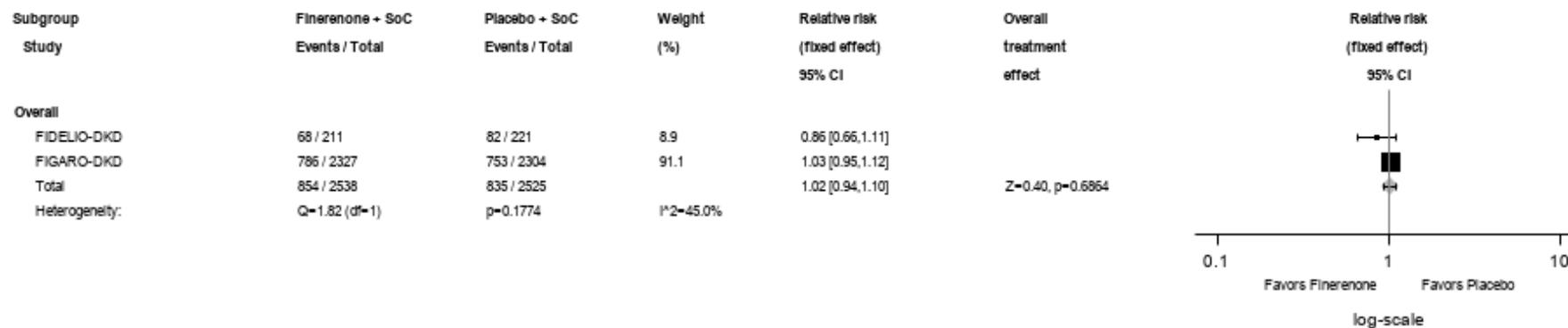


Abbildung 85: IPD-Meta-Analyse für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 8 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

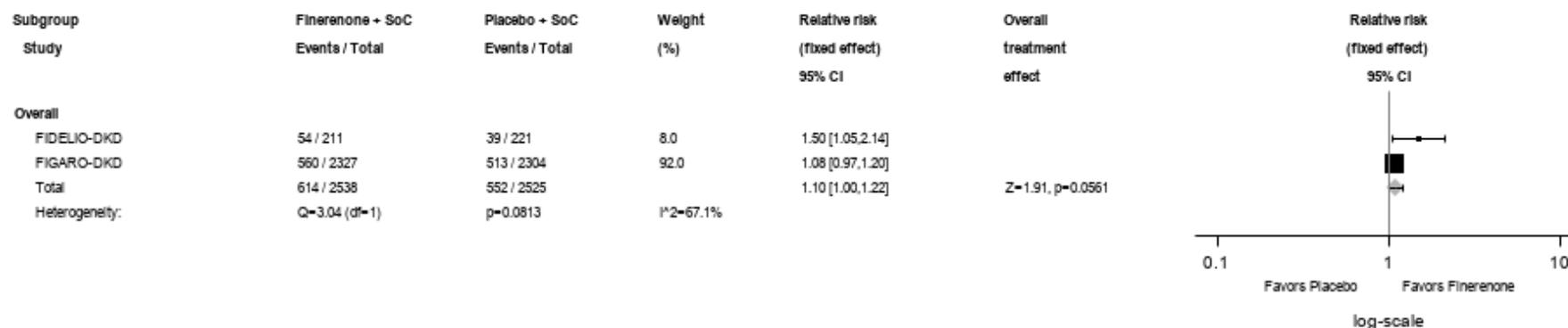


Abbildung 86: IPD-Meta-Analyse für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 8 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

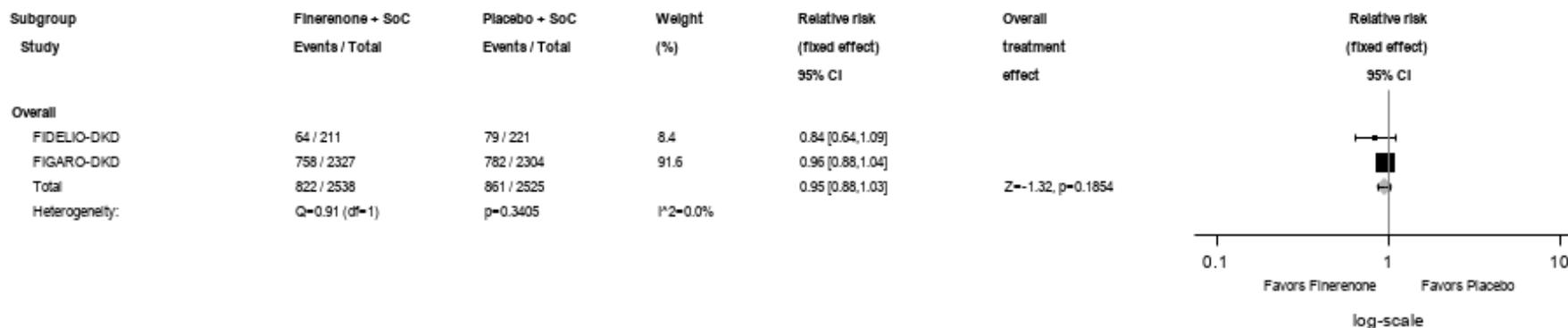


Abbildung 87: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 9 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

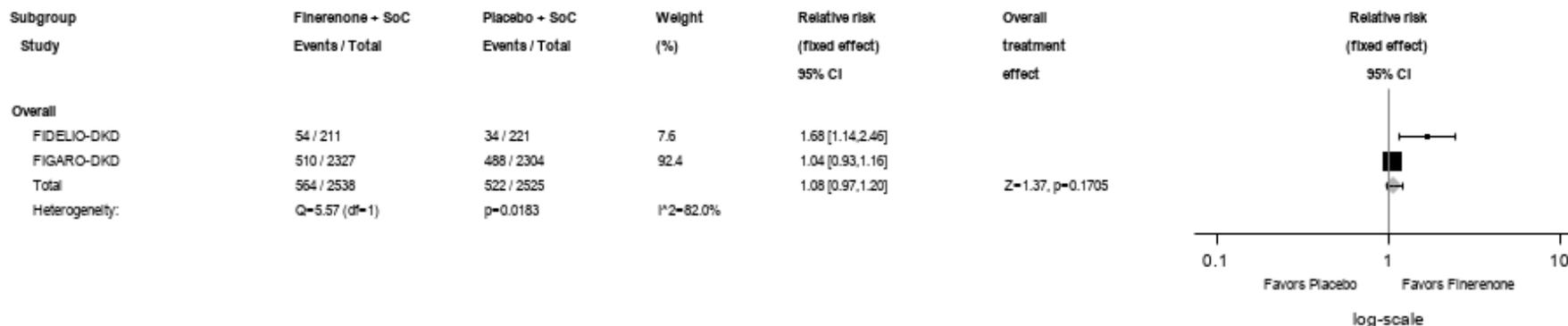


Abbildung 88: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

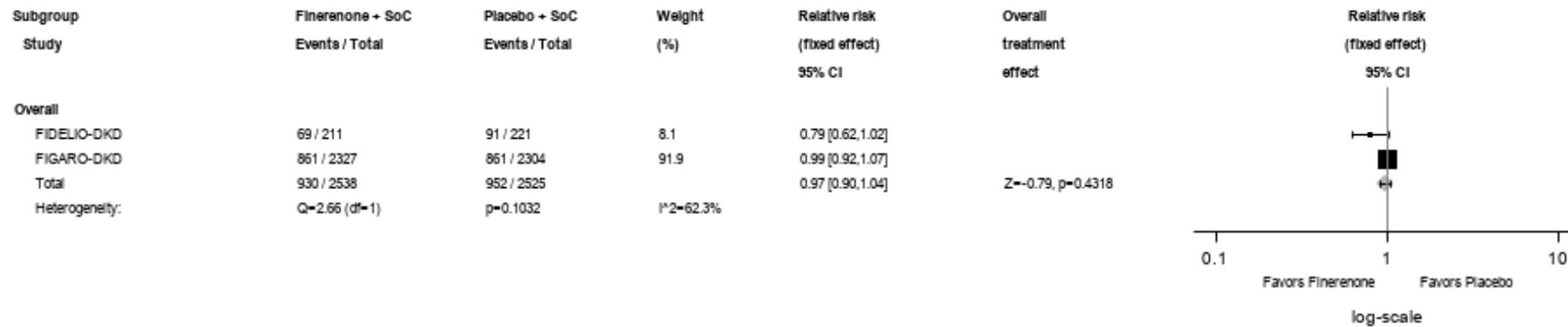


Abbildung 89: IPD-Meta-Analyse für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

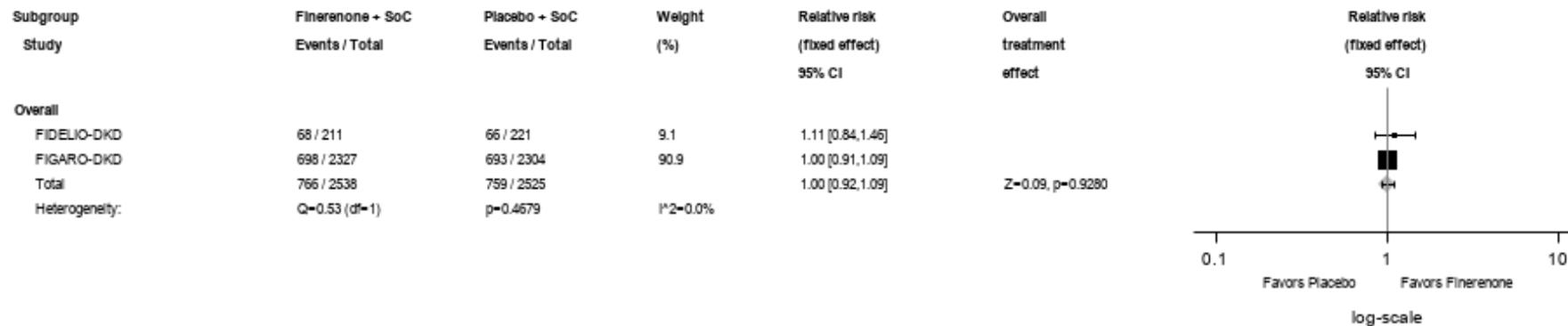


Abbildung 90: IPD-Meta-Analyse für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

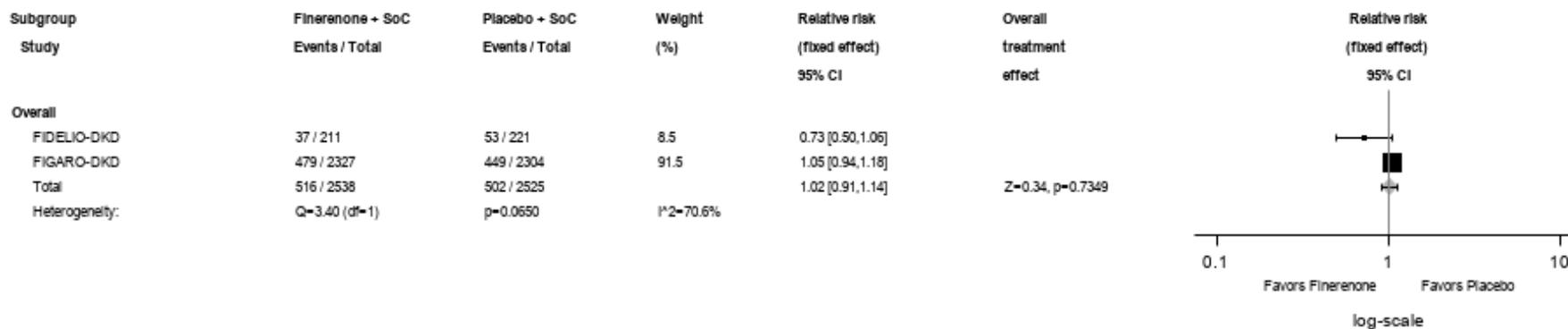


Abbildung 91: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

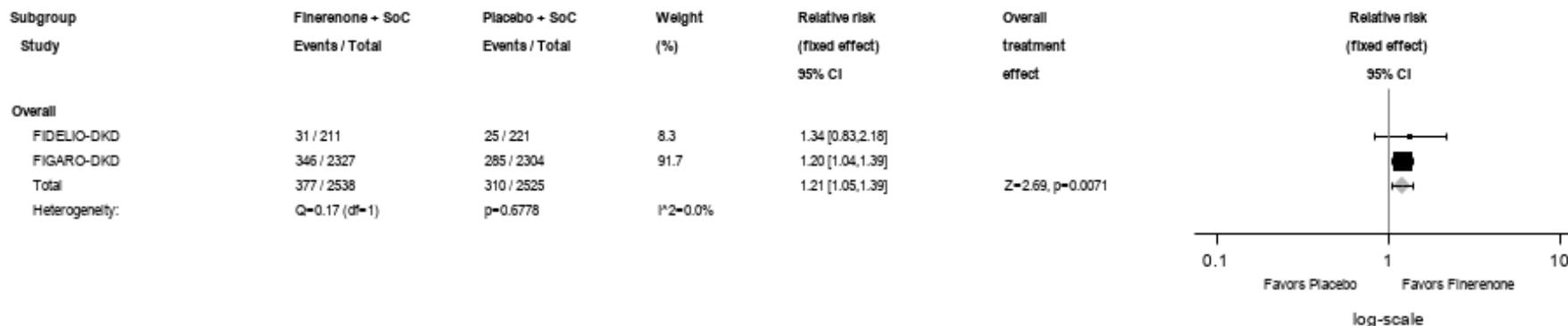


Abbildung 92: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

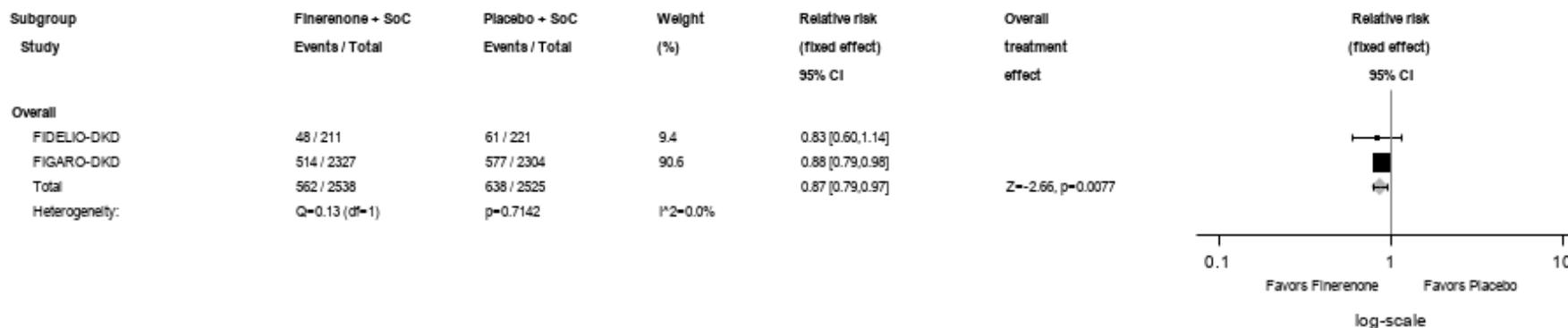


Abbildung 93: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

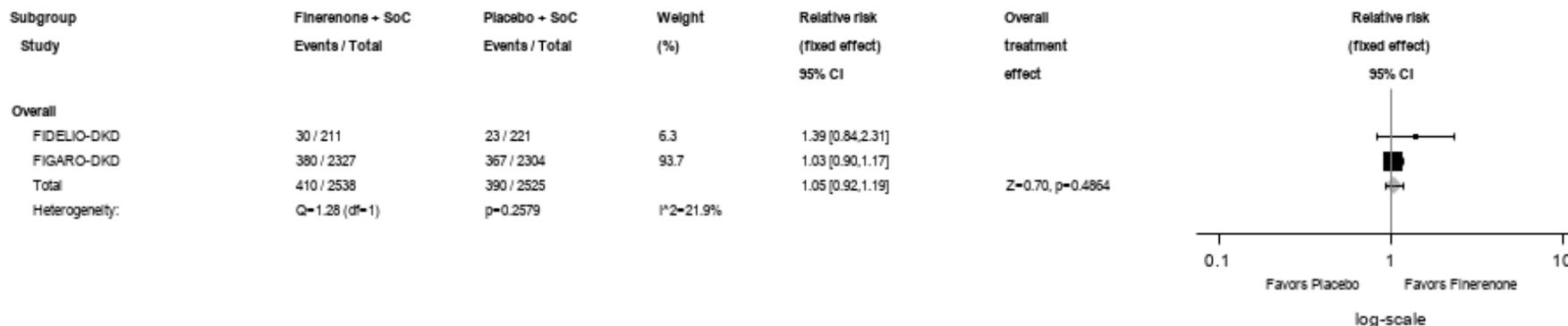


Abbildung 94: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

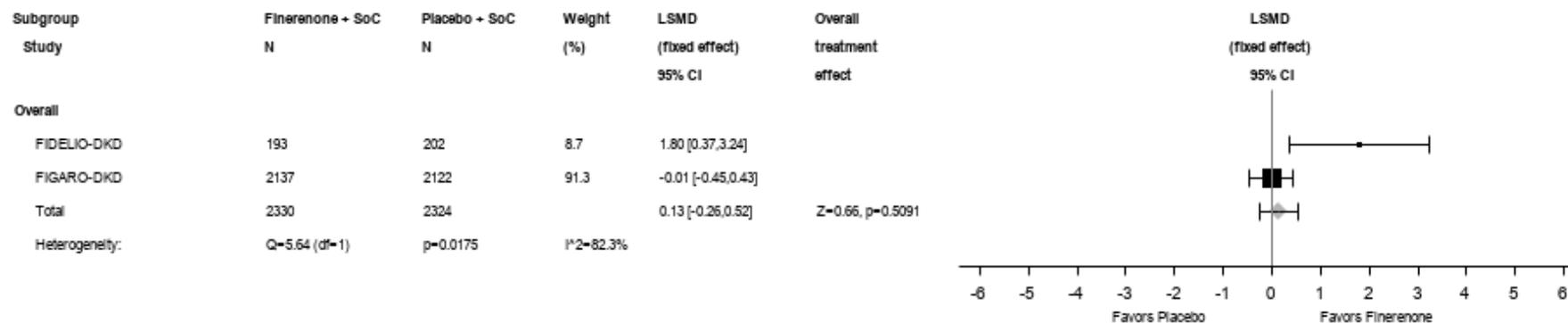


Abbildung 95: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne PCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

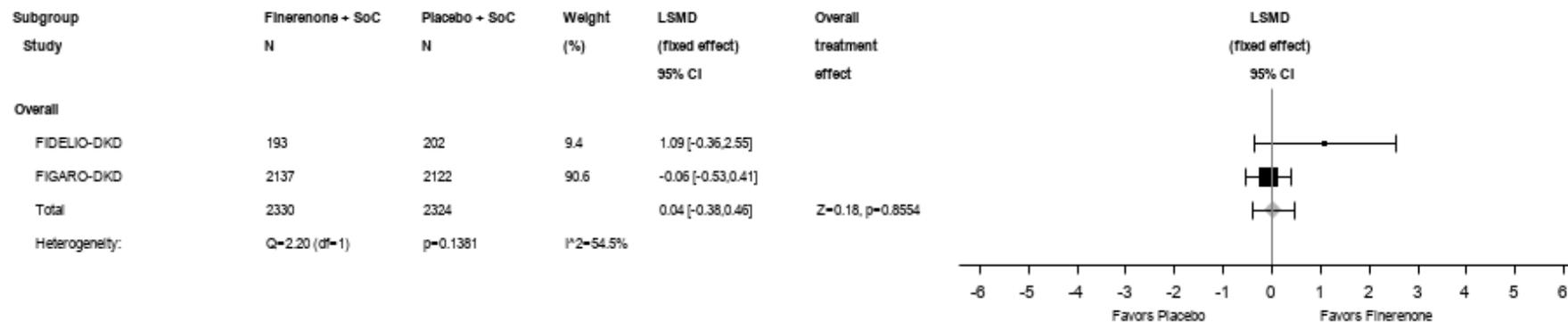


Abbildung 96: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne MCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

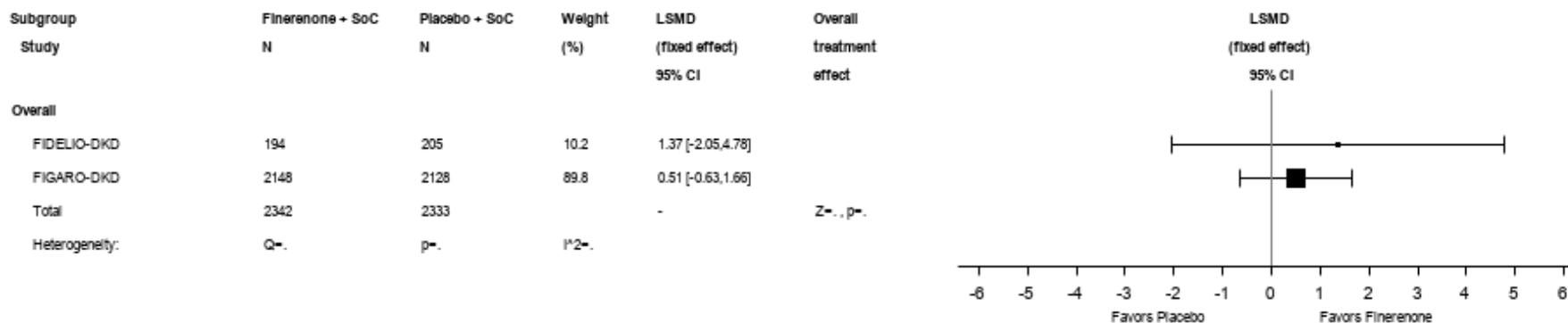


Abbildung 97: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

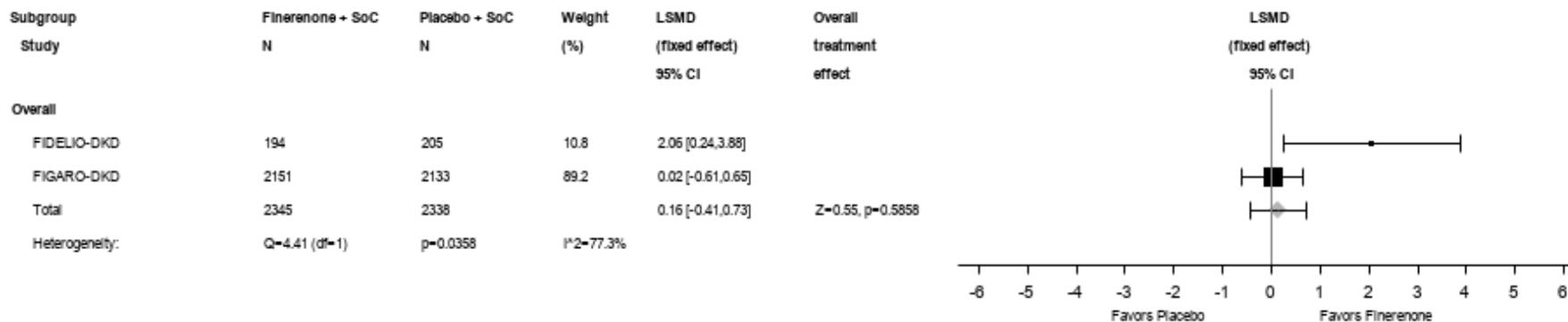


Abbildung 98: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

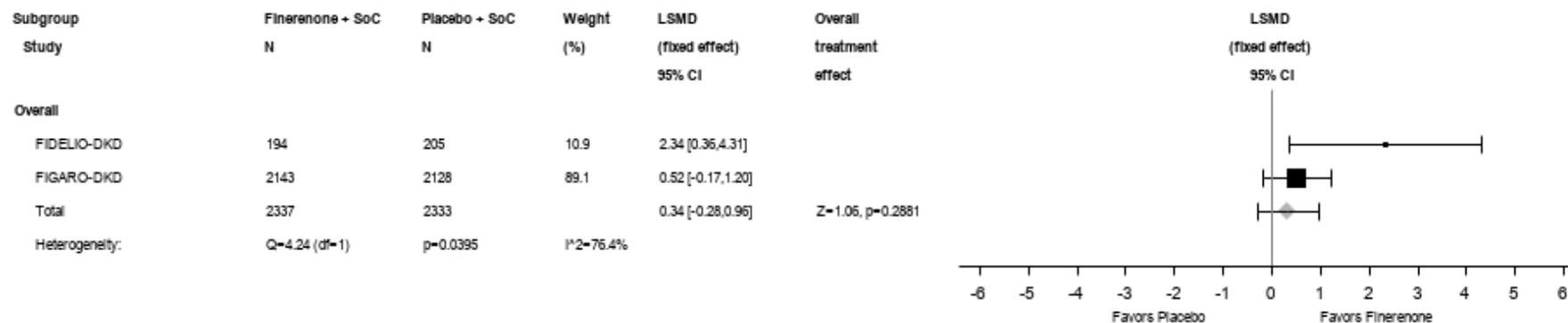


Abbildung 99: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zur Domäne MCS des KDQoL-36 hinsichtlich der Verbesserung um ≥ 9 Punkte vor ($p=0,0183$). Für die weiteren Domänen des KDQoL-36 liegt weder für die Verschlechterung um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle (PCS: $p=0,1774$, MCS: $p=0,3405$, Krankheitslast der Nierenerkrankung: $p=0,1032$, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung: $p=0,0650$ und Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben: $p=0,7142$) noch für die Verbesserung (PCS: $p=0,0813$, Krankheitslast der Nierenerkrankung: $p=0,4679$, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung: $p=0,6778$ und Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben: $p=0,2579$) bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt KDQoL-36 vor. Die IPD-Meta-Analyse zeigt hinsichtlich der Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung (RR [95%-KI]: 1,21 [1,05; 1,39]; $p=0,0071$) sowie der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (RR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,97]; $p=0,0077$) einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC. Hinsichtlich der weiteren Domänen des KDQoL-36 besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Aufgrund von Konvergenzproblemen liegt für die ergänzend durchgeführte Auswertung des KDQoL-36 hinsichtlich der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung kein Ergebnis vor. Hinsichtlich der weiteren Domänen des KDQoL-36 besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen; dies bei nicht bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zur Domäne MCS ($p=0,1381$) und jeweils bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zu den weiteren Domänen (PCS: $p=0,0175$, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung: $p=0,0358$ und Auswirkungen der Nierenerkrankung: $p=0,0395$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	<p>Als UE werden Ereignisse berücksichtigt, die während oder bis zu 3 Tage nach einer vorübergehenden Unterbrechung oder der dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung auftraten oder sich verschlechterten. UE wurden gemäß MedDRA Version 23.0 kodiert. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde durch den Prüfarzt bewertet.</p> <p>Folgende Gruppierungen von Ereignissen bzw. Ereignisse werden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führen ● UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten <p>Der Endpunkt UE ist je Gruppierung von Ereignissen bzw. Ereignis operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während des Erhebungszeitraums.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine binäre Analyse auf Basis des Safety Analysis Sets. Trat ein UE bei einem Patienten mehrfach auf, wurde in der Auswertung der höchste Schweregrad berücksichtigt^a.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, zugehörigem 95%-KI und p-Wert, berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, dargestellt und überprüft. Zudem werden OR und zugehöriges 95%-KI aus einem logistischen Regressionsmodell sowie RD und zugehöriges 95%-KI aus einem linear-binomialen Regressionsmodell berichtet.</p> <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse^b ● Deskriptive Auswertung der UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT^c
FIGARO-DKD	<p>Als UE werden Ereignisse berücksichtigt, die während oder bis zu drei Tage nach einer vorübergehenden Unterbrechung oder der dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung auftraten oder sich verschlechterten. UE wurden gemäß MedDRA Version 23.1 kodiert. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde durch den Prüfarzt bewertet.</p> <p>Folgende Gruppierungen von Ereignissen bzw. Ereignisse werden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führen ● UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten <p>Der Endpunkt UE ist je Gruppierung von Ereignissen bzw. Ereignis operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während des Erhebungszeitraums.</p> <p>Die Auswertung erfolgte durch eine binäre Analyse auf Basis des Safety Analysis Sets. Trat ein UE bei einem Patienten mehrfach auf, wurde in der Auswertung der höchste Schweregrad berücksichtigt^a.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, zugehörigem 95%-KI und p-Wert, berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, dargestellt und</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>überprüft. Zudem werden OR und zugehöriges 95%-KI aus einem logistischen Regressionsmodell sowie RD und zugehöriges 95%-KI aus einem linear-binomialen Regressionsmodell berichtet.</p> <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse^b • Deskriptive Auswertung der UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT^c
	<p>a: UE, für die der Schweregrad durch den Prüfarzt nicht erfasst wurde, wurden als schwere UE bewertet.</p> <p>b: Die für die Auswertung relevanten Ereignisse wurden auf Basis von in den Studienunterlagen präspezifizierten Definitionen und Ereignissen im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung post hoc selektiert. Die in der Auswertung ausgeschlossenen PT sind in Anhang 4-G aufgeführt.</p> <p>c: Die Auswertung ist ergänzend in Anhang 4-I abgelegt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FIDELIO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FIGARO-DKD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt UE wurde in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Analysis Set der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung eingenommen haben, umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE jeweils als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
Jegliche unerwünschte Ereignisse							
FIDELIO-DKD	210	181 (86,2)	221	178 (80,5)	1,07 [0,98; 1,16]; 0,1157	1,51 [0,90; 2,52]	0,06 [-0,01; 0,13]
FIGARO-DKD	2.326	1.939 (83,4)	2.302	1.937 (84,1)	0,99 [0,97; 1,02]; 0,4707	0,94 [0,81; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Schwere unerwünschte Ereignisse							
FIDELIO-DKD	210	35 (16,7)	221	38 (17,2)	0,97 [0,64; 1,47]; 0,8839	0,96 [0,58; 1,59]	-0,01 [-0,08; 0,07]
FIGARO-DKD	2.326	349 (15,0)	2.302	410 (17,8)	0,84 [0,74; 0,96]; 0,0101	0,82 [0,70; 0,95]	-0,03 [-0,05; -0,01]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
FIDELIO-DKD	210	65 (31,0)	221	67 (30,3)	1,02 [0,77; 1,36]; 0,8862	1,03 [0,68; 1,55]	0,01 [-0,08; 0,09]
FIGARO-DKD	2.326	666 (28,6)	2.302	704 (30,6)	0,94 [0,86; 1,02]; 0,1465	0,91 [0,80; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen							
FIDELIO-DKD	210	10 (4,8)	221	11 (5,0)	0,96 [0,42; 2,21]; 0,9173	0,96 [0,40; 2,30]	0,00 [-0,04; 0,04]
FIGARO-DKD	2.326	85 (3,7)	2.302	94 (4,1)	0,90 [0,67; 1,19]; 0,4494	0,89 [0,66; 1,20]	0,00 [-0,02; 0,01]
<p>a: Berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell c: Berechnet mittels linear-binomialen Regressionsmodell Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
Jegliche unerwünschte Ereignisse							
FIDELIO-DKD	210	176 (83,8)	221	177 (80,1)	1,05 [0,96; 1,14]; 0,3155	1,29 [0,79; 2,11]	0,04 [-0,04; 0,11]
FIGARO-DKD	2.326	1.926 (82,8)	2.302	1.924 (83,6)	0,99 [0,97; 1,02]; 0,4800	0,95 [0,81; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Schwere unerwünschte Ereignisse							
FIDELIO-DKD	210	35 (16,7)	221	37 (16,7)	1,00 [0,65; 1,52]; 0,9833	1,00 [0,60; 1,65]	0,00 [-0,07; 0,07]
FIGARO-DKD	2.326	339 (14,6)	2.302	404 (17,5)	0,83 [0,73; 0,95]; 0,0059	0,80 [0,69; 0,94]	-0,03 [-0,05; -0,01]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
FIDELIO-DKD	210	64 (30,5)	221	65 (29,4)	1,04 [0,78; 1,38]; 0,8094	1,05 [0,70; 1,59]	0,01 [-0,08; 0,10]
FIGARO-DKD	2.326	661 (28,4)	2.302	696 (30,2)	0,94 [0,86; 1,03]; 0,1748	0,92 [0,81; 1,04]	-0,02 [-0,04; 0,01]
a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
FIDELIO-DKD	210	16 (7,6)	221	18 (8,1)	0,94 [0,49; 1,79]; 0,8397	0,93 [0,46; 1,88]	-0,01 [-0,06; 0,05]
FIGARO-DKD	2.326	189 (8,1)	2.302	182 (7,9)	1,03 [0,85; 1,25]; 0,7835	1,03 [0,83; 1,27]	0,00 [-0,01; 0,02]
PT Anämie							
FIDELIO-DKD	210	9 (4,3)	221	10 (4,5)	0,95 [0,39; 2,29]; 0,9038	0,95 [0,38; 2,37]	0,00 [-0,04; 0,04]
FIGARO-DKD	2.326	126 (5,4)	2.302	109 (4,7)	1,14 [0,89; 1,47]; 0,2911	1,15 [0,89; 1,50]	0,01 [-0,01; 0,02]
SOC Herzerkrankungen							
FIDELIO-DKD	210	26 (12,4)	221	20 (9,0)	1,37 [0,79; 2,38]; 0,2653	1,42 [0,77; 2,63]	0,03 [-0,03; 0,09]
FIGARO-DKD	2.326	258 (11,1)	2.302	301 (13,1)	0,85 [0,73; 0,99]; 0,0387	0,83 [0,70; 0,99]	-0,02 [-0,04; 0,00]
PT Angina pectoris							
FIGARO-DKD	2.326	21 (0,9)	2.302	29 (1,3)	0,72 [0,41; 1,25]; 0,2425	0,71 [0,41; 1,26]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Herzinsuffizienz							
FIGARO-DKD	2.326	22 (0,9)	2.302	39 (1,7)	0,56 [0,33; 0,94]; 0,0278	0,55 [0,33; 0,94]	-0,01 [-0,01; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Koronare Herzerkrankung							
FIGARO-DKD	2.326	18 (0,8)	2.302	26 (1,1)	0,69 [0,38; 1,25]; 0,2154	0,68 [0,37; 1,25]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Myokardiale Ischämie							
FIGARO-DKD	2.326	20 (0,9)	2.302	25 (1,1)	0,79 [0,44; 1,42]; 0,4341	0,79 [0,44; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,00]
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
FIGARO-DKD	2.326	106 (4,6)	2.302	94 (4,1)	1,12 [0,85; 1,46]; 0,4283	1,12 [0,84; 1,49]	0,01 [-0,01; 0,02]
PT Vertigo							
FIGARO-DKD	2.326	41 (1,8)	2.302	40 (1,7)	1,01 [0,66; 1,56]; 0,9482	1,02 [0,65; 1,58]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Endokrine Erkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	46 (2,0)	2.302	45 (2,0)	1,01 [0,67; 1,52]; 0,9554	1,01 [0,67; 1,53]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Augenerkrankungen							
FIDELIO-DKD	210	23 (11,0)	221	33 (14,9)	0,73 [0,45; 1,21]; 0,2223	0,70 [0,40; 1,24]	-0,04 [-0,10; 0,02]
FIGARO-DKD	2.326	285 (12,3)	2.302	287 (12,5)	0,98 [0,84; 1,15]; 0,8245	0,98 [0,82; 1,17]	0,00 [-0,02; 0,02]
PT Katarakt							
FIDELIO-DKD	210	10 (4,8)	221	10 (4,5)	1,05 [0,45; 2,48]; 0,9069	1,06 [0,43; 2,59]	0,00 [-0,04; 0,04]
FIGARO-DKD	2.326	93 (4,0)	2.302	86 (3,7)	1,07 [0,80; 1,43]; 0,6435	1,07 [0,80; 1,45]	0,00 [-0,01; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Diabetische Retinopathie							
FIGARO-DKD	2.326	69 (3,0)	2.302	72 (3,1)	0,95 [0,69; 1,31]; 0,7497	0,95 [0,68; 1,32]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Glaskörperblutung							
FIGARO-DKD	2.326	32 (1,4)	2.302	18 (0,8)	1,76 [0,99; 3,13]; 0,0539	1,77 [0,99; 3,16]	0,01 [0,00; 0,01]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
FIDELIO-DKD	210	54 (25,7)	221	45 (20,4)	1,26 [0,89; 1,79]; 0,1882	1,35 [0,86; 2,12]	0,05 [-0,03; 0,13]
FIGARO-DKD	2.326	600 (25,8)	2.302	548 (23,8)	1,08 [0,98; 1,20]; 0,1173	1,11 [0,97; 1,27]	0,02 [-0,01; 0,05]
PT Abdominalschmerz							
FIGARO-DKD	2.326	47 (2,0)	2.302	45 (2,0)	1,03 [0,69; 1,55]; 0,8726	1,03 [0,68; 1,56]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Schmerzen Oberbauch							
FIGARO-DKD	2.326	39 (1,7)	2.302	31 (1,3)	1,25 [0,78; 1,99]; 0,3587	1,25 [0,78; 2,01]	0,00 [0,00; 0,01]
PT Chronische Gastritis							
FIGARO-DKD	2.326	33 (1,4)	2.302	27 (1,2)	1,21 [0,73; 2,01]; 0,4605	1,21 [0,73; 2,02]	0,00 [0,00; 0,01]
PT Obstipation							
FIGARO-DKD	2.326	98 (4,2)	2.302	93 (4,0)	1,04 [0,79; 1,38]; 0,7670	1,05 [0,78; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Diarrhö							
FIDELIO-DKD	210	14 (6,7)	221	8 (3,6)	1,84 [0,79; 4,30]; 0,1581	1,90 [0,78; 4,63]	0,03 [-0,01; 0,07]
FIGARO-DKD	2.326	141 (6,1)	2.302	125 (5,4)	1,12 [0,88; 1,41]; 0,3561	1,12 [0,88; 1,44]	0,01 [-0,01; 0,02]
PT Dyspepsie							
FIGARO-DKD	2.326	39 (1,7)	2.302	25 (1,1)	1,54 [0,94; 2,54]; 0,0879	1,55 [0,94; 2,58]	0,01 [0,00; 0,01]
PT Gastritis							
FIGARO-DKD	2.326	39 (1,7)	2.302	33 (1,4)	1,17 [0,74; 1,85]; 0,5044	1,17 [0,74; 1,87]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung							
FIGARO-DKD	2.326	39 (1,7)	2.302	49 (2,1)	0,79 [0,52; 1,20]; 0,2616	0,78 [0,51; 1,20]	-0,01 [-0,01; 0,00]
PT Hämorrhoiden							
FIGARO-DKD	2.326	27 (1,2)	2.302	23 (1,0)	1,16 [0,67; 2,02]; 0,5952	1,16 [0,67; 2,04]	0,00 [0,00; 0,01]
PT Dickdarmpolyp							
FIGARO-DKD	2.326	23 (1,0)	2.302	41 (1,8)	0,56 [0,33; 0,92]; 0,0230	0,55 [0,33; 0,92]	-0,01 [-0,02; 0,00]
PT Übelkeit							
FIGARO-DKD	2.326	52 (2,2)	2.302	40 (1,7)	1,29 [0,86; 1,94]; 0,2263	1,29 [0,85; 1,96]	0,01 [0,00; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Zahnschmerzen							
FIGARO-DKD	2.326	22 (0,9)	2.302	22 (1,0)	0,99 [0,55; 1,78]; 0,9724	0,99 [0,55; 1,79]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Erbrechen							
FIGARO-DKD	2.326	36 (1,5)	2.302	37 (1,6)	0,96 [0,61; 1,52]; 0,8708	0,96 [0,61; 1,53]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
FIDELIO-DKD	210	31 (14,8)	221	36 (16,3)	0,91 [0,58; 1,41]; 0,6620	0,89 [0,53; 1,50]	-0,02 [-0,08; 0,05]
FIGARO-DKD	2.326	337 (14,5)	2.302	387 (16,8)	0,86 [0,75; 0,99]; 0,0298	0,84 [0,72; 0,98]	-0,02 [-0,04; 0,00]
PT Asthenie							
FIGARO-DKD	2.326	30 (1,3)	2.302	28 (1,2)	1,06 [0,64; 1,77]; 0,8224	1,06 [0,63; 1,78]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Brustkorbschmerz							
FIGARO-DKD	2.326	53 (2,3)	2.302	60 (2,6)	0,87 [0,61; 1,26]; 0,4703	0,87 [0,60; 1,27]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Ermüdung							
FIGARO-DKD	2.326	33 (1,4)	2.302	36 (1,6)	0,91 [0,57; 1,45]; 0,6839	0,91 [0,56; 1,46]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Ödem peripher							
FIDELIO-DKD	210	11 (5,2)	221	16 (7,2)	0,72 [0,34; 1,52]; 0,3939	0,71 [0,32; 1,56]	-0,02 [-0,07; 0,03]
FIGARO-DKD	2.326	110 (4,7)	2.302	168 (7,3)	0,65 [0,51; 0,82]; 0,0003	0,63 [0,49; 0,81]	-0,03 [-0,04; -0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Periphere Schwellung							
FIGARO-DKD	2.326	18 (0,8)	2.302	22 (1,0)	0,81 [0,44; 1,51]; 0,5048	0,81 [0,43; 1,51]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Fieber							
FIGARO-DKD	2.326	32 (1,4)	2.302	35 (1,5)	0,91 [0,56; 1,46]; 0,6805	0,90 [0,56; 1,46]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Leber- und Gallenerkrankungen							
FIDELIO-DKD	210	12 (5,7)	221	11 (5,0)	1,15 [0,52; 2,55]; 0,7339	1,16 [0,50; 2,68]	0,01 [-0,04; 0,05]
FIGARO-DKD	2.326	143 (6,1)	2.302	130 (5,6)	1,09 [0,87; 1,37]; 0,4700	1,09 [0,86; 1,40]	0,01 [-0,01; 0,02]
PT Cholelithiasis							
FIGARO-DKD	2.326	30 (1,3)	2.302	28 (1,2)	1,06 [0,64; 1,77]; 0,8224	1,06 [0,63; 1,78]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Steatosis hepatis							
FIGARO-DKD	2.326	55 (2,4)	2.302	46 (2,0)	1,18 [0,80; 1,74]; 0,3944	1,19 [0,80; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Erkrankungen des Immunsystems							
FIGARO-DKD	2.326	25 (1,1)	2.302	20 (0,9)	1,24 [0,69; 2,22]; 0,4761	1,24 [0,69; 2,24]	0,00 [0,00; 0,01]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
FIDELIO-DKD	210	88 (41,9)	221	90 (40,7)	1,03 [0,82; 1,29]; 0,8034	1,05 [0,72; 1,54]	0,01 [-0,08; 0,11]
FIGARO-DKD	2.326	973 (41,8)	2.302	1.005 (43,7)	0,96 [0,90; 1,02]; 0,2093	0,93 [0,83; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Bronchitis							
FIGARO-DKD	2.326	117 (5,0)	2.302	119 (5,2)	0,97 [0,76; 1,25]; 0,8294	0,97 [0,75; 1,26]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Zellulitis							
FIGARO-DKD	2.326	58 (2,5)	2.302	53 (2,3)	1,08 [0,75; 1,57]; 0,6709	1,09 [0,74; 1,58]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Konjunktivitis							
FIGARO-DKD	2.326	32 (1,4)	2.302	41 (1,8)	0,77 [0,49; 1,22]; 0,2699	0,77 [0,48; 1,23]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT COVID-19							
FIGARO-DKD	2.326	17 (0,7)	2.302	33 (1,4)	0,51 [0,29; 0,91]; 0,0234	0,51 [0,28; 0,91]	-0,01 [-0,01; 0,00]
PT Erysipel							
FIGARO-DKD	2.326	14 (0,6)	2.302	27 (1,2)	0,51 [0,27; 0,98]; 0,0420	0,51 [0,27; 0,98]	-0,01 [-0,01; 0,00]
PT Gastroenteritis							
FIGARO-DKD	2.326	49 (2,1)	2.302	55 (2,4)	0,88 [0,60; 1,29]; 0,5169	0,88 [0,60; 1,30]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Herpes zoster							
FIGARO-DKD	2.326	28 (1,2)	2.302	30 (1,3)	0,92 [0,55; 1,54]; 0,7612	0,92 [0,55; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Grippe							
FIDELIO-DKD	210	11 (5,2)	221	10 (4,5)	1,16 [0,50; 2,67]; 0,7313	1,17 [0,49; 2,81]	0,01 [-0,03; 0,05]
FIGARO-DKD	2.326	89 (3,8)	2.302	103 (4,5)	0,86 [0,65; 1,13]; 0,2695	0,85 [0,64; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,01]
PT Nasopharyngitis							
FIDELIO-DKD	210	14 (6,7)	221	18 (8,1)	0,82 [0,42; 1,60]; 0,5594	0,81 [0,39; 1,66]	-0,02 [-0,06; 0,04]
FIGARO-DKD	2.326	179 (7,7)	2.302	201 (8,7)	0,88 [0,73; 1,07]; 0,1997	0,87 [0,71; 1,08]	-0,01 [-0,03; 0,01]
PT Pharyngitis							
FIGARO-DKD	2.326	29 (1,2)	2.302	28 (1,2)	1,03 [0,61; 1,72]; 0,9252	1,03 [0,61; 1,73]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Pneumonie							
FIDELIO-DKD	210	10 (4,8)	221	6 (2,7)	1,75 [0,65; 4,74]; 0,2681	1,79 [0,64; 5,02]	0,02 [-0,02; 0,06]
FIGARO-DKD	2.326	85 (3,7)	2.302	129 (5,6)	0,65 [0,50; 0,85]; 0,0017	0,64 [0,48; 0,85]	-0,02 [-0,03; -0,01]
PT Atemwegsinfektion							
FIGARO-DKD	2.326	43 (1,8)	2.302	30 (1,3)	1,42 [0,89; 2,25]; 0,1386	1,43 [0,89; 2,28]	0,01 [0,00; 0,01]
PT Sinusitis							
FIGARO-DKD	2.326	23 (1,0)	2.302	27 (1,2)	0,84 [0,49; 1,47]; 0,5453	0,84 [0,48; 1,47]	0,00 [-0,01; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Infektion der oberen Atemwege							
FIDELIO-DKD	210	11 (5,2)	221	18 (8,1)	0,64 [0,31; 1,33]; 0,2333	0,62 [0,29; 1,35]	-0,03 [-0,08; 0,02]
FIGARO-DKD	2.326	133 (5,7)	2.302	132 (5,7)	1,00 [0,79; 1,26]; 0,9811	1,00 [0,78; 1,28]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Harnwegsinfektion							
FIDELIO-DKD	210	14 (6,7)	221	15 (6,8)	0,98 [0,49; 1,99]; 0,9601	0,98 [0,46; 2,09]	0,00 [-0,05; 0,05]
FIGARO-DKD	2.326	143 (6,1)	2.302	131 (5,7)	1,08 [0,86; 1,36]; 0,5101	1,09 [0,85; 1,39]	0,01 [-0,01; 0,02]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
FIDELIO-DKD	210	30 (14,3)	221	30 (13,6)	1,05 [0,66; 1,68]; 0,8312	1,06 [0,62; 1,83]	0,01 [-0,06; 0,07]
FIGARO-DKD	2.326	368 (15,8)	2.302	334 (14,5)	1,09 [0,95; 1,25]; 0,2137	1,11 [0,94; 1,30]	0,01 [-0,01; 0,03]
PT Kontusion							
FIGARO-DKD	2.326	39 (1,7)	2.302	38 (1,7)	1,02 [0,65; 1,58]; 0,9450	1,02 [0,65; 1,59]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Sturz							
FIGARO-DKD	2.326	27 (1,2)	2.302	35 (1,5)	0,76 [0,46; 1,26]; 0,2888	0,76 [0,46; 1,26]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Bänderzerrung							
FIGARO-DKD	2.326	29 (1,2)	2.302	21 (0,9)	1,37 [0,78; 2,39]; 0,2731	1,37 [0,78; 2,41]	0,00 [0,00; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Verletzung der Gliedmaßen							
FIGARO-DKD	2.326	50 (2,1)	2.302	58 (2,5)	0,85 [0,59; 1,24]; 0,4051	0,85 [0,58; 1,25]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Untersuchungen							
FIDELIO-DKD	210	51 (24,3)	221	52 (23,5)	1,03 [0,74; 1,45]; 0,8540	1,04 [0,67; 1,62]	0,01 [-0,07; 0,09]
FIGARO-DKD	2.326	504 (21,7)	2.302	502 (21,8)	0,99 [0,89; 1,11]; 0,9087	0,99 [0,86; 1,14]	0,00 [-0,03; 0,02]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht							
FIGARO-DKD	2.326	69 (3,0)	2.302	93 (4,0)	0,73 [0,54; 1,00]; 0,0479	0,73 [0,53; 1,00]	-0,01 [-0,02; 0,00]
PT Kreatinin im Blut erhöht							
FIGARO-DKD	2.326	28 (1,2)	2.302	31 (1,3)	0,89 [0,54; 1,49]; 0,6651	0,89 [0,53; 1,49]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Kalium im Blut erhöht							
FIGARO-DKD	2.326	27 (1,2)	2.302	14 (0,6)	1,91 [1,00; 3,63]; 0,0488	1,92 [1,00; 3,67]	0,01 [0,00; 0,01]
PT Blutdruck erhöht							
FIGARO-DKD	2.326	36 (1,5)	2.302	42 (1,8)	0,85 [0,55; 1,32]; 0,4651	0,85 [0,54; 1,33]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT C-reaktives Protein erhöht							
FIGARO-DKD	2.326	79 (3,4)	2.302	74 (3,2)	1,06 [0,77; 1,44]; 0,7295	1,06 [0,77; 1,46]	0,00 [-0,01; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht							
FIGARO-DKD	2.326	26 (1,1)	2.302	31 (1,3)	0,83 [0,49; 1,39]; 0,4810	0,83 [0,49; 1,40]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert							
FIDELIO-DKD	210	12 (5,7)	221	7 (3,2)	1,80 [0,72; 4,50]; 0,2052	1,85 [0,72; 4,80]	0,03 [-0,01; 0,06]
FIGARO-DKD	2.326	103 (4,4)	2.302	92 (4,0)	1,11 [0,84; 1,46]; 0,4651	1,11 [0,84; 1,48]	0,00 [-0,01; 0,02]
PT Glykolisiertes Hämoglobin erhöht							
FIGARO-DKD	2.326	33 (1,4)	2.302	31 (1,3)	1,05 [0,65; 1,71]; 0,8337	1,05 [0,64; 1,73]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Gewicht erniedrigt							
FIGARO-DKD	2.326	30 (1,3)	2.302	26 (1,1)	1,14 [0,68; 1,93]; 0,6182	1,14 [0,67; 1,94]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
FIDELIO-DKD	210	74 (35,2)	221	64 (29,0)	1,22 [0,92; 1,60]; 0,1637	1,34 [0,89; 2,00]	0,06 [-0,03; 0,15]
FIGARO-DKD	2.326	686 (29,5)	2.302	623 (27,1)	1,09 [0,99; 1,20]; 0,0668	1,13 [0,99; 1,28]	0,02 [0,00; 0,05]
PT Diabetes mellitus							
FIGARO-DKD	2.326	64 (2,8)	2.302	85 (3,7)	0,75 [0,54; 1,03]; 0,0709	0,74 [0,53; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,00]
PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt							
FIGARO-DKD	2.326	67 (2,9)	2.302	49 (2,1)	1,35 [0,94; 1,95]; 0,1032	1,36 [0,94; 1,98]	0,01 [0,00; 0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Diabetische metabolische Dekompensation							
FIGARO-DKD	2.326	32 (1,4)	2.302	22 (1,0)	1,44 [0,84; 2,47]; 0,1859	1,45 [0,84; 2,50]	0,00 [0,00; 0,01]
PT Dyslipidämie							
FIGARO-DKD	2.326	37 (1,6)	2.302	30 (1,3)	1,22 [0,76; 1,97]; 0,4138	1,22 [0,75; 1,99]	0,00 [0,00; 0,01]
PT Gicht							
FIGARO-DKD	2.326	41 (1,8)	2.302	33 (1,4)	1,23 [0,78; 1,94]; 0,3730	1,23 [0,78; 1,96]	0,00 [0,00; 0,01]
PT Hyperglykämie							
FIGARO-DKD	2.326	59 (2,5)	2.302	52 (2,3)	1,12 [0,78; 1,62]; 0,5373	1,13 [0,77; 1,64]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Hyperkaliämie							
FIDELIO-DKD	210	18 (8,6)	221	13 (5,9)	1,46 [0,73; 2,90]; 0,2834	1,50 [0,72; 3,14]	0,03 [-0,02; 0,08]
FIGARO-DKD	2.326	149 (6,4)	2.302	77 (3,3)	1,92 [1,46; 2,51]; <0,0001	1,98 [1,49; 2,62]	0,03 [0,02; 0,04]
PT Hyperlipidämie							
FIGARO-DKD	2.326	24 (1,0)	2.302	28 (1,2)	0,85 [0,49; 1,46]; 0,5520	0,85 [0,49; 1,47]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Hypertriglyzeridämie							
FIGARO-DKD	2.326	47 (2,0)	2.302	32 (1,4)	1,45 [0,93; 2,27]; 0,0998	1,46 [0,93; 2,30]	0,01 [0,00; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Hyperurikämie							
FIDELIO-DKD	210	14 (6,7)	221	8 (3,6)	1,84 [0,79; 4,30]; 0,1581	1,90 [0,78; 4,63]	0,03 [-0,01; 0,07]
FIGARO-DKD	2.326	104 (4,5)	2.302	69 (3,0)	1,49 [1,11; 2,01]; 0,0087	1,52 [1,11; 2,07]	0,02 [0,00; 0,03]
PT Hypoglykämie							
FIDELIO-DKD	210	8 (3,8)	221	17 (7,7)	0,50 [0,22; 1,12]; 0,0926	0,48 [0,20; 1,13]	-0,04 [-0,08; 0,01]
FIGARO-DKD	2.326	100 (4,3)	2.302	91 (4,0)	1,09 [0,82; 1,44]; 0,5541	1,09 [0,82; 1,46]	0,00 [-0,01; 0,02]
PT Hypokaliämie							
FIGARO-DKD	2.326	25 (1,1)	2.302	51 (2,2)	0,49 [0,30; 0,78]; 0,0028	0,48 [0,30; 0,78]	-0,01 [-0,02; 0,00]
PT Hyponatriämie							
FIGARO-DKD	2.326	25 (1,1)	2.302	10 (0,4)	2,47 [1,19; 5,14]; 0,0152	2,49 [1,19; 5,20]	0,01 [0,00; 0,01]
PT Diabetes mellitus Typ 2							
FIGARO-DKD	2.326	53 (2,3)	2.302	53 (2,3)	0,99 [0,68; 1,44]; 0,9569	0,99 [0,67; 1,45]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Vitamin D-Mangel							
FIGARO-DKD	2.326	44 (1,9)	2.302	38 (1,7)	1,15 [0,75; 1,76]; 0,5348	1,15 [0,74; 1,78]	0,00 [-0,01; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
FIDELIO-DKD	210	53 (25,2)	221	51 (23,1)	1,09 [0,78; 1,53]; 0,6003	1,13 [0,72; 1,75]	0,02 [-0,06; 0,10]
FIGARO-DKD	2.326	615 (26,4)	2.302	607 (26,4)	1,00 [0,91; 1,10]; 0,9558	1,00 [0,88; 1,14]	0,00 [-0,03; 0,03]
PT Arthralgie							
FIDELIO-DKD	210	12 (5,7)	221	11 (5,0)	1,15 [0,52; 2,55]; 0,7339	1,16 [0,50; 2,68]	0,01 [-0,04; 0,05]
FIGARO-DKD	2.326	176 (7,6)	2.302	154 (6,7)	1,13 [0,92; 1,39]; 0,2469	1,14 [0,91; 1,43]	0,01 [-0,01; 0,02]
PT Arthritis							
FIGARO-DKD	2.326	23 (1,0)	2.302	19 (0,8)	1,20 [0,65; 2,19]; 0,5582	1,20 [0,65; 2,21]	0,00 [0,00; 0,01]
PT Rückenschmerzen							
FIDELIO-DKD	210	15 (7,1)	221	12 (5,4)	1,32 [0,63; 2,74]; 0,4648	1,34 [0,61; 2,93]	0,02 [-0,03; 0,06]
FIGARO-DKD	2.326	147 (6,3)	2.302	135 (5,9)	1,08 [0,86; 1,35]; 0,5174	1,08 [0,85; 1,38]	0,01 [-0,01; 0,02]
PT Bandscheibenprotrusion							
FIGARO-DKD	2.326	30 (1,3)	2.302	29 (1,3)	1,02 [0,62; 1,70]; 0,9275	1,02 [0,61; 1,71]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Muskelspasmen							
FIGARO-DKD	2.326	60 (2,6)	2.302	74 (3,2)	0,80 [0,57; 1,12]; 0,1986	0,80 [0,56; 1,13]	-0,01 [-0,02; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Myalgie							
FIGARO-DKD	2.326	41 (1,8)	2.302	47 (2,0)	0,86 [0,57; 1,31]; 0,4875	0,86 [0,56; 1,31]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Nackenschmerzen							
FIGARO-DKD	2.326	25 (1,1)	2.302	25 (1,1)	0,99 [0,57; 1,72]; 0,9706	0,99 [0,57; 1,73]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Osteoarthritis							
FIGARO-DKD	2.326	55 (2,4)	2.302	59 (2,6)	0,92 [0,64; 1,33]; 0,6634	0,92 [0,64; 1,34]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Schmerz in einer Extremität							
FIGARO-DKD	2.326	86 (3,7)	2.302	76 (3,3)	1,12 [0,83; 1,52]; 0,4641	1,13 [0,82; 1,54]	0,00 [-0,01; 0,02]
PT Rotatorensyndrom der Schulter							
FIGARO-DKD	2.326	21 (0,9)	2.302	27 (1,2)	0,77 [0,44; 1,36]; 0,3660	0,77 [0,43; 1,36]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Osteoarthritis der Wirbelsäule							
FIGARO-DKD	2.326	27 (1,2)	2.302	31 (1,3)	0,86 [0,52; 1,44]; 0,5702	0,86 [0,51; 1,45]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
FIDELIO-DKD	210	17 (8,1)	221	15 (6,8)	1,19 [0,61; 2,33]; 0,6052	1,21 [0,59; 2,49]	0,01 [-0,04; 0,06]
FIGARO-DKD	2.326	155 (6,7)	2.302	171 (7,4)	0,90 [0,73; 1,11]; 0,3098	0,89 [0,71; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
FIDELIO-DKD	210	41 (19,5)	221	33 (14,9)	1,31 [0,86; 1,99]; 0,2083	1,38 [0,84; 2,29]	0,05 [-0,03; 0,12]
FIGARO-DKD	2.326	470 (20,2)	2.302	433 (18,8)	1,07 [0,96; 1,21]; 0,2308	1,09 [0,95; 1,26]	0,01 [-0,01; 0,04]
PT Diabetische Neuropathie							
FIGARO-DKD	2.326	55 (2,4)	2.302	61 (2,6)	0,89 [0,62; 1,28]; 0,5350	0,89 [0,62; 1,29]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Schwindelgefühl							
FIGARO-DKD	2.326	100 (4,3)	2.302	79 (3,4)	1,25 [0,94; 1,67]; 0,1269	1,26 [0,94; 1,71]	0,01 [0,00; 0,02]
PT Kopfschmerzen							
FIGARO-DKD	2.326	85 (3,7)	2.302	73 (3,2)	1,15 [0,85; 1,57]; 0,3659	1,16 [0,84; 1,59]	0,01 [-0,01; 0,02]
PT Hypoästhesie							
FIGARO-DKD	2.326	21 (0,9)	2.302	26 (1,1)	0,80 [0,45; 1,42]; 0,4430	0,80 [0,45; 1,42]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Ischialgie							
FIGARO-DKD	2.326	18 (0,8)	2.302	28 (1,2)	0,64 [0,35; 1,15]; 0,1326	0,63 [0,35; 1,15]	0,00 [-0,01; 0,00]
SOC Psychiatrische Erkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	134 (5,8)	2.302	131 (5,7)	1,01 [0,80; 1,28]; 0,9181	1,01 [0,79; 1,30]	0,00 [-0,01; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Angst							
FIGARO-DKD	2.326	18 (0,8)	2.302	23 (1,0)	0,78 [0,42; 1,43]; 0,4148	0,77 [0,42; 1,44]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Depression							
FIGARO-DKD	2.326	36 (1,5)	2.302	41 (1,8)	0,87 [0,56; 1,36]; 0,5353	0,87 [0,55; 1,36]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Schlaflosigkeit							
FIGARO-DKD	2.326	49 (2,1)	2.302	42 (1,8)	1,16 [0,77; 1,74]; 0,4899	1,16 [0,76; 1,76]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
FIDELIO-DKD	210	30 (14,3)	221	29 (13,1)	1,09 [0,68; 1,75]; 0,7255	1,10 [0,64; 1,91]	0,01 [-0,05; 0,08]
FIGARO-DKD	2.326	241 (10,4)	2.302	307 (13,3)	0,78 [0,66; 0,91]; 0,0018	0,75 [0,63; 0,90]	-0,03 [-0,05; -0,01]
PT Akute Nierenschädigung							
FIGARO-DKD	2.326	33 (1,4)	2.302	33 (1,4)	0,99 [0,61; 1,60]; 0,9662	0,99 [0,61; 1,61]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Diabetische Nephropathie							
FIGARO-DKD	2.326	11 (0,5)	2.302	29 (1,3)	0,38 [0,19; 0,75]; 0,0055	0,37 [0,19; 0,75]	-0,01 [-0,01; 0,00]
PT Dysurie							
FIGARO-DKD	2.326	11 (0,5)	2.302	23 (1,0)	0,47 [0,23; 0,97]; 0,0407	0,47 [0,23; 0,97]	-0,01 [-0,01; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Hämaturie							
FIGARO-DKD	2.326	19 (0,8)	2.302	33 (1,4)	0,57 [0,33; 1,00]; 0,0496	0,57 [0,32; 1,00]	-0,01 [-0,01; 0,00]
PT Nephrolithiasis							
FIGARO-DKD	2.326	31 (1,3)	2.302	34 (1,5)	0,90 [0,56; 1,46]; 0,6769	0,90 [0,55; 1,47]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Nierenzyste							
FIGARO-DKD	2.326	26 (1,1)	2.302	32 (1,4)	0,80 [0,48; 1,35]; 0,4060	0,80 [0,48; 1,35]	0,00 [-0,01; 0,00]
PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung							
FIGARO-DKD	2.326	32 (1,4)	2.302	29 (1,3)	1,09 [0,66; 1,80]; 0,7295	1,09 [0,66; 1,81]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
FIDELIO-DKD	210	13 (6,2)	221	16 (7,2)	0,86 [0,42; 1,73]; 0,6642	0,85 [0,40; 1,80]	-0,01 [-0,06; 0,04]
FIGARO-DKD	2.326	150 (6,4)	2.302	142 (6,2)	1,05 [0,84; 1,31]; 0,6950	1,05 [0,83; 1,33]	0,00 [-0,01; 0,02]
PT Gutartige Prostatahyperplasie							
FIGARO-DKD	2.326	66 (2,8)	2.302	65 (2,8)	1,01 [0,72; 1,41]; 0,9773	1,01 [0,71; 1,42]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
FIDELIO-DKD	210	30 (14,3)	221	39 (17,6)	0,81 [0,52; 1,25]; 0,3431	0,78 [0,46; 1,31]	-0,03 [-0,10; 0,04]
FIGARO-DKD	2.326	374 (16,1)	2.302	391 (17,0)	0,95 [0,83; 1,08]; 0,4068	0,94 [0,80; 1,09]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung							
FIGARO-DKD	2.326	34 (1,5)	2.302	36 (1,6)	0,94 [0,59; 1,49]; 0,7760	0,93 [0,58; 1,50]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Husten							
FIDELIO-DKD	210	8 (3,8)	221	12 (5,4)	0,70 [0,29; 1,68]; 0,4270	0,69 [0,28; 1,72]	-0,02 [-0,06; 0,02]
FIGARO-DKD	2.326	97 (4,2)	2.302	101 (4,4)	0,95 [0,72; 1,25]; 0,7150	0,95 [0,71; 1,26]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Dyspnoe							
FIGARO-DKD	2.326	47 (2,0)	2.302	71 (3,1)	0,66 [0,46; 0,94]; 0,0228	0,65 [0,45; 0,94]	-0,01 [-0,02; 0,00]
PT Schmerzen im Oropharynx							
FIGARO-DKD	2.326	27 (1,2)	2.302	26 (1,1)	1,03 [0,60; 1,76]; 0,9202	1,03 [0,60; 1,77]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Schlafapnoe-Syndrom							
FIGARO-DKD	2.326	24 (1,0)	2.302	25 (1,1)	0,95 [0,54; 1,66]; 0,8571	0,95 [0,54; 1,67]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
FIDELIO-DKD	210	28 (13,3)	221	33 (14,9)	0,89 [0,56; 1,42]; 0,6345	0,88 [0,51; 1,51]	-0,02 [-0,08; 0,05]
FIGARO-DKD	2.326	334 (14,4)	2.302	325 (14,1)	1,02 [0,88; 1,17]; 0,8143	1,02 [0,87; 1,20]	0,00 [-0,02; 0,02]
PT Diabetischer Fuß							
FIGARO-DKD	2.326	36 (1,5)	2.302	30 (1,3)	1,19 [0,73; 1,92]; 0,4836	1,19 [0,73; 1,94]	0,00 [0,00; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Ekzem							
FIGARO-DKD	2.326	35 (1,5)	2.302	32 (1,4)	1,08 [0,67; 1,74]; 0,7442	1,08 [0,67; 1,76]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Pruritus							
FIGARO-DKD	2.326	41 (1,8)	2.302	40 (1,7)	1,01 [0,66; 1,56]; 0,9482	1,02 [0,65; 1,58]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Ausschlag							
FIGARO-DKD	2.326	30 (1,3)	2.302	34 (1,5)	0,87 [0,54; 1,42]; 0,5859	0,87 [0,53; 1,43]	0,00 [-0,01; 0,01]
PT Hautulkus							
FIGARO-DKD	2.326	50 (2,1)	2.302	57 (2,5)	0,87 [0,60; 1,26]; 0,4603	0,87 [0,59; 1,27]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe							
FIDELIO-DKD	210	9 (4,3)	221	11 (5,0)	0,86 [0,36; 2,04]; 0,7333	0,86 [0,35; 2,11]	-0,01 [-0,05; 0,03]
FIGARO-DKD	2.326	145 (6,2)	2.302	113 (4,9)	1,27 [1,00; 1,61]; 0,0501	1,29 [1,00; 1,66]	0,01 [0,00; 0,03]
PT Katarakt-Operation							
FIGARO-DKD	2.326	21 (0,9)	2.302	22 (1,0)	0,95 [0,52; 1,71]; 0,8514	0,94 [0,52; 1,72]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Gefäßerkrankungen							
FIDELIO-DKD	210	52 (24,8)	221	45 (20,4)	1,22 [0,86; 1,73]; 0,2754	1,29 [0,82; 2,03]	0,04 [-0,04; 0,12]
FIGARO-DKD	2.326	347 (14,9)	2.302	398 (17,3)	0,86 [0,76; 0,99]; 0,0284	0,84 [0,72; 0,98]	-0,02 [-0,05; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
PT Hypertonie							
FIDELIO-DKD	210	18 (8,6)	221	24 (10,9)	0,79 [0,44; 1,41]; 0,4249	0,77 [0,41; 1,46]	-0,02 [-0,08; 0,03]
FIGARO-DKD	2.326	141 (6,1)	2.302	202 (8,8)	0,69 [0,56; 0,85]; 0,0005	0,67 [0,54; 0,84]	-0,03 [-0,04; -0,01]
PT Hypotonie							
FIDELIO-DKD	210	13 (6,2)	221	2 (0,9)	6,84 [1,56; 29,95]; 0,0107	7,23 [1,61; 32,42]	0,05 [0,02; 0,09]
FIGARO-DKD	2.326	69 (3,0)	2.302	36 (1,6)	1,90 [1,27; 2,83]; 0,0017	1,92 [1,28; 2,89]	0,01 [0,01; 0,02]
PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit							
FIGARO-DKD	2.326	28 (1,2)	2.302	39 (1,7)	0,71 [0,44; 1,15]; 0,1647	0,71 [0,43; 1,15]	-0,01 [-0,01; 0,00]
<p>a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
SOC Herzerkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	24 (1,0)	2.302	36 (1,6)	0,66 [0,40; 1,10]; 0,1123	0,66 [0,39; 1,10]	-0,01 [-0,01; 0,00]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
FIGARO-DKD	2.326	19 (0,8)	2.302	31 (1,3)	0,61 [0,34; 1,07]; 0,0846	0,60 [0,34; 1,07]	-0,01 [-0,01; 0,00]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	96 (4,1)	2.302	117 (5,1)	0,81 [0,62; 1,06]; 0,1217	0,80 [0,61; 1,06]	-0,01 [-0,02; 0,00]
PT Pneumonie							
FIGARO-DKD	2.326	14 (0,6)	2.302	27 (1,2)	0,51 [0,27; 0,98]; 0,0420	0,51 [0,27; 0,98]	-0,01 [-0,01; 0,00]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
FIGARO-DKD	2.326	46 (2,0)	2.302	44 (1,9)	1,04 [0,69; 1,56]; 0,8704	1,04 [0,68; 1,57]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	26 (1,1)	2.302	26 (1,1)	0,99 [0,58; 1,70]; 0,9700	0,99 [0,57; 1,71]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
FIGARO-DKD	2.326	48 (2,1)	2.302	47 (2,0)	1,01 [0,68; 1,51]; 0,9581	1,01 [0,67; 1,52]	0,00 [-0,01; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
FIGARO-DKD	2.326	26 (1,1)	2.302	38 (1,7)	0,68 [0,41; 1,11]; 0,1230	0,67 [0,41; 1,11]	-0,01 [-0,01; 0,00]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
FIGARO-DKD	2.326	22 (0,9)	2.302	34 (1,5)	0,64 [0,38; 1,09]; 0,1013	0,64 [0,37; 1,09]	-0,01 [-0,01; 0,00]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
FIGARO-DKD	2.326	36 (1,5)	2.302	38 (1,7)	0,94 [0,60; 1,47]; 0,7800	0,94 [0,59; 1,48]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Gefäßerkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	33 (1,4)	2.302	32 (1,4)	1,02 [0,63; 1,65]; 0,9340	1,02 [0,63; 1,67]	0,00 [-0,01; 0,01]
<p>a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set, Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2)

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
SOC Herzerkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	32 (1,4)	2.302	32 (1,4)	0,99 [0,61; 1,61]; 0,9667	0,99 [0,60; 1,62]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Augenerkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	40 (1,7)	2.302	30 (1,3)	1,32 [0,83; 2,11]; 0,2474	1,33 [0,82; 2,14]	0,00 [0,00; 0,01]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
FIGARO-DKD	2.326	57 (2,5)	2.302	65 (2,8)	0,87 [0,61; 1,23]; 0,4287	0,87 [0,60; 1,24]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
FIGARO-DKD	2.326	28 (1,2)	2.302	34 (1,5)	0,82 [0,50; 1,34]; 0,4198	0,81 [0,49; 1,35]	0,00 [-0,01; 0,00]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
FIDELIO-DKD	210	16 (7,6)	221	15 (6,8)	1,12 [0,57; 2,21]; 0,7385	1,13 [0,55; 2,35]	0,01 [-0,04; 0,06]
FIGARO-DKD	2.326	202 (8,7)	2.302	236 (10,3)	0,85 [0,71; 1,01]; 0,0689	0,83 [0,68; 1,01]	-0,02 [-0,03; 0,00]
PT Pneumonie							
FIGARO-DKD	2.326	40 (1,7)	2.302	68 (3,0)	0,58 [0,40; 0,86]; 0,0061	0,58 [0,39; 0,85]	-0,01 [-0,02; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
FIGARO-DKD	2.326	62 (2,7)	2.302	48 (2,1)	1,28 [0,88; 1,86]; 0,1962	1,29 [0,88; 1,88]	0,01 [0,00; 0,02]
SOC Untersuchungen							
FIGARO-DKD	2.326	16 (0,7)	2.302	23 (1,0)	0,69 [0,37; 1,30]; 0,2496	0,69 [0,36; 1,30]	0,00 [-0,01; 0,00]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
FIDELIO-DKD	210	13 (6,2)	221	8 (3,6)	1,71 [0,72; 4,04]; 0,2215	1,76 [0,71; 4,33]	0,03 [-0,02; 0,07]
FIGARO-DKD	2.326	106 (4,6)	2.302	92 (4,0)	1,14 [0,87; 1,50]; 0,3464	1,15 [0,86; 1,53]	0,01 [-0,01; 0,02]
PT Diabetes mellitus Typ 2							
FIGARO-DKD	2.326	27 (1,2)	2.302	21 (0,9)	1,27 [0,72; 2,24]; 0,4052	1,28 [0,72; 2,26]	0,00 [0,00; 0,01]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	44 (1,9)	2.302	43 (1,9)	1,01 [0,67; 1,54]; 0,9526	1,01 [0,66; 1,55]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
FIDELIO-DKD	210	11 (5,2)	221	7 (3,2)	1,65 [0,65; 4,19]; 0,2884	1,69 [0,64; 4,45]	0,02 [-0,02; 0,06]
FIGARO-DKD	2.326	78 (3,4)	2.302	90 (3,9)	0,86 [0,64; 1,16]; 0,3123	0,85 [0,63; 1,16]	-0,01 [-0,02; 0,01]
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
FIGARO-DKD	2.326	64 (2,8)	2.302	46 (2,0)	1,38 [0,95; 2,00]; 0,0941	1,39 [0,95; 2,04]	0,01 [0,00; 0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^a	OR [95%-KI] ^b	RD [95%-KI] ^c
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
FIGARO-DKD	2.326	51 (2,2)	2.302	61 (2,6)	0,83 [0,57; 1,20]; 0,3122	0,82 [0,57; 1,20]	-0,01 [-0,01; 0,00]
PT Diabetische Nephropathie							
FIGARO-DKD	2.326	7 (0,3)	2.302	22 (1,0)	0,32 [0,14; 0,74]; 0,0076	0,31 [0,13; 0,73]	-0,01 [-0,01; 0,00]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
FIGARO-DKD	2.326	42 (1,8)	2.302	56 (2,4)	0,74 [0,50; 1,10]; 0,1401	0,74 [0,49; 1,11]	-0,01 [-0,02; 0,00]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
FIGARO-DKD	2.326	27 (1,2)	2.302	31 (1,3)	0,86 [0,52; 1,44]; 0,5702	0,86 [0,51; 1,45]	0,00 [-0,01; 0,01]
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe							
FIGARO-DKD	2.326	56 (2,4)	2.302	43 (1,9)	1,29 [0,87; 1,91]; 0,2059	1,30 [0,87; 1,94]	0,01 [0,00; 0,01]
SOC Gefäßerkrankungen							
FIGARO-DKD	2.326	33 (1,4)	2.302	37 (1,6)	0,88 [0,55; 1,41]; 0,5995	0,88 [0,55; 1,41]	0,00 [-0,01; 0,01]
a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Studie FIDELIO-DKD

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Insgesamt trat bei 86,2% der Patienten im Interventionsarm und 80,5% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 16,7% der Patienten im Interventionsarm und 17,2% der Patienten im Kontrollarm auf. SUE traten bei 31,0% der Patienten im Interventionsarm und 30,3% der Patienten im Kontrollarm auf. UE, die zum Therapieabbruch führen, traten bei 4,8% der Patienten im Interventionsarm und 5,0% der Patienten im Kontrollarm auf. Zwischen den Behandlungen besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigt analoge Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Im Folgenden sind jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten und für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt.

- PT Hypotonie: Insgesamt trat bei 6,2% der Patienten im Interventionsarm und 0,9% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hypotonie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 6,84 [1,56; 29,95]; p=0,0107).

Für keines der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Für keines der SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Studie FIGARO-DKD

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Insgesamt trat bei 83,4% der Patienten im Interventionsarm und 84,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE auf. SUE traten bei 28,6% der Patienten im Interventionsarm und 30,6% der Patienten im Kontrollarm auf. UE, die zum Therapieabbruch führen, traten bei 3,7% der Patienten im Interventionsarm und 4,1% der Patienten im Kontrollarm auf. Zwischen den Behandlungen besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Mindestens ein schweres UE trat bei 15,0% der Patienten im Interventionsarm und 17,8% der Patienten im Kontrollarm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,96]; p=0,0101).

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigt analoge Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT wurden im Vergleich zum Kontrollarm sowohl Ereignisse, die unter der Intervention seltener als auch solche, die häufiger auftraten, identifiziert.

Im Folgenden sind jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten und für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt.

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon besteht

- SOC Herzerkrankungen: Insgesamt trat bei 11,1% der Patienten im Interventionsarm und 13,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Herzerkrankungen auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,99]; p=0,0387).
- PT Herzinsuffizienz: Insgesamt trat bei 0,9% der Patienten im Interventionsarm und 1,7% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Herzinsuffizienz auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,56 [0,33; 0,94]; p=0,0278).
- PT Dickdarmpolyp: Insgesamt trat bei 1,0% der Patienten im Interventionsarm und 1,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Dickdarmpolyp auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,56 [0,33; 0,92]; p=0,0230).
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Insgesamt trat bei 14,5% der Patienten im Interventionsarm und 16,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,86 [0,75; 0,99]; p=0,0298).
- PT Ödem peripher: Insgesamt trat bei 4,7% der Patienten im Interventionsarm und 7,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Ödem peripher auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,65 [0,51; 0,82]; p=0,0003).
- PT COVID-19: Insgesamt trat bei 0,7% der Patienten im Interventionsarm und 1,4% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT COVID-19 auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,29; 0,98]; p=0,0234).

- PT Erysipel: Insgesamt trat bei 0,6% der Patienten im Interventionsarm und 1,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Erysipel auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,27; 0,98]; p=0,0420).
- PT Pneumonie: Insgesamt trat bei 3,7% der Patienten im Interventionsarm und 5,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Pneumonie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,0017).
- PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht: Insgesamt trat bei 3,0% der Patienten im Interventionsarm und 4,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 1,00]; p=0,0479).
- PT Hypokaliämie: Insgesamt trat bei 1,1% der Patienten im Interventionsarm und 2,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hypokaliämie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,49 [0,30; 0,78]; p=0,0028).
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Insgesamt trat bei 10,4% der Patienten im Interventionsarm und 13,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,78 [0,66; 0,91]; p=0,0018).
- PT Diabetische Nephropathie: Insgesamt trat bei 0,5% der Patienten im Interventionsarm und 1,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Diabetische Nephropathie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,38 [0,19; 0,75]; p=0,0055).
- PT Dysurie: Insgesamt trat bei 0,5% der Patienten im Interventionsarm und 1,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Dysurie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,47 [0,23; 0,97]; p=0,0407).
- PT Hämaturie: Insgesamt trat bei 0,8% der Patienten im Interventionsarm und 1,4% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hämaturie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,57 [0,33; 1,00]; p=0,0496).
- PT Dyspnoe: Insgesamt trat bei 2,0% der Patienten im Interventionsarm und 3,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Dyspnoe auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,66 [0,46; 0,94]; p=0,0228).

- SOC Gefäßerkrankungen: Insgesamt trat bei 14,9% der Patienten im Interventionsarm und 17,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Gefäßerkrankungen auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,86 [0,76; 0,99]; p=0,0284).
- PT Hypertonie: Insgesamt trat bei 6,1% der Patienten im Interventionsarm und 8,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hypertonie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; p=0,0005).

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon besteht

- PT Kalium im Blut erhöht: Insgesamt trat bei 1,2% der Patienten im Interventionsarm und 0,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,91 [1,00; 3,63]; p=0,0488).
- PT Hyperkaliämie: Insgesamt trat bei 6,4% der Patienten im Interventionsarm und 3,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hyperkaliämie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,92 [1,46; 2,51]; p<0,0001).
- PT Hyperurikämie: Insgesamt trat bei 4,5% der Patienten im Interventionsarm und 3,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hyperurikämie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,49 [1,11; 2,01]; p=0,0087).
- PT Hyponatriämie: Insgesamt trat bei 1,1% der Patienten im Interventionsarm und 0,4% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hyponatriämie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 2,47 [1,19; 5,14]; p=0,0152).
- PT Hypotonie: Insgesamt trat bei 3,0% der Patienten im Interventionsarm und 1,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hypotonie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,90 [1,27; 2,83]; p=0,0017).

Im Folgenden sind schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten und für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt.

- PT Pneumonie: Insgesamt trat bei 0,6% der Patienten im Interventionsarm und 1,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Pneumonie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,51 [0,27; 0,98]; p=0,0420).

Im Folgenden sind SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten und für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt.

- PT Pneumonie: Insgesamt trat bei 1,7% der Patienten im Interventionsarm und 3,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Pneumonie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,58 [0,40; 0,86]; $p=0,0061$).
- PT Diabetische Nephropathie: Insgesamt trat bei 0,3% der Patienten im Interventionsarm und 1,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Diabetische Nephropathie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,74]; $p=0,0076$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

IPD-Meta-Analyse

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer wie auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Voraussetzungen für die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate gegeben sind. Zeigt der zur Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien durchgeführte Heterogenitätstest bedeutsame statistische Heterogenität ($p<0,05$), werden mögliche Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine binäre Analyse auf Basis der Safety Analysis Sets. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert. Den Vorgaben der Modulvorlage entsprechend wurden RR und OR berechnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse der Auswertung anhand des OR in Anhang 4-I abgelegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Subgroup	Finerenone + SoC	Placebo + SoC	Weight	Relative risk	Overall
Study	Events / Total	Events / Total	(%)	(fixed effect)	treatment
				95% CI	effect
Overall					
FIDELIO-DKD	181 / 210	178 / 221	8.3	1.07 [0.98,1.16]	Z=-0.24, p=0.8105
FIGARO-DKD	1939 / 2326	1937 / 2302	91.7	0.99 [0.97,1.02]	
Total	2120 / 2536	2115 / 2523		1.00 [0.97,1.02]	
Heterogeneity:	Q=2.94 (df=1)	p=0.0865	I ² =66.0%		

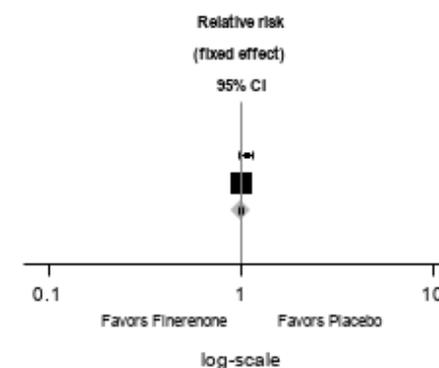


Abbildung 100: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Subgroup	Finerenone + SoC	Placebo + SoC	Weight	Relative risk	Overall
Study	Events / Total	Events / Total	(%)	(fixed effect)	treatment
				95% CI	effect
Overall					
FIDELIO-DKD	35 / 210	38 / 221	8.9	0.97 [0.64,1.47]	Z=-2.50, p=0.0124
FIGARO-DKD	349 / 2326	410 / 2302	91.1	0.84 [0.74,0.96]	
Total	384 / 2536	448 / 2523		0.85 [0.75,0.97]	
Heterogeneity:	Q=0.39 (df=1)	p=0.5306	I ² =0.0%		

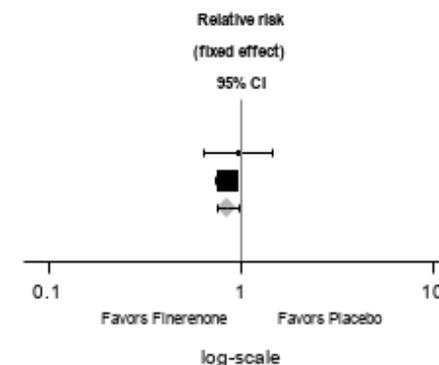


Abbildung 101: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

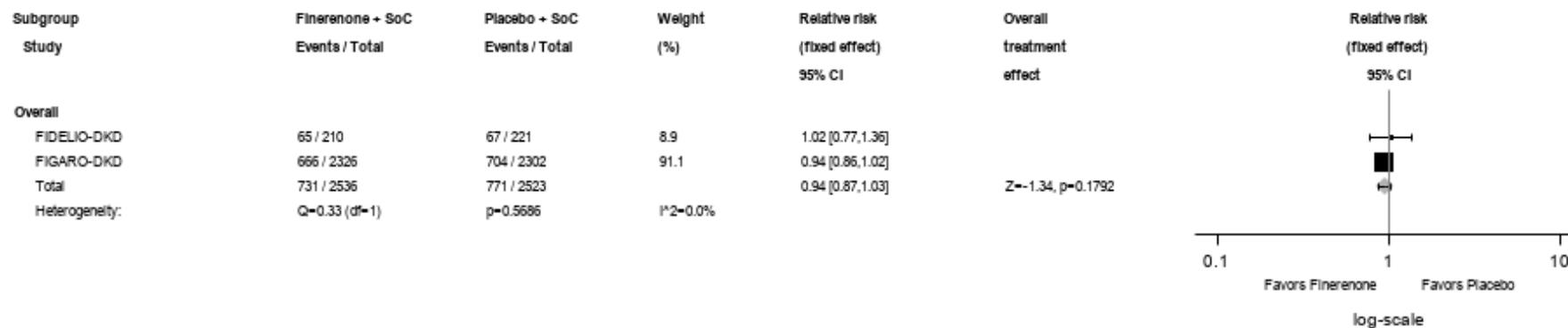


Abbildung 102: IPD-Meta-Analyse für SUE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

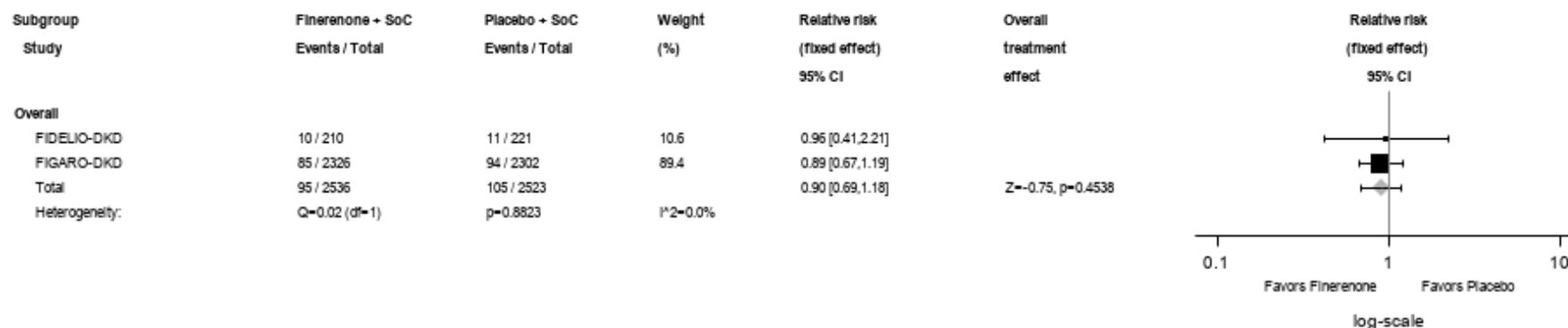


Abbildung 103: IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung)

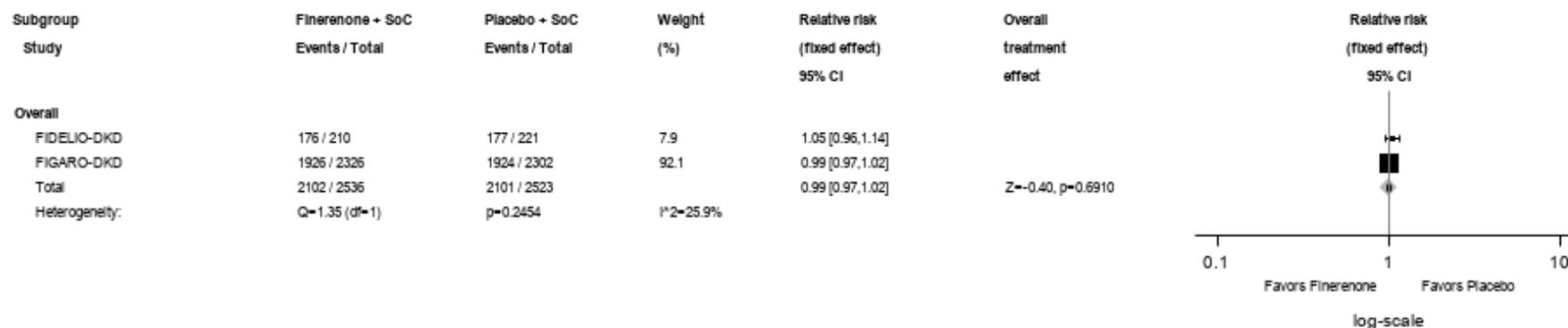


Abbildung 104: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

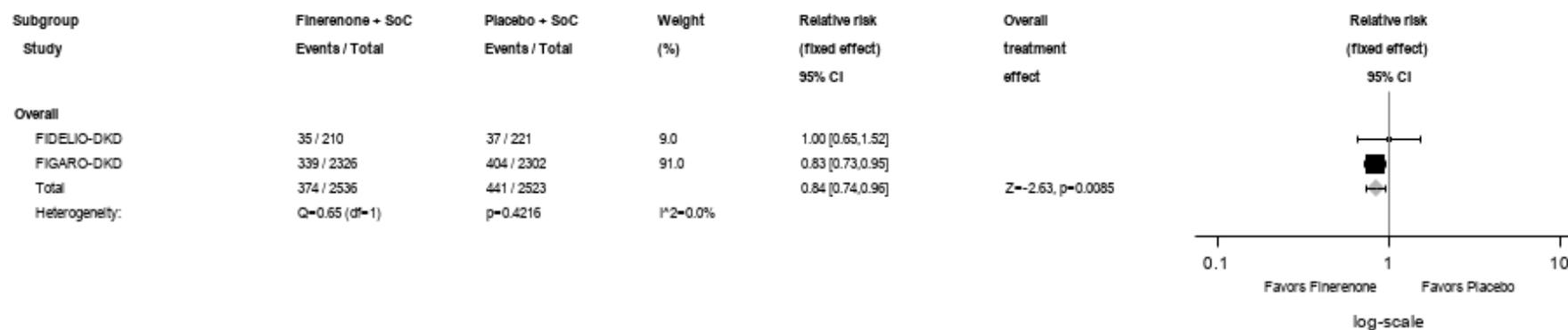


Abbildung 105: IPD-Meta-Analyse für schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

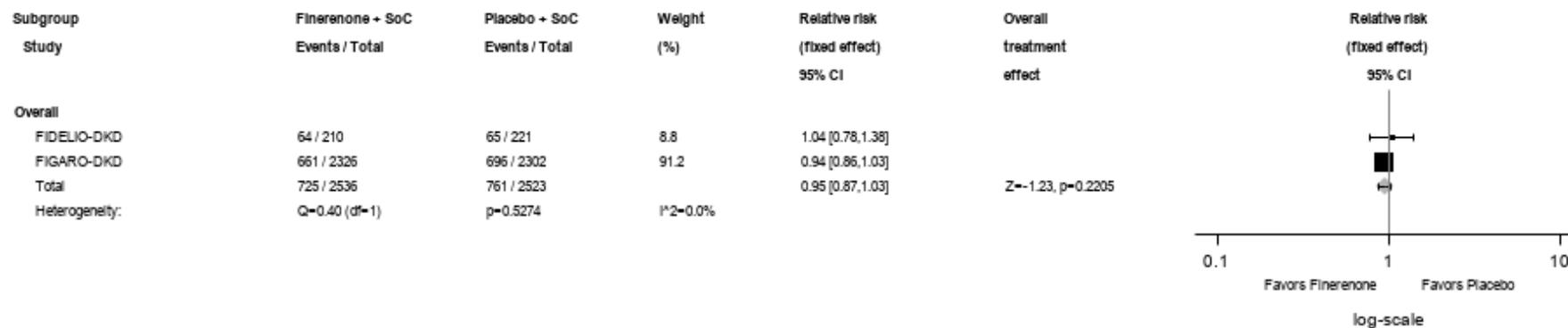


Abbildung 106: IPD-Meta-Analyse für SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

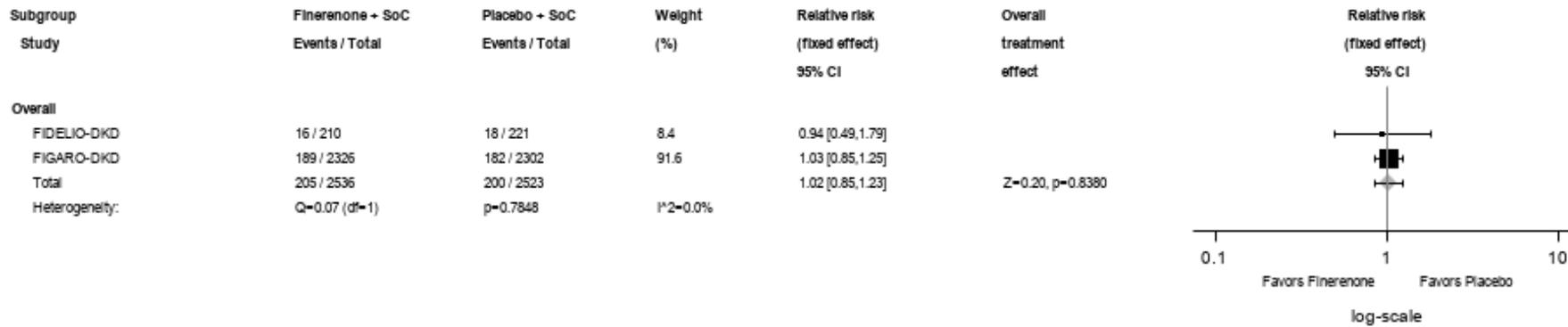


Abbildung 107: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

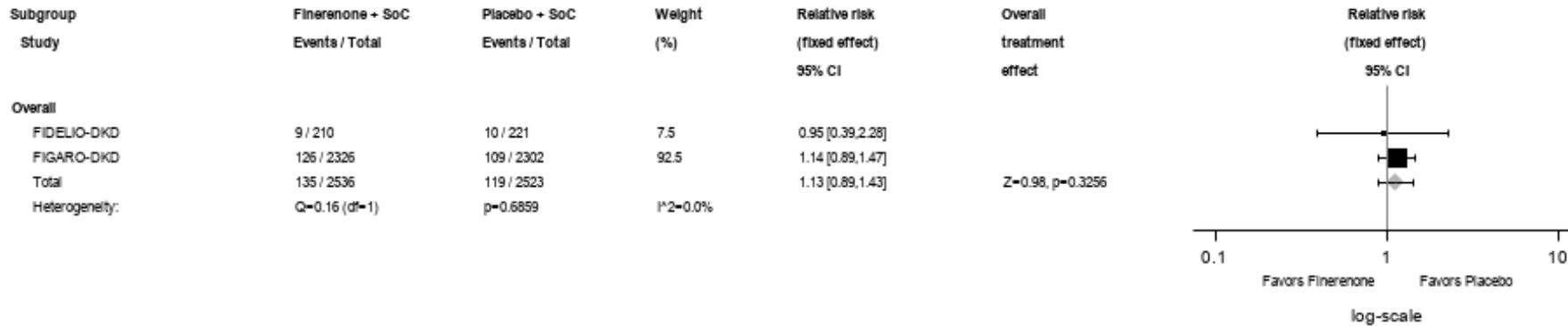


Abbildung 108: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Anämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

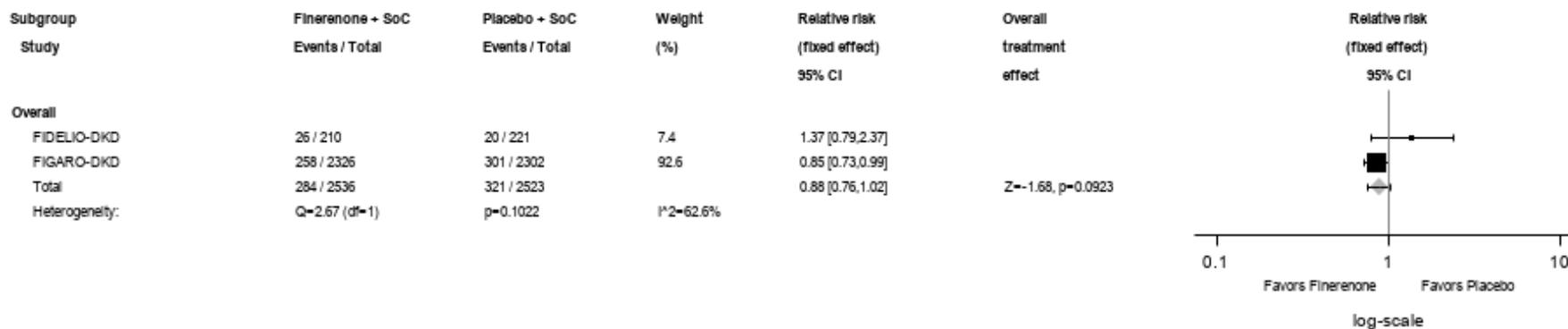


Abbildung 109: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

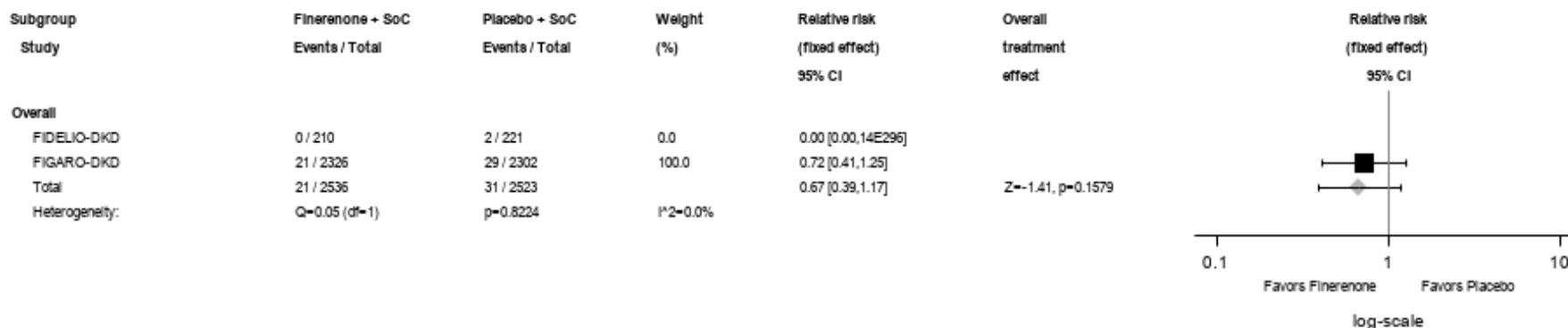


Abbildung 110: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Angina pectoris aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

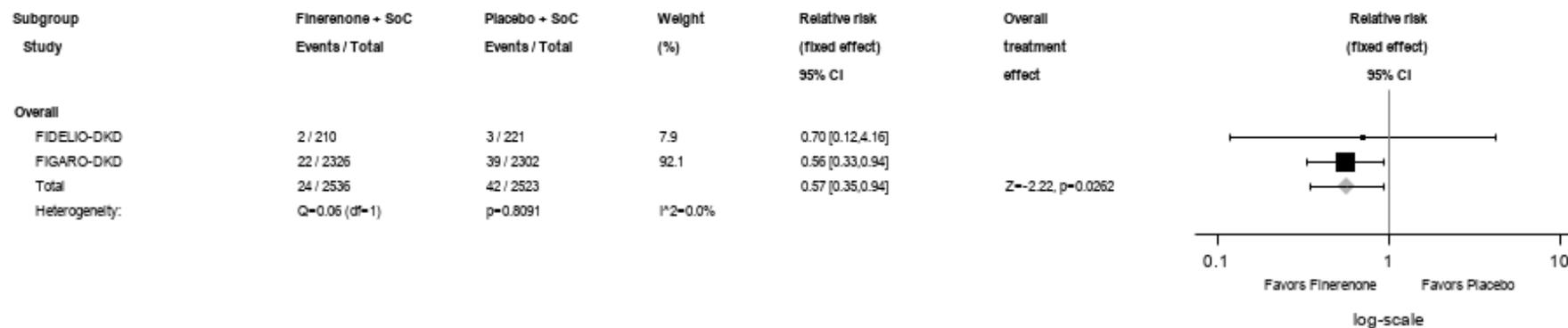


Abbildung 111: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herzinsuffizienz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

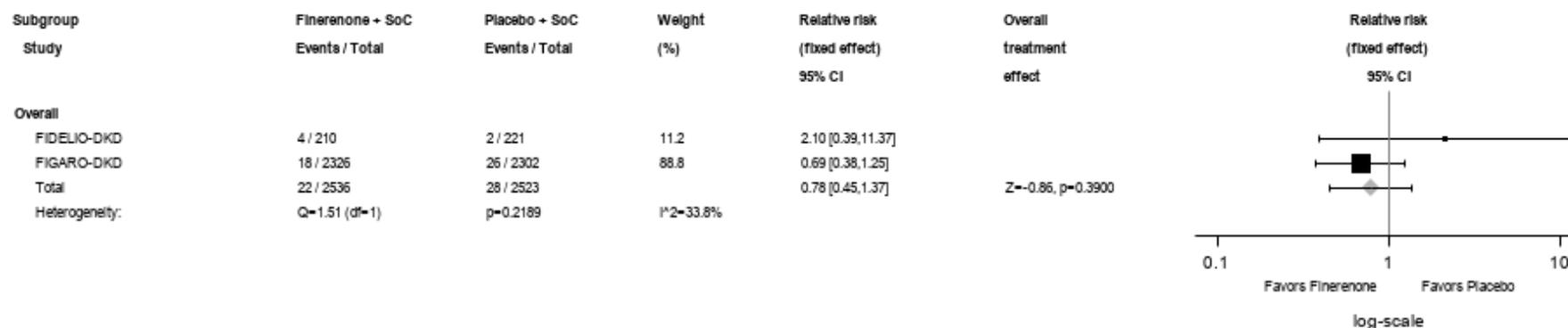


Abbildung 112: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Koronare Herzerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

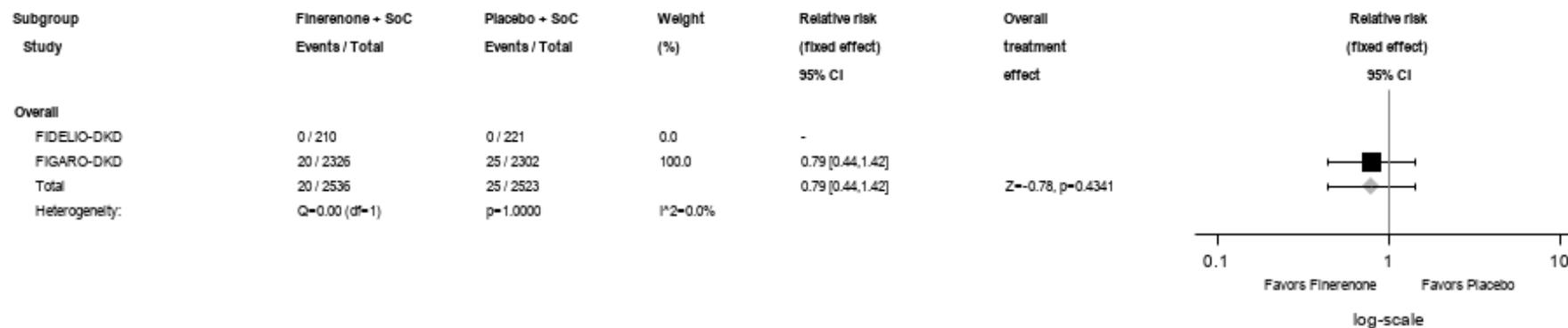


Abbildung 113: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Myokardiale Ischämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

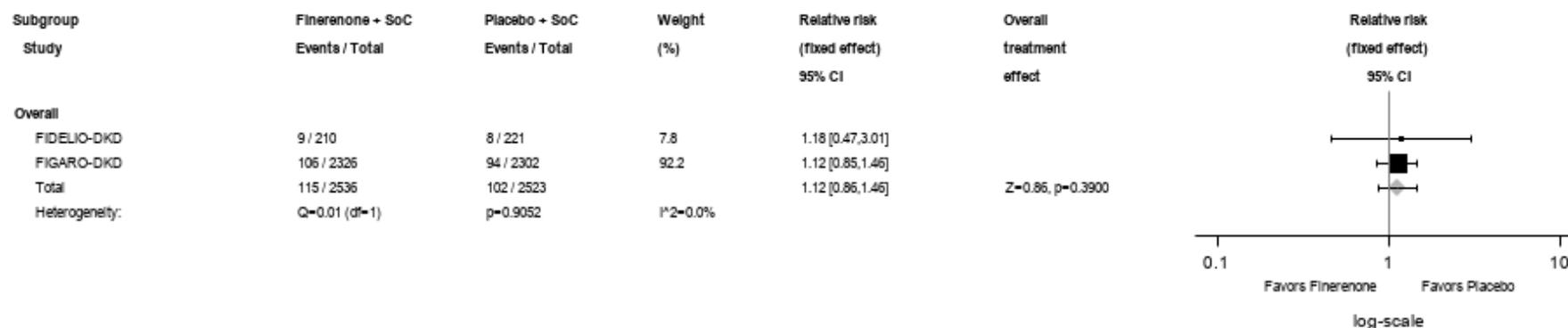


Abbildung 114: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

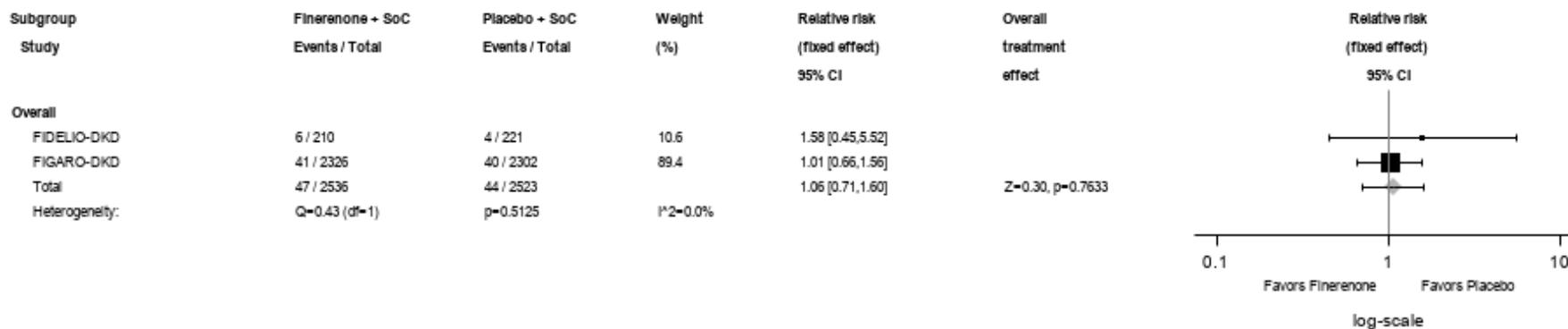


Abbildung 115: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Vertigo aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

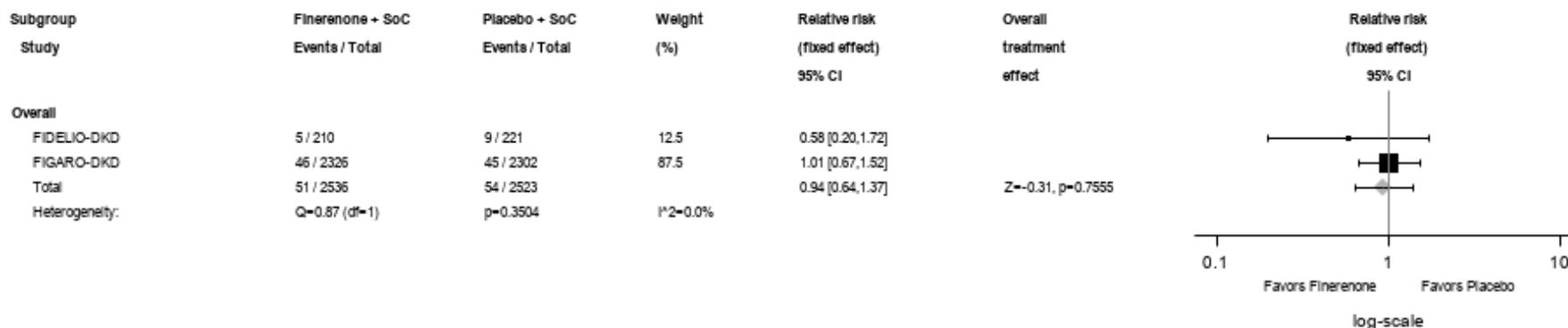


Abbildung 116: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Endokrine Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

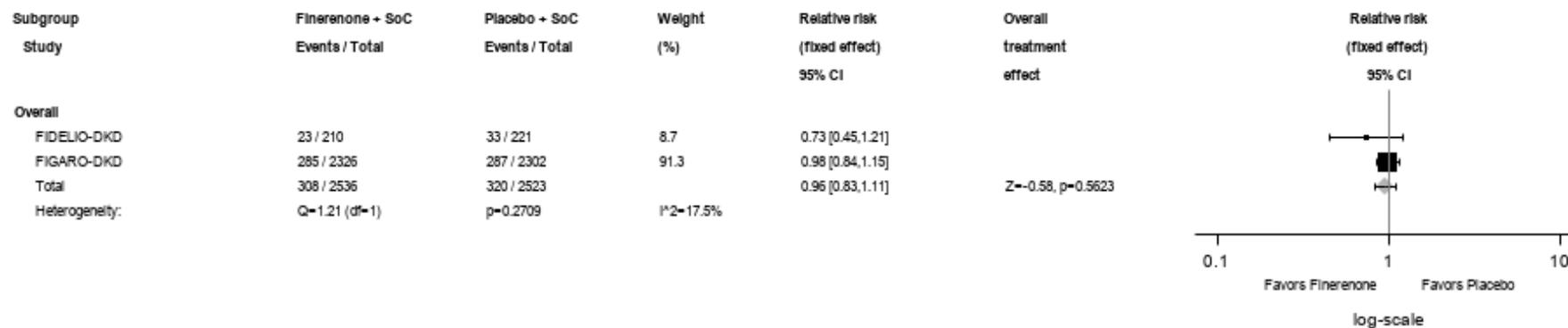


Abbildung 117: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

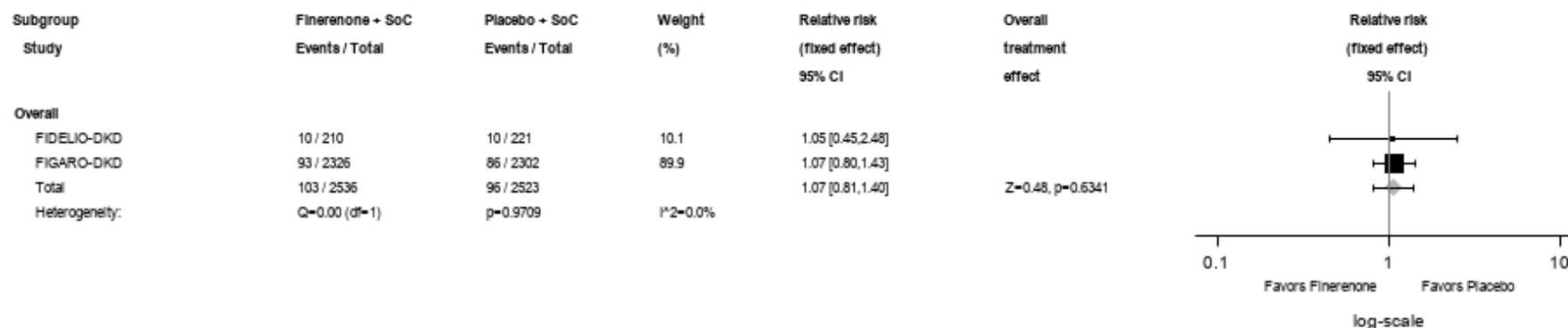


Abbildung 118: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Katarakt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

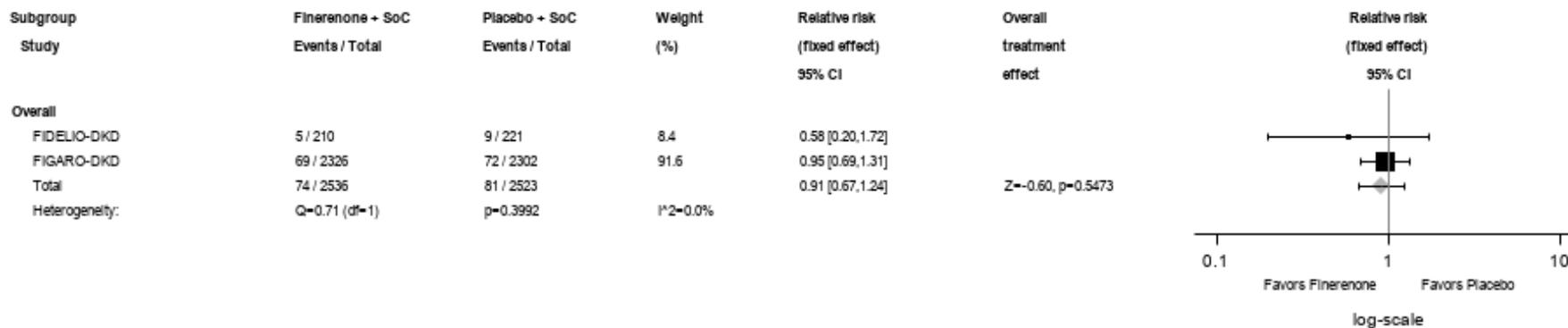


Abbildung 119: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Retinopathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

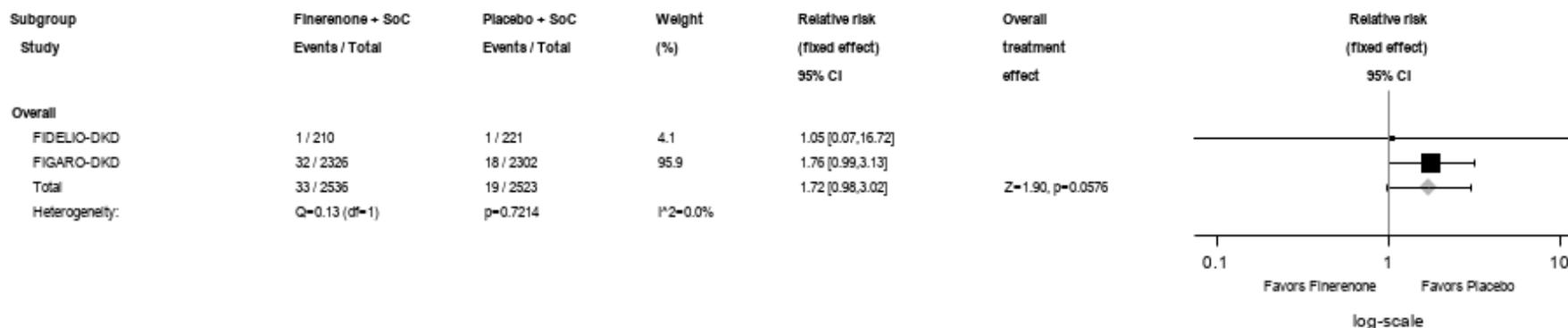


Abbildung 120: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glaskörperblutung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

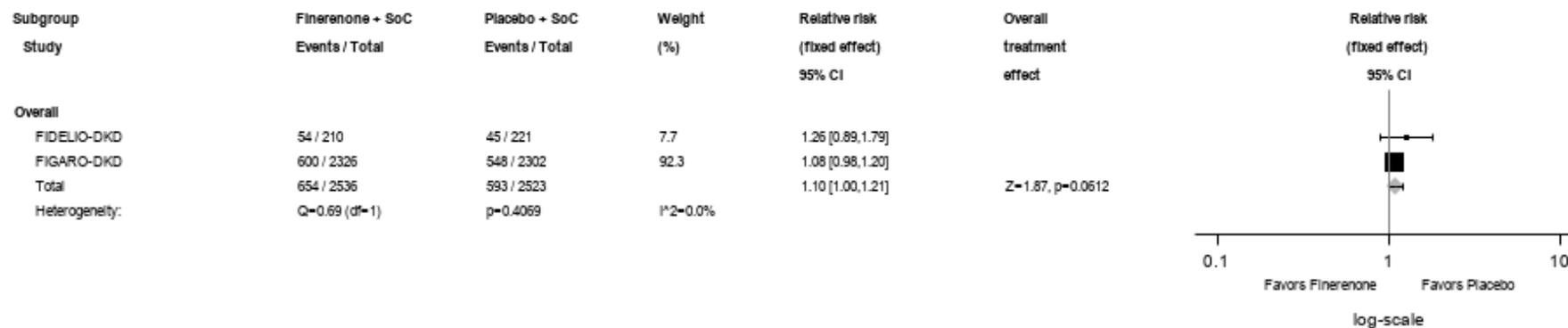


Abbildung 121: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

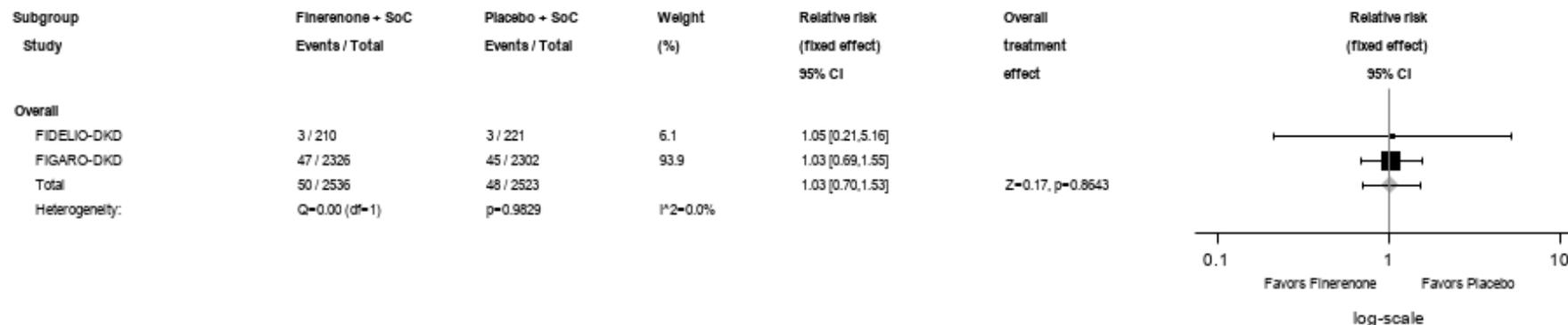


Abbildung 122: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

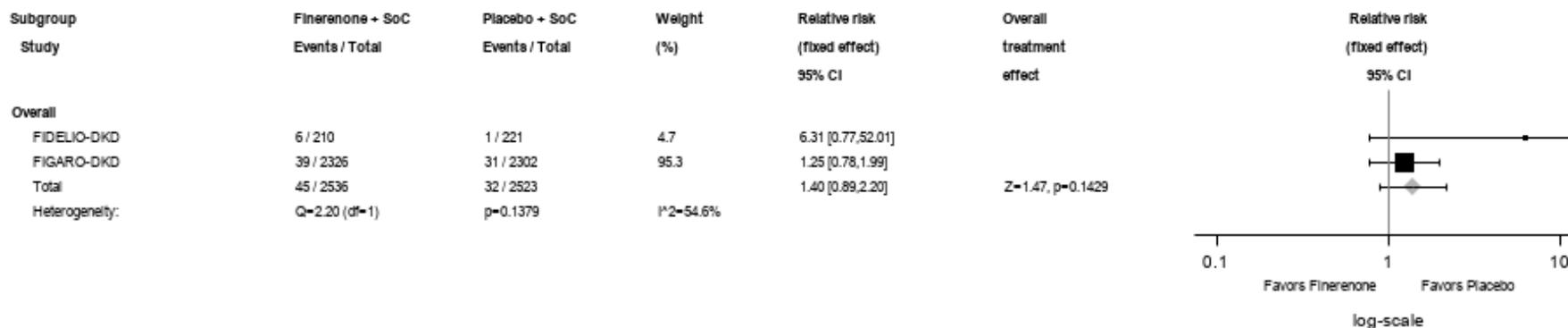


Abbildung 123: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerzen Oberbrauch aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

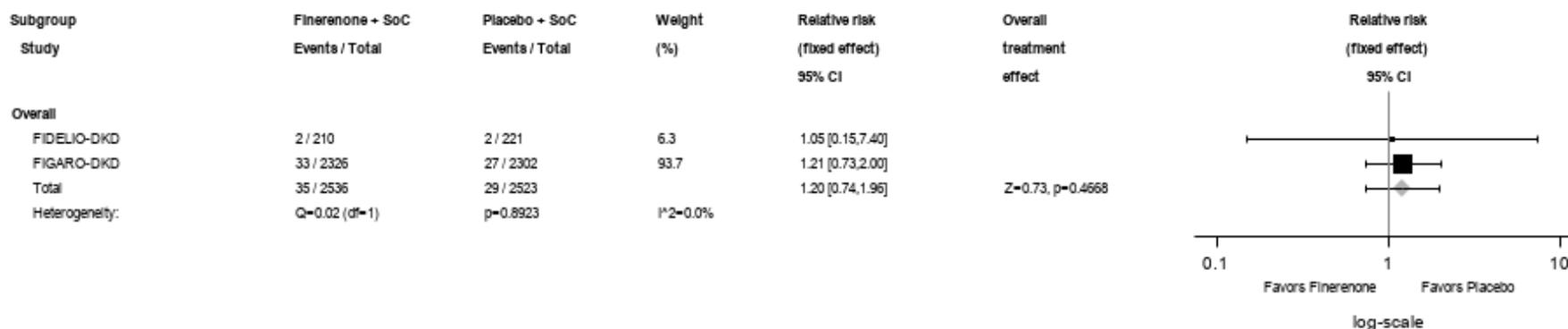


Abbildung 124: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Chronische Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

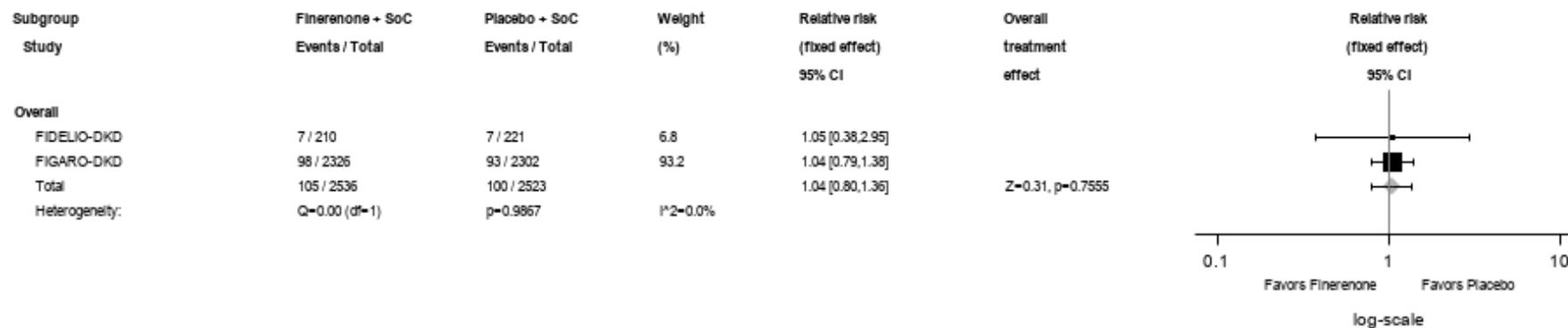


Abbildung 125: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Obstipation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

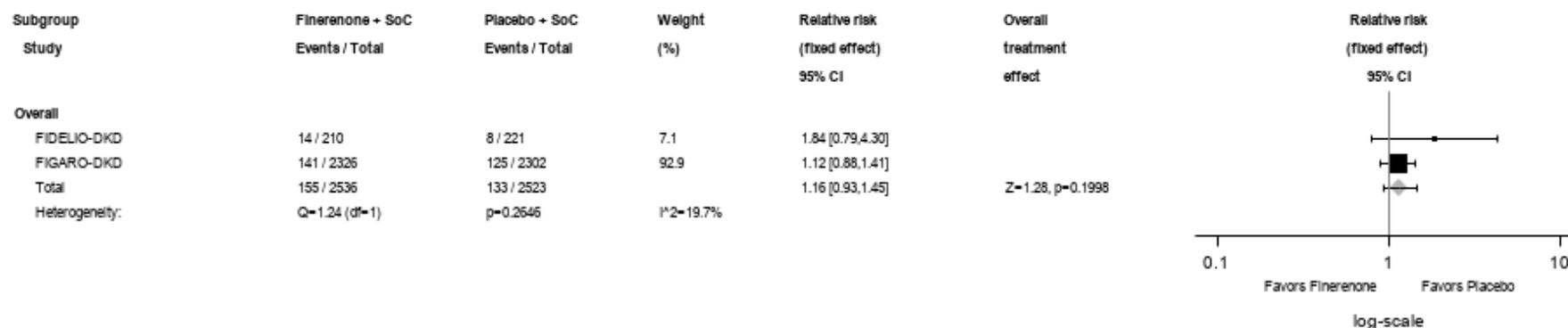


Abbildung 126: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

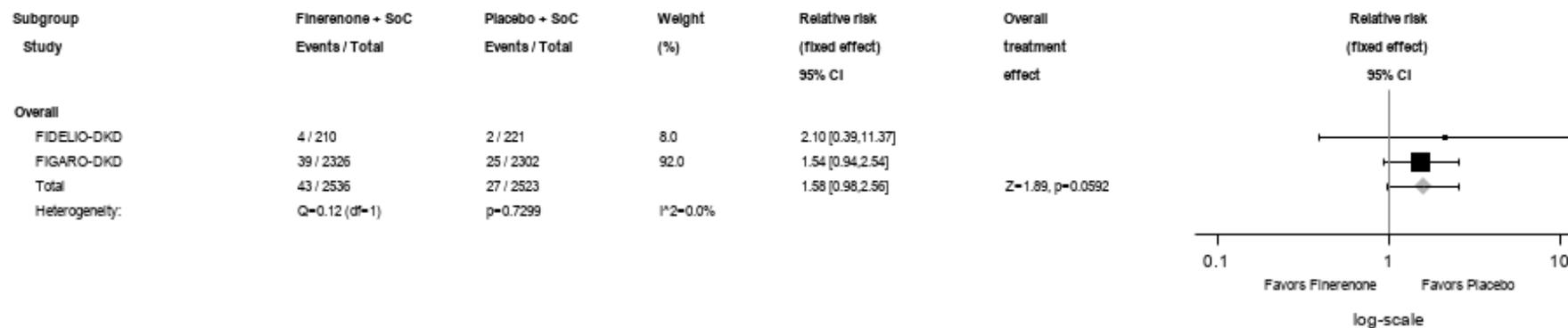


Abbildung 127: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyspepsie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

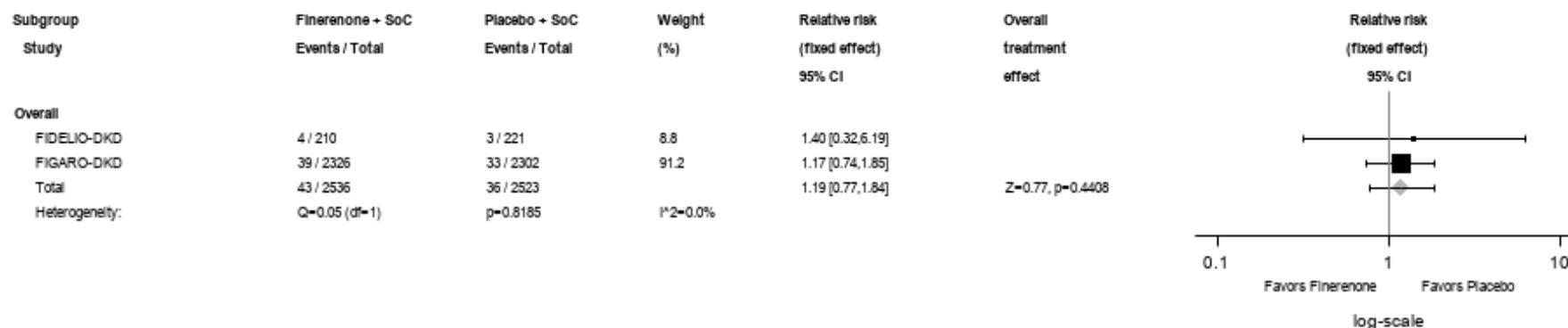


Abbildung 128: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

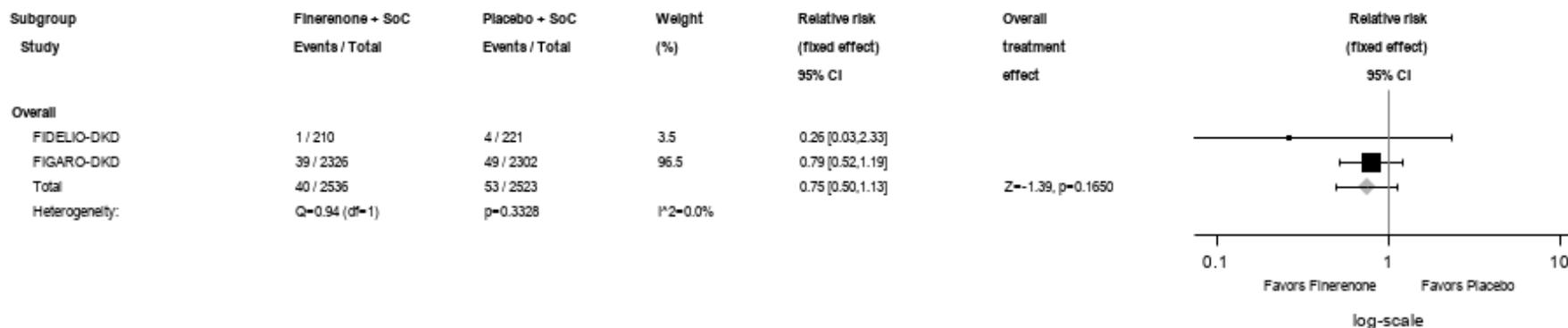


Abbildung 129: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastroösophageale Refluxerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

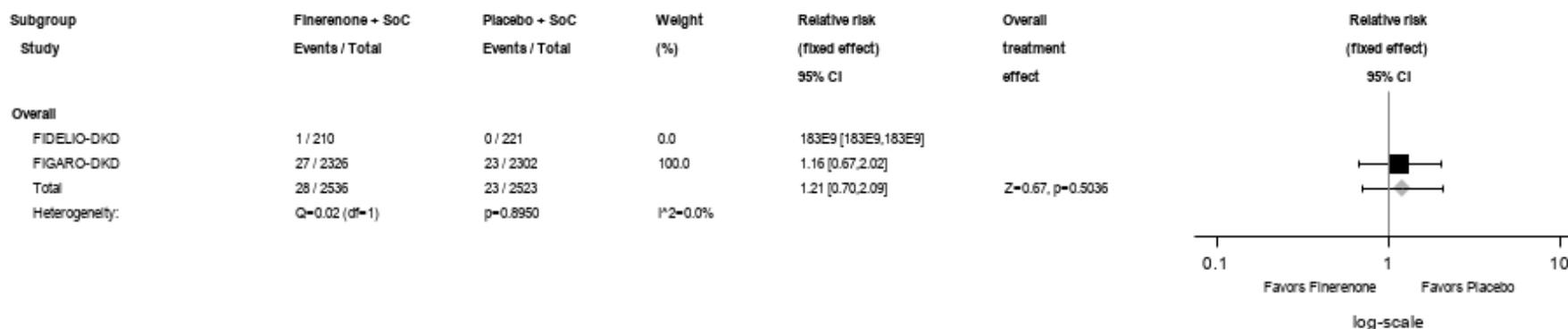


Abbildung 130: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hämorrhoiden aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

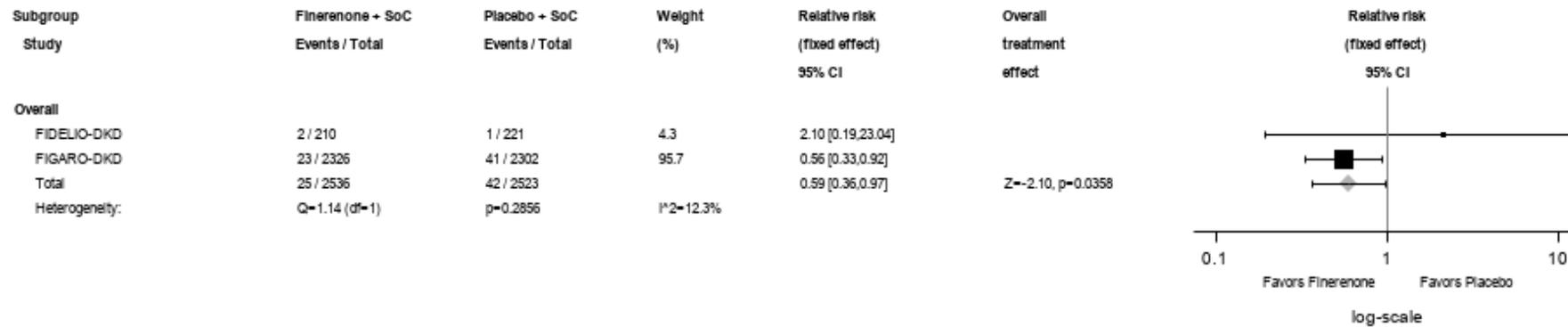


Abbildung 131: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dickdarmpolyp aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

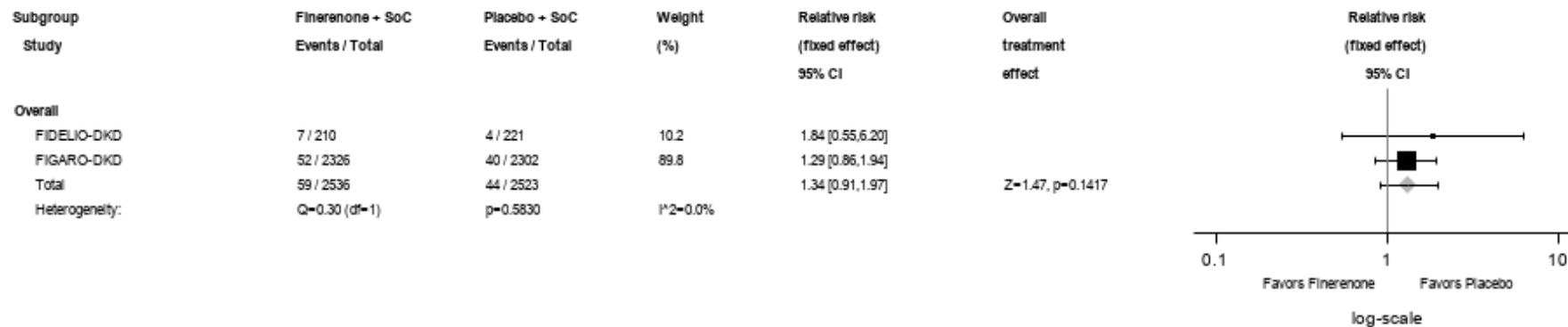


Abbildung 132: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Übelkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

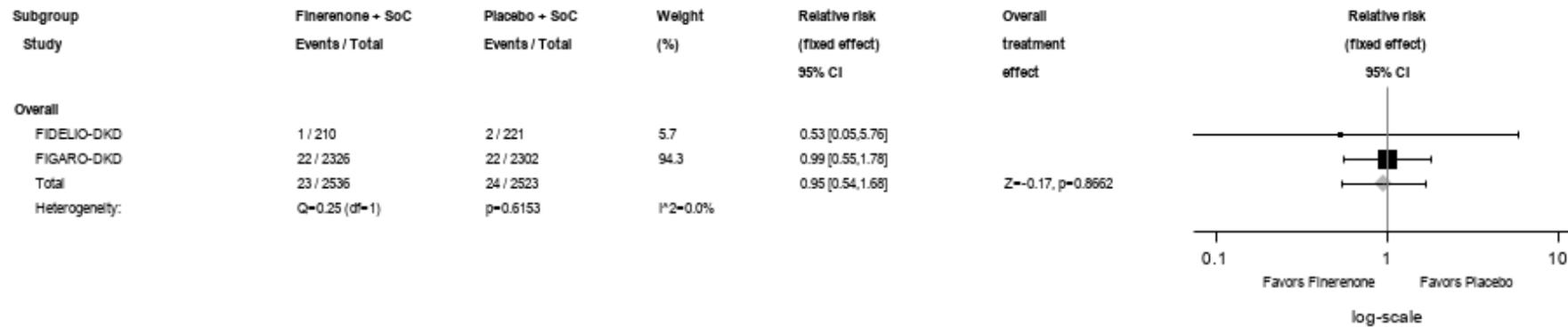


Abbildung 133: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Zahnschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

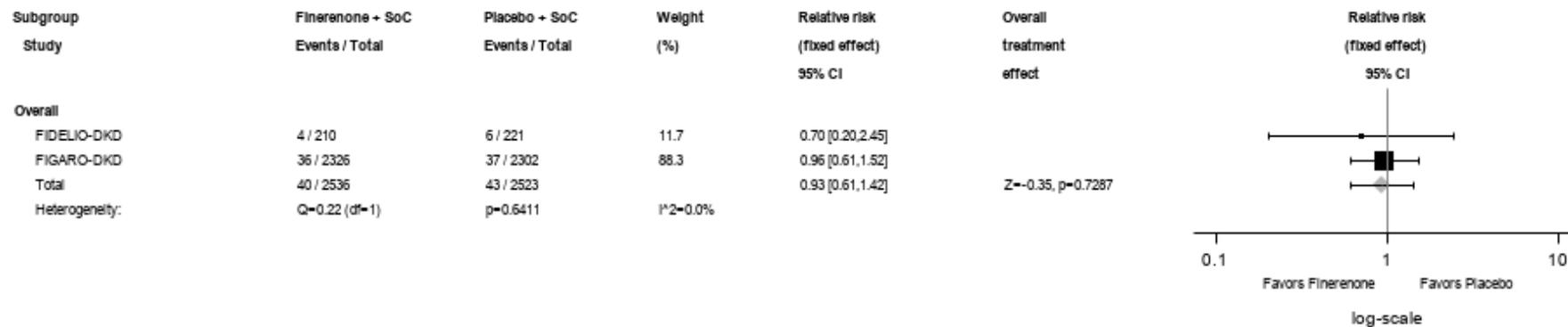


Abbildung 134: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Erbrechen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

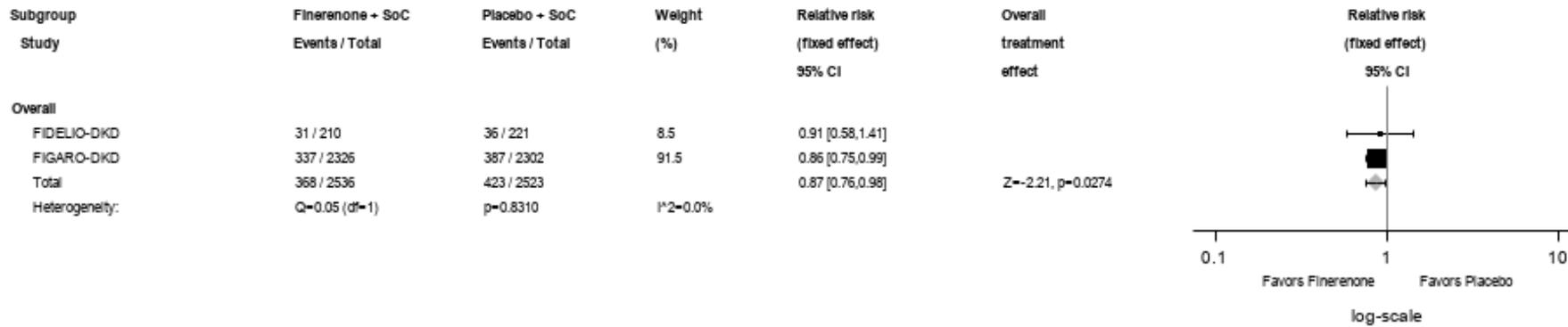


Abbildung 135: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

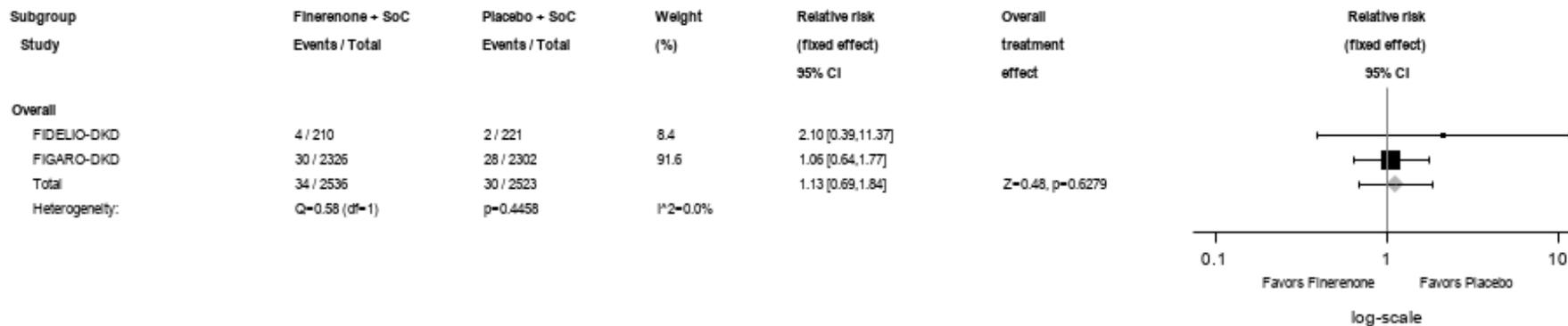


Abbildung 136: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Asthenie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

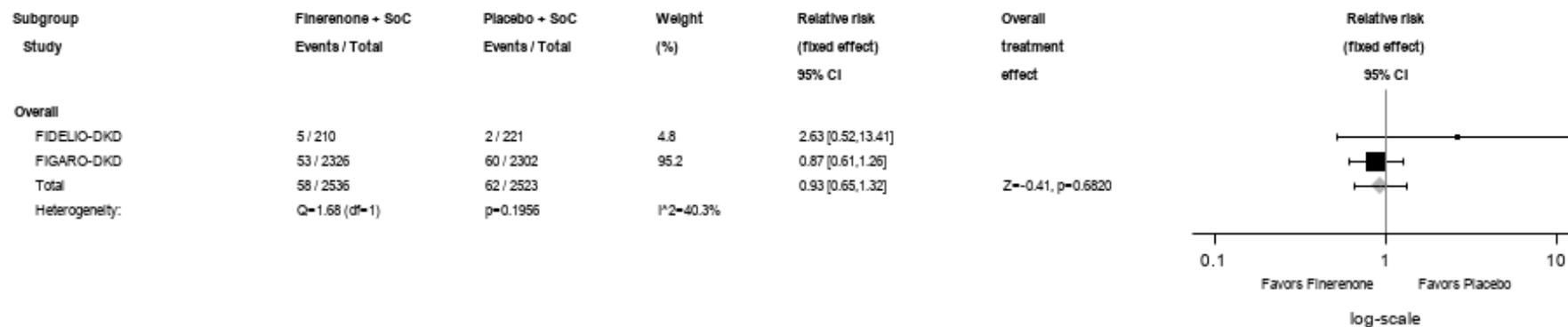


Abbildung 137: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Brustkorbschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

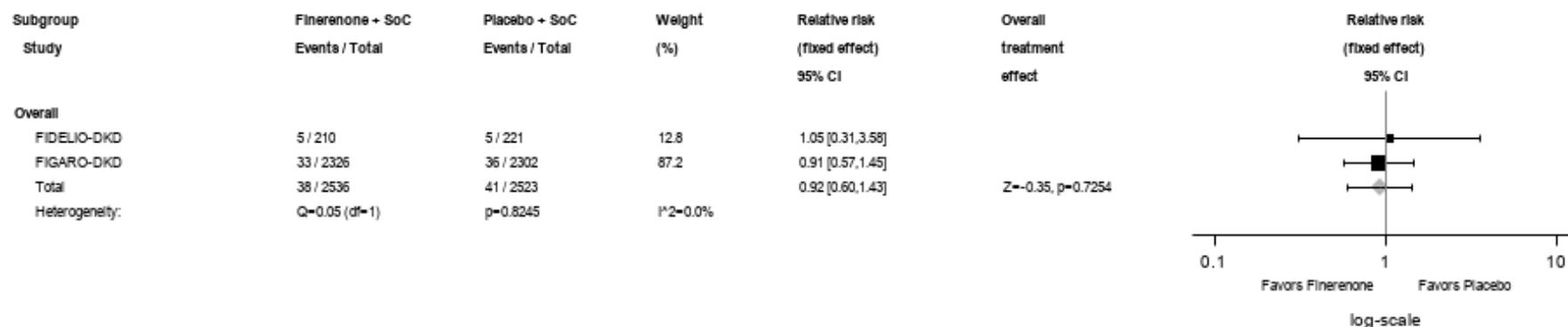


Abbildung 138: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ermüdung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

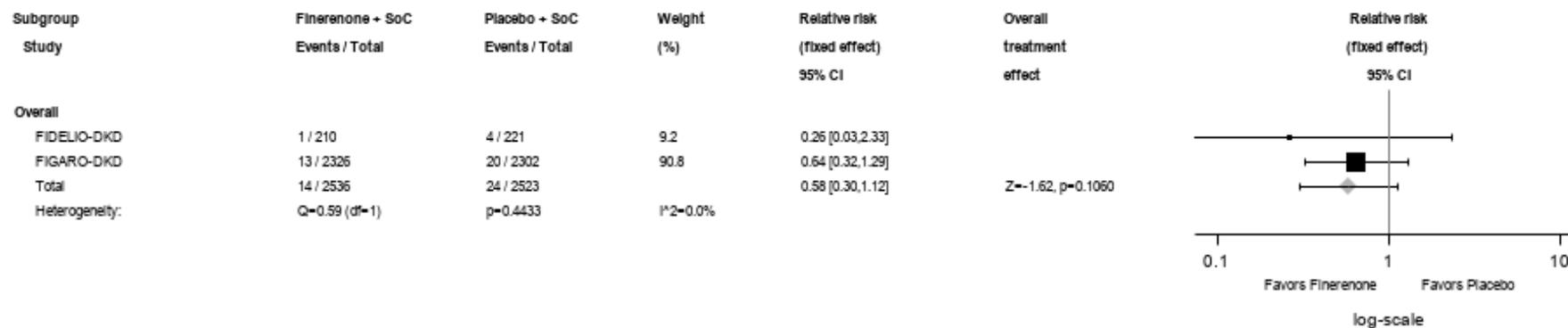


Abbildung 139: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

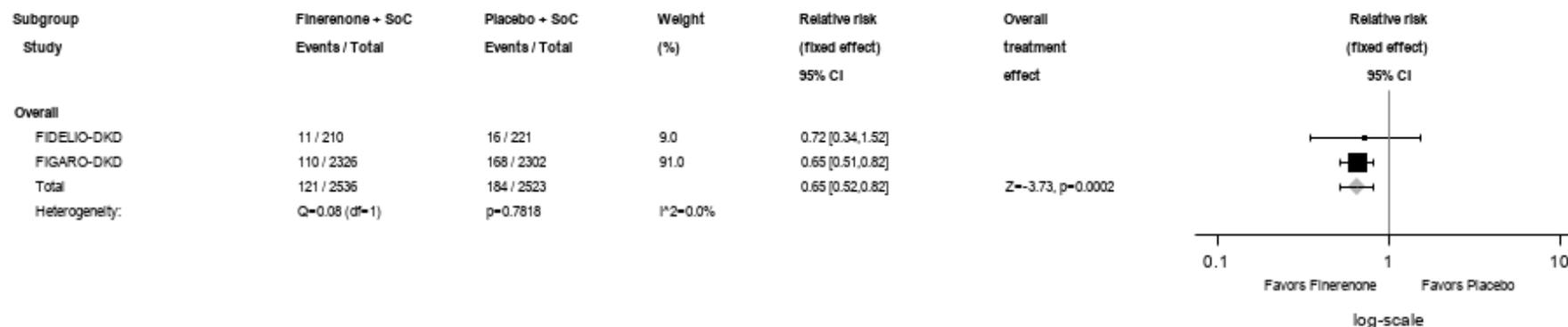


Abbildung 140: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

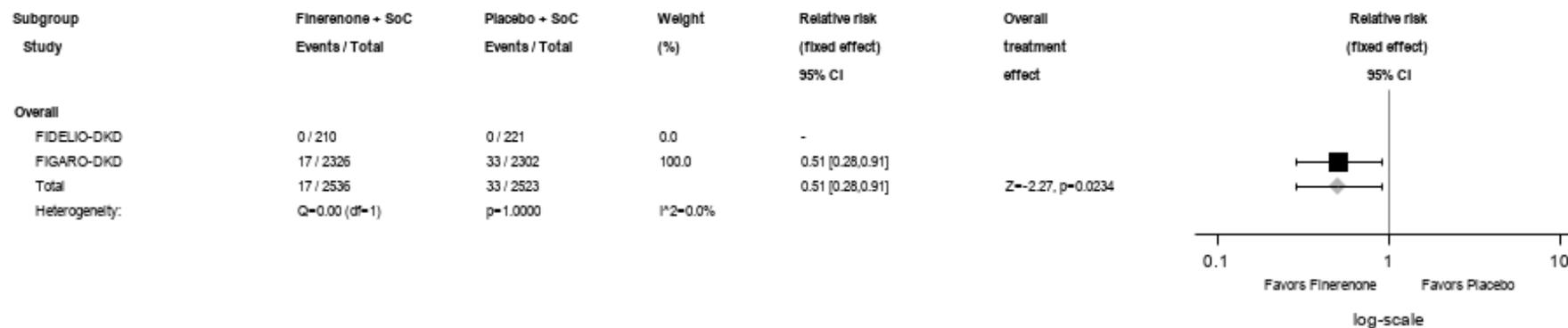


Abbildung 141: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT COVID-19 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

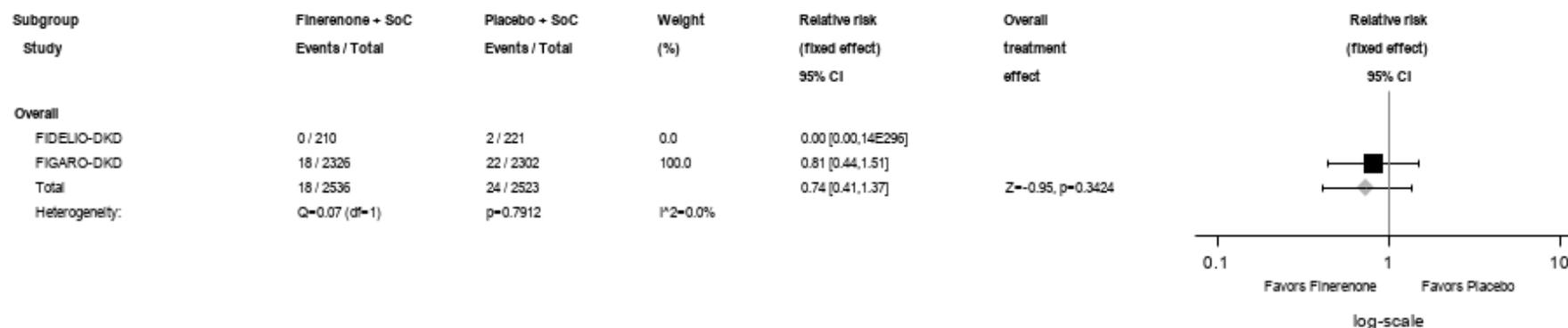


Abbildung 142: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Periphere Schwellung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

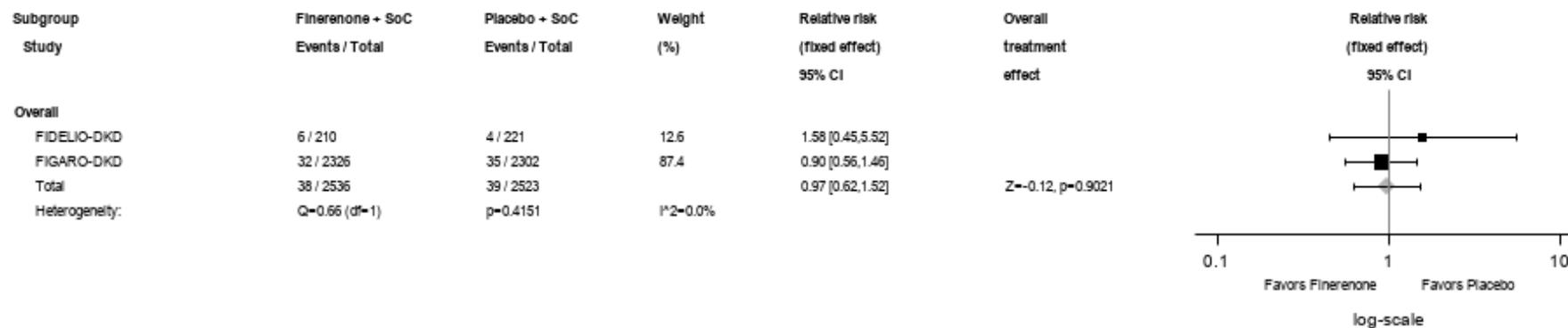


Abbildung 143: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Fieber aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

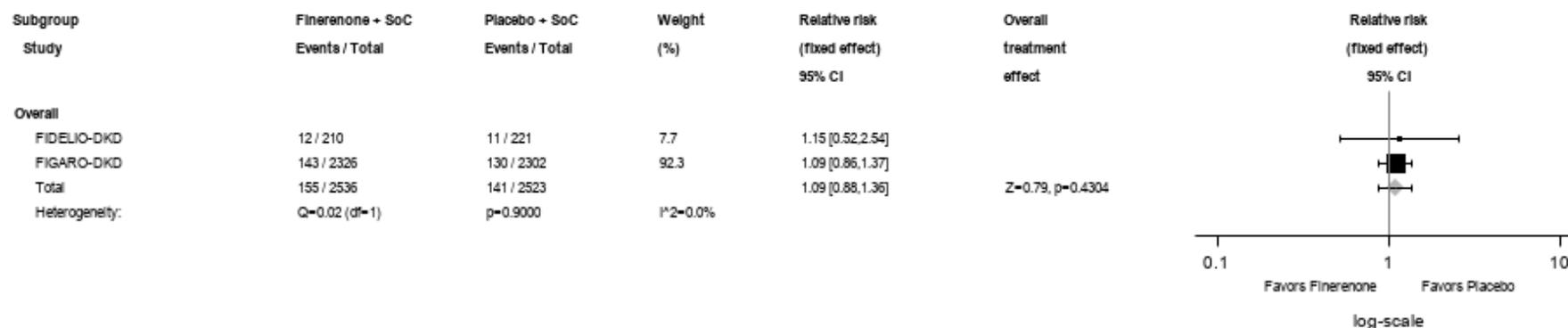


Abbildung 144: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

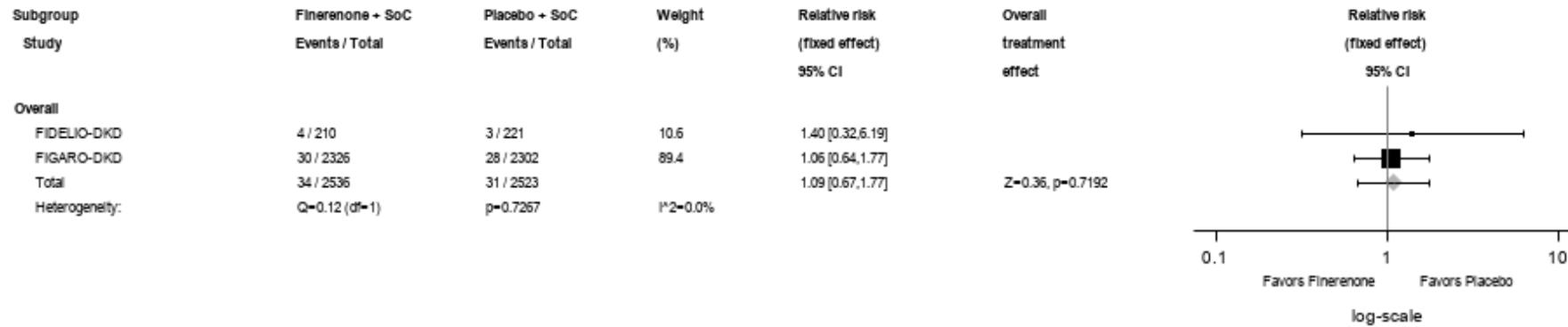


Abbildung 145: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Cholelithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

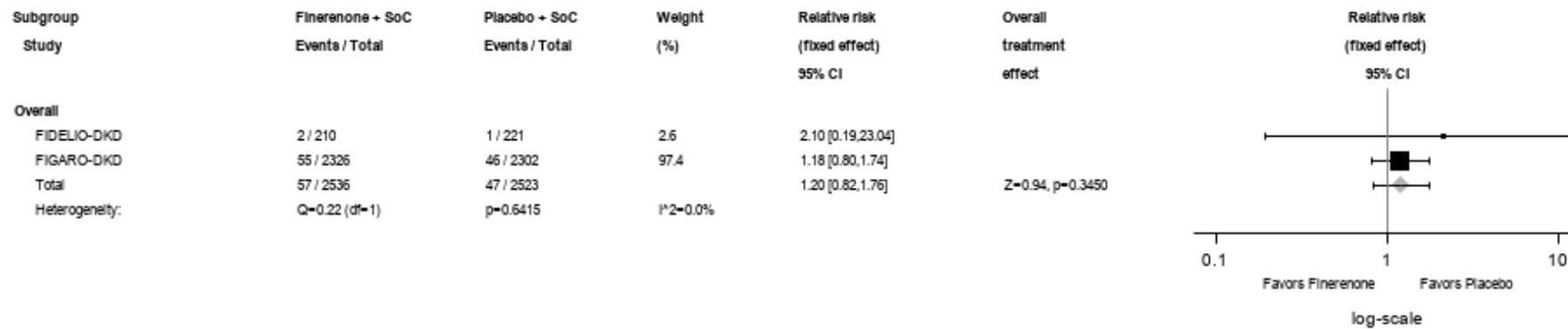


Abbildung 146: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Steatosis hepatis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

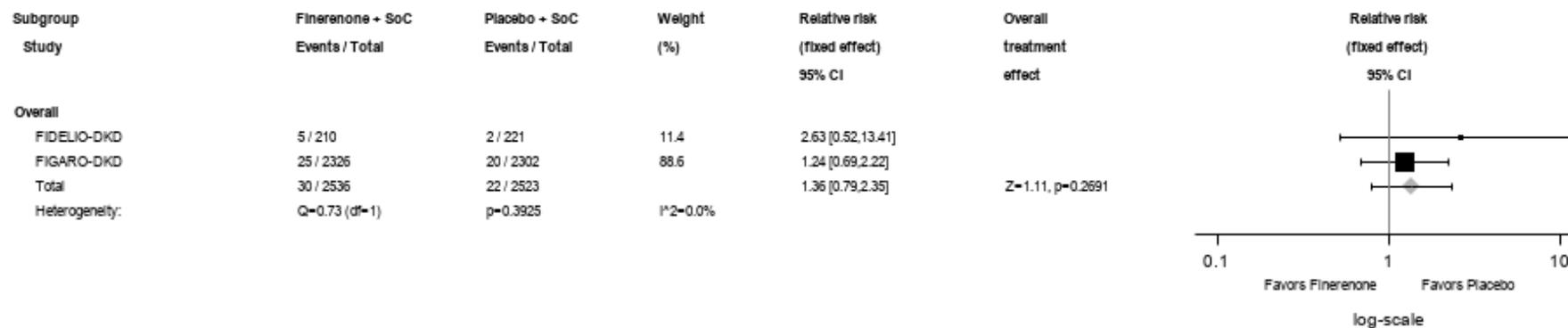


Abbildung 147: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

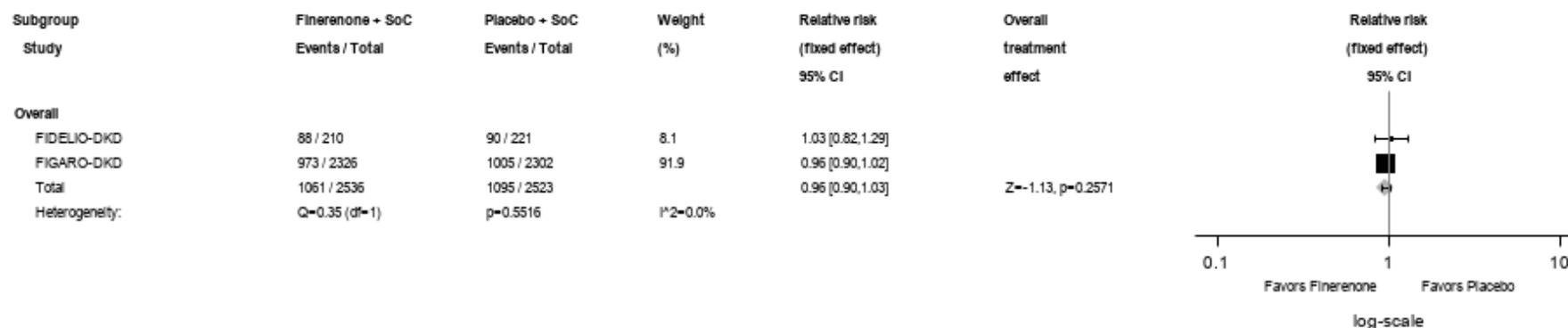


Abbildung 148: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

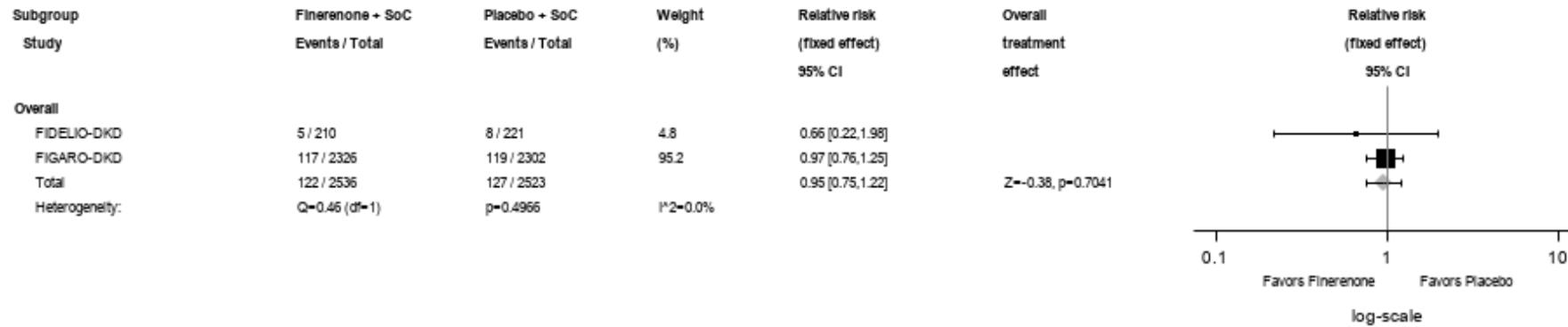


Abbildung 149: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bronchitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

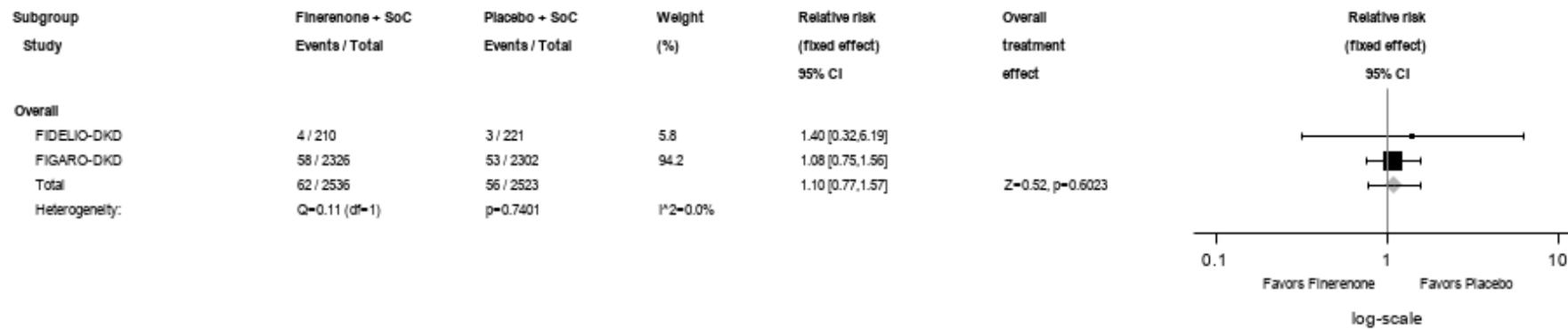


Abbildung 150: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

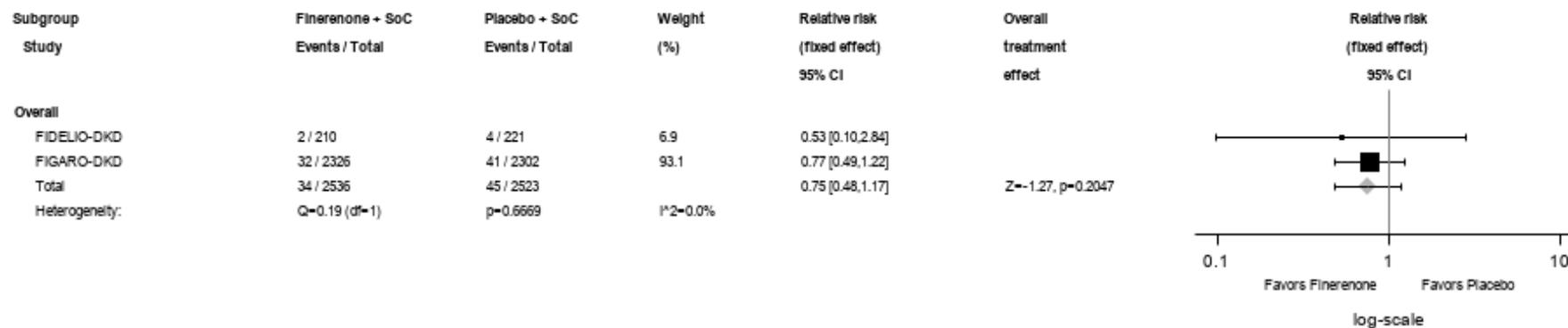


Abbildung 151: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Konjunktivitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

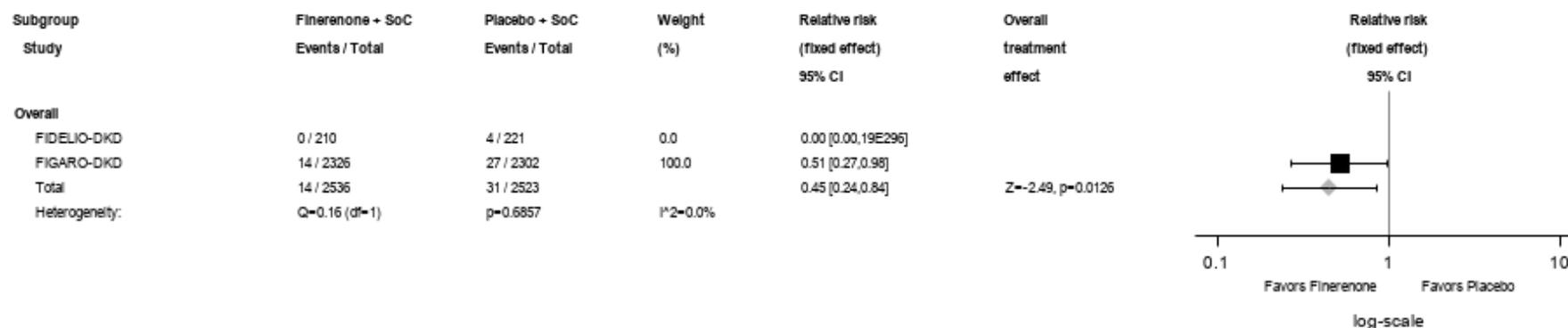


Abbildung 152: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Erysipel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

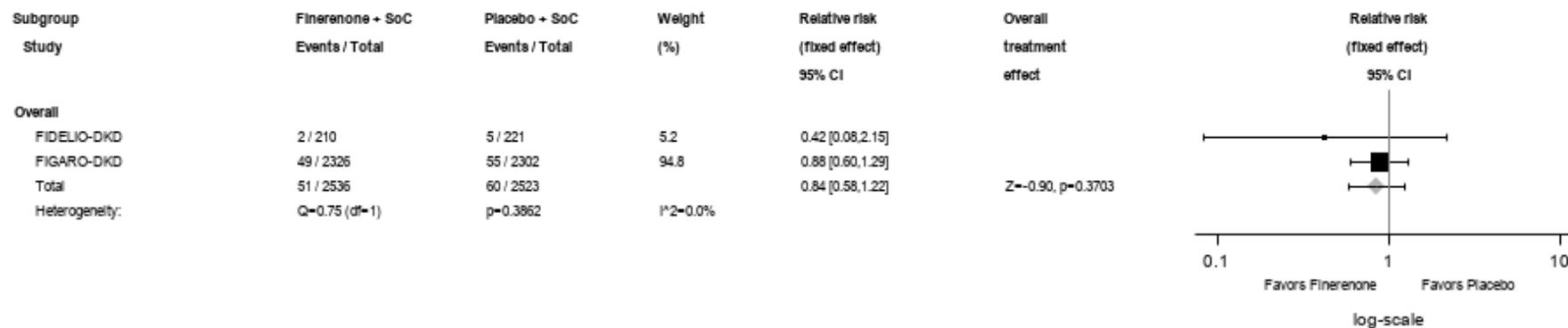


Abbildung 153: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastroenteritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

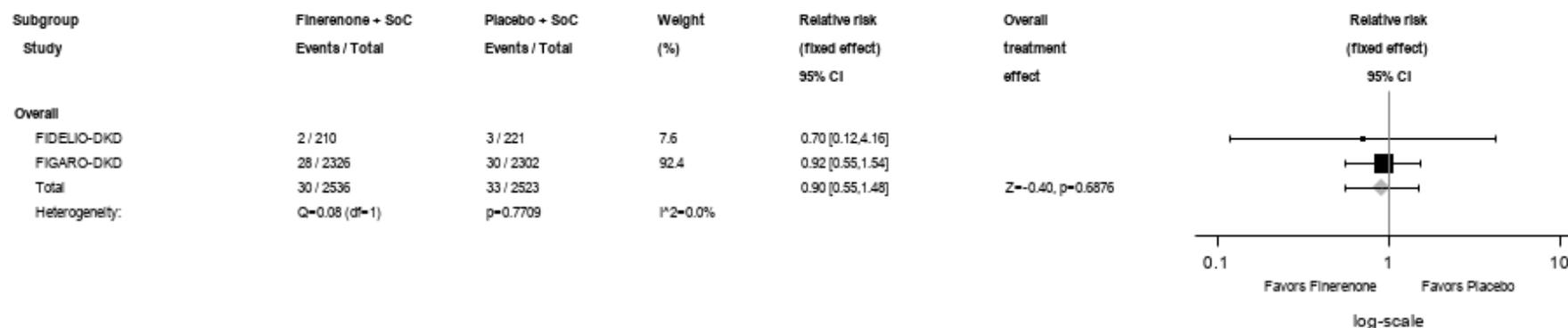


Abbildung 154: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herpes zoster aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

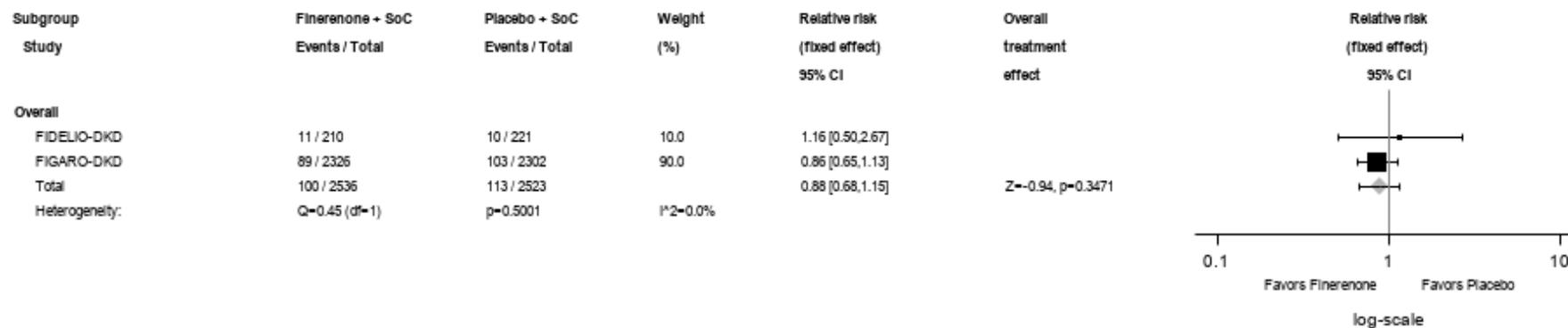


Abbildung 155: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Grippe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

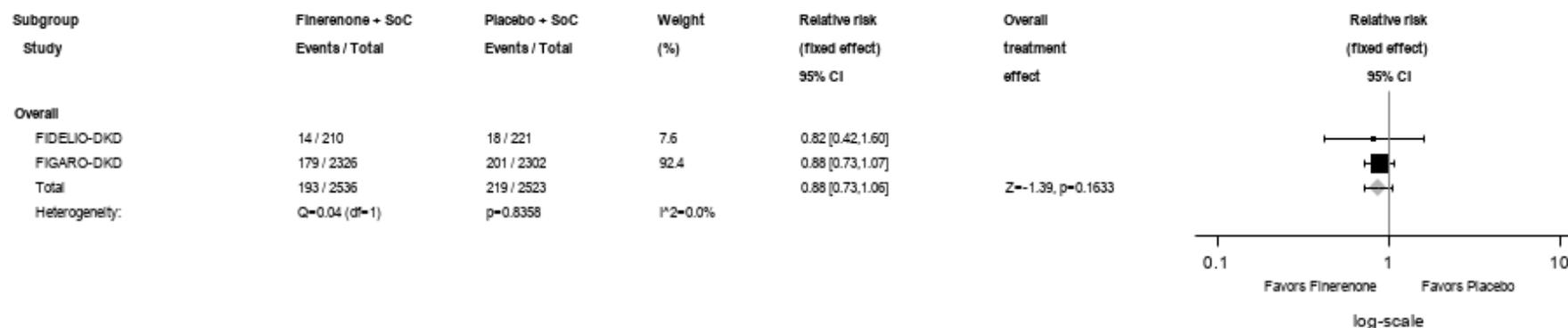


Abbildung 156: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nasopharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

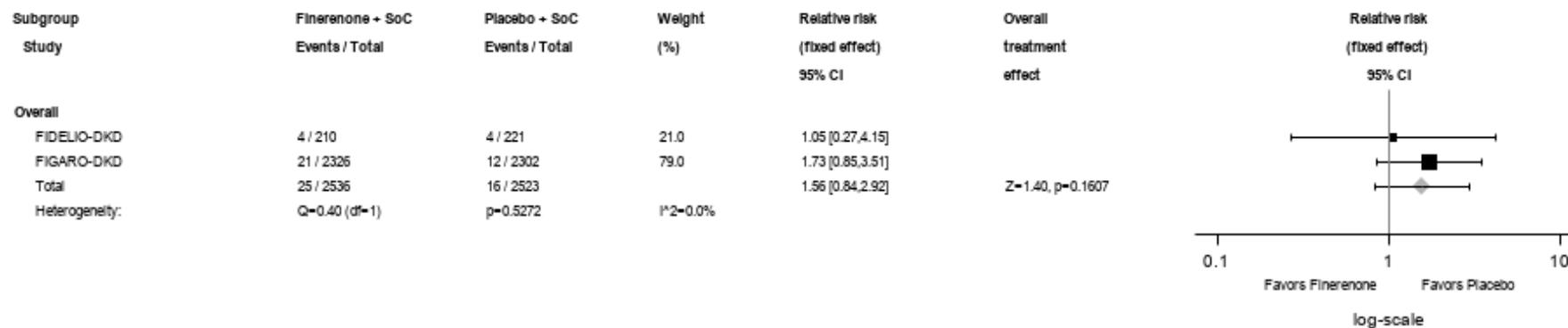


Abbildung 157: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Parodontitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

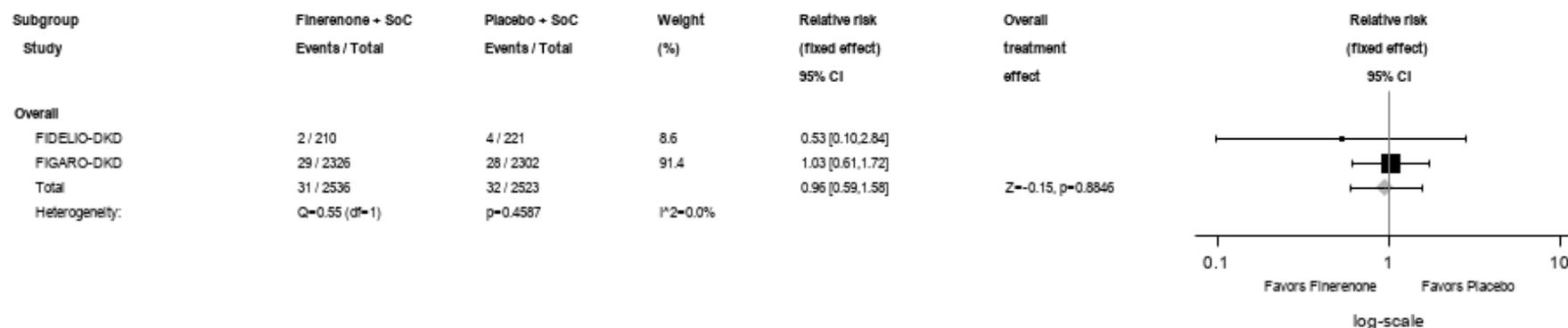


Abbildung 158: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

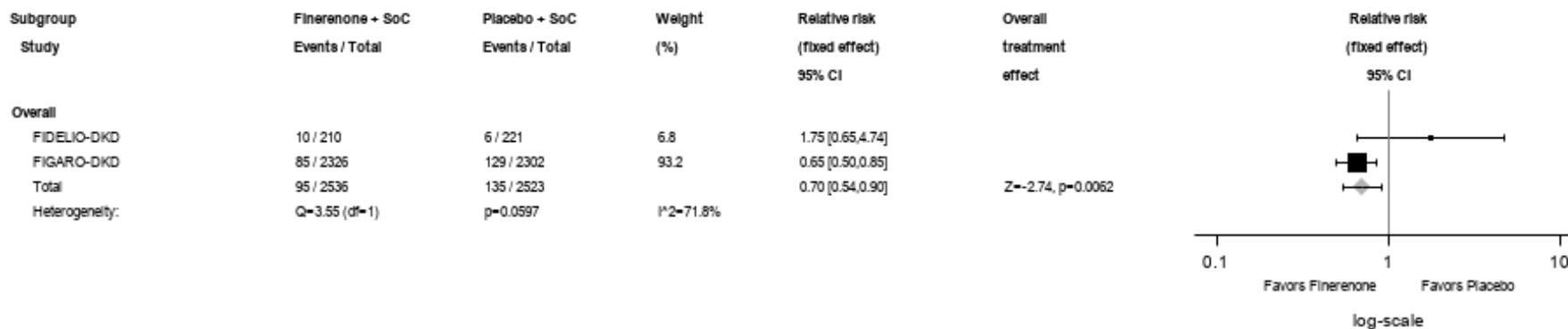


Abbildung 159: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

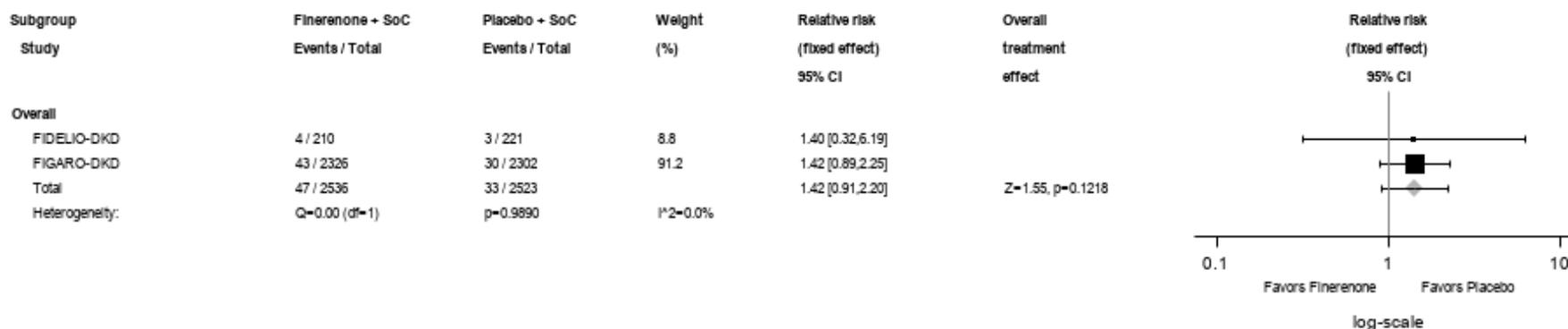


Abbildung 160: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Atemwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

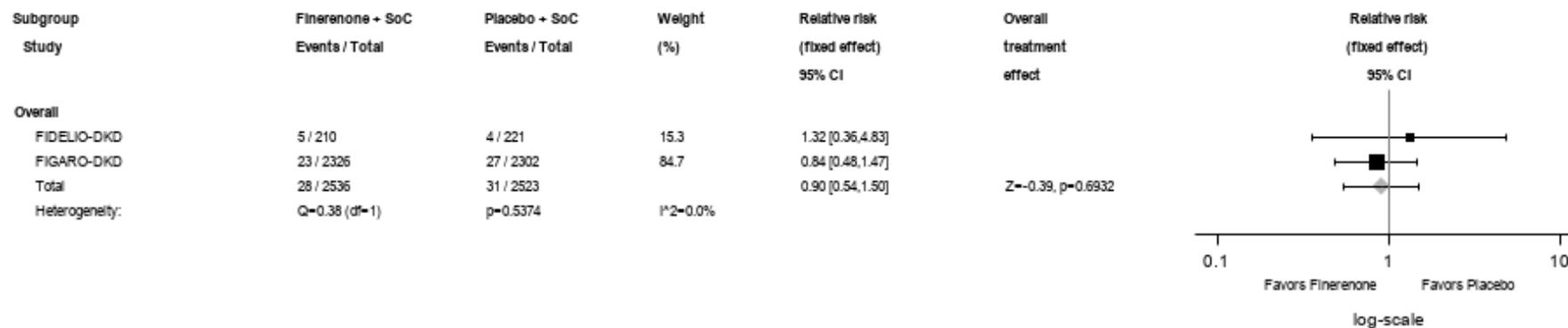


Abbildung 161: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Sinusitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

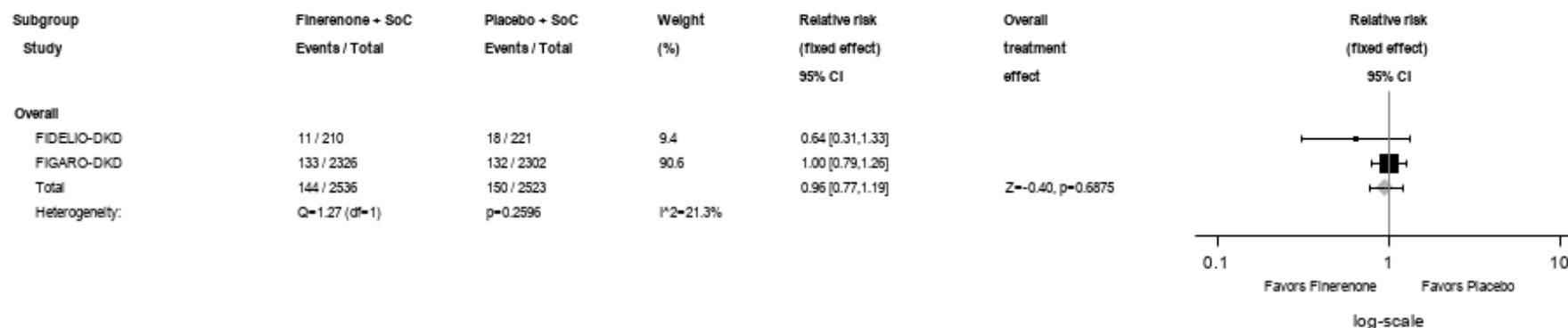


Abbildung 162: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

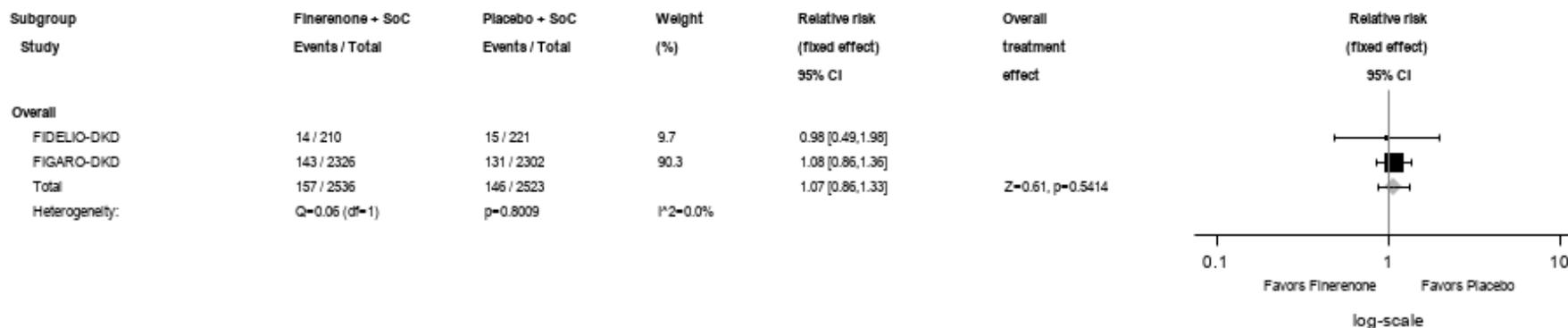


Abbildung 163: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

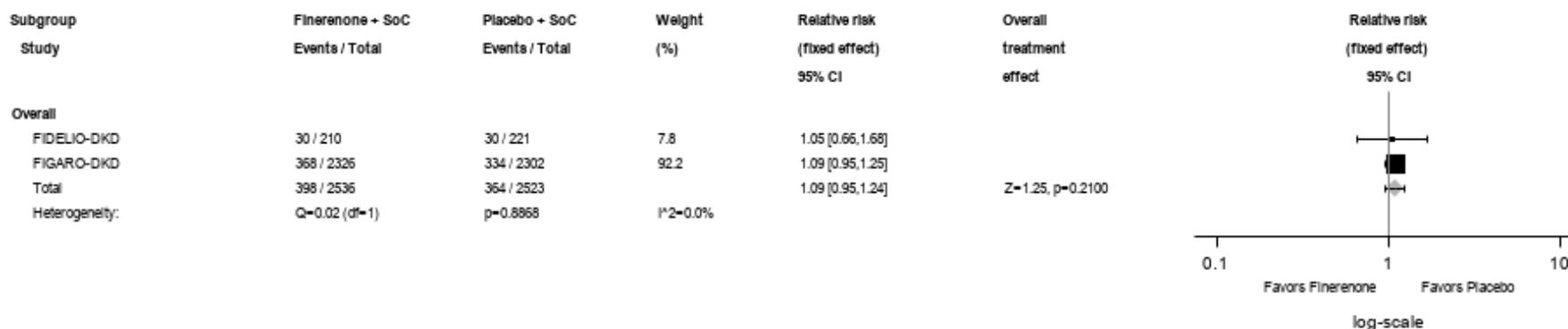


Abbildung 164: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

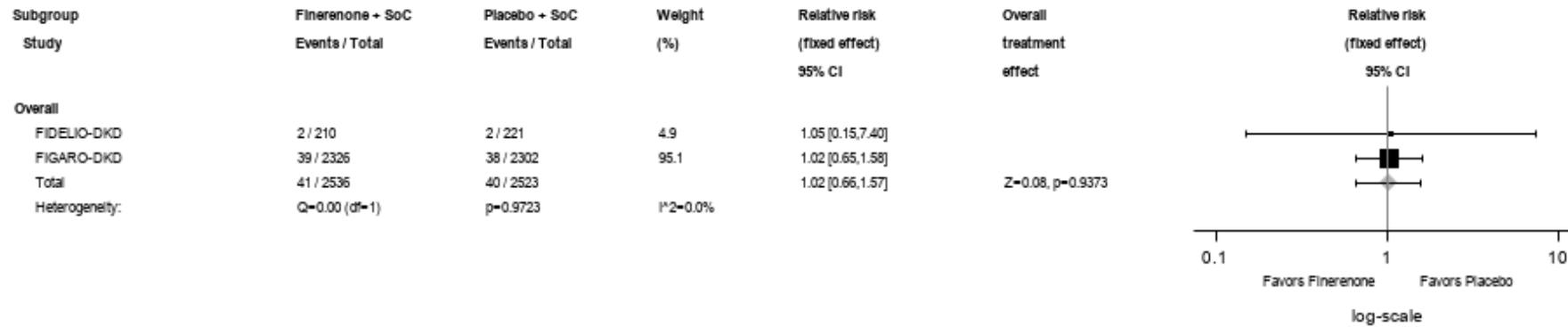


Abbildung 165: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kontusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

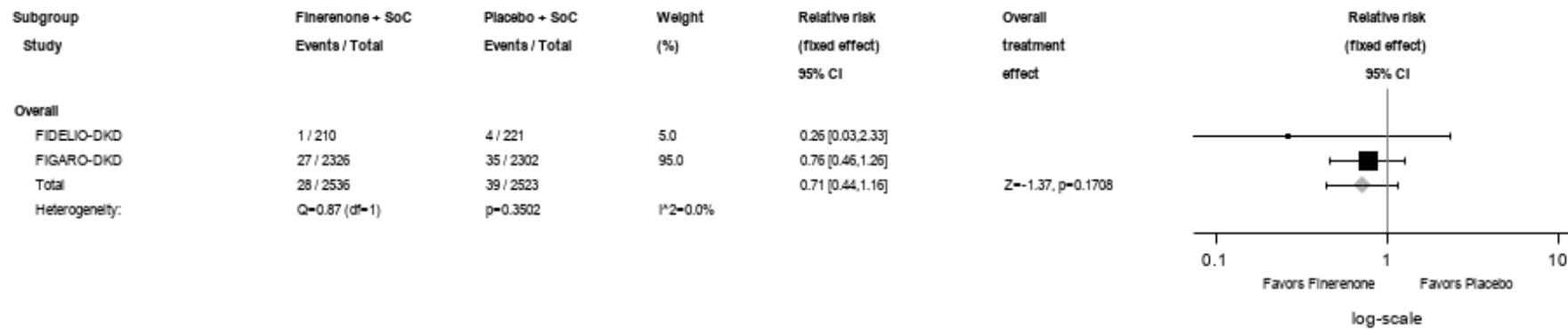


Abbildung 166: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Sturz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

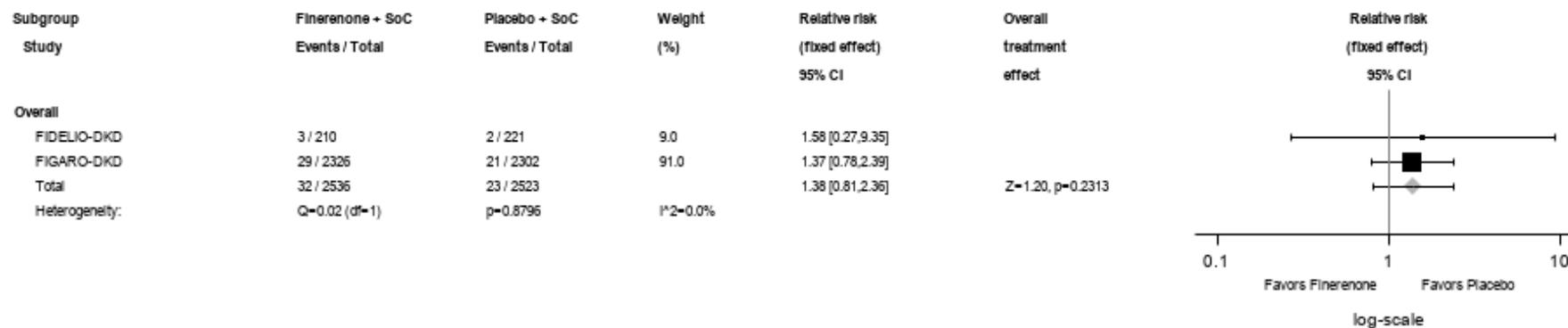


Abbildung 167: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bänderzerrung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

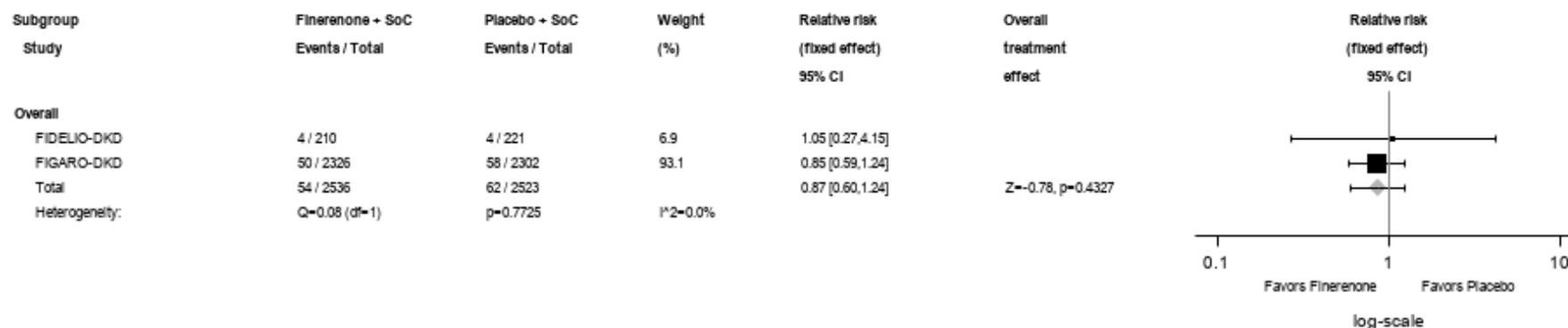


Abbildung 168: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

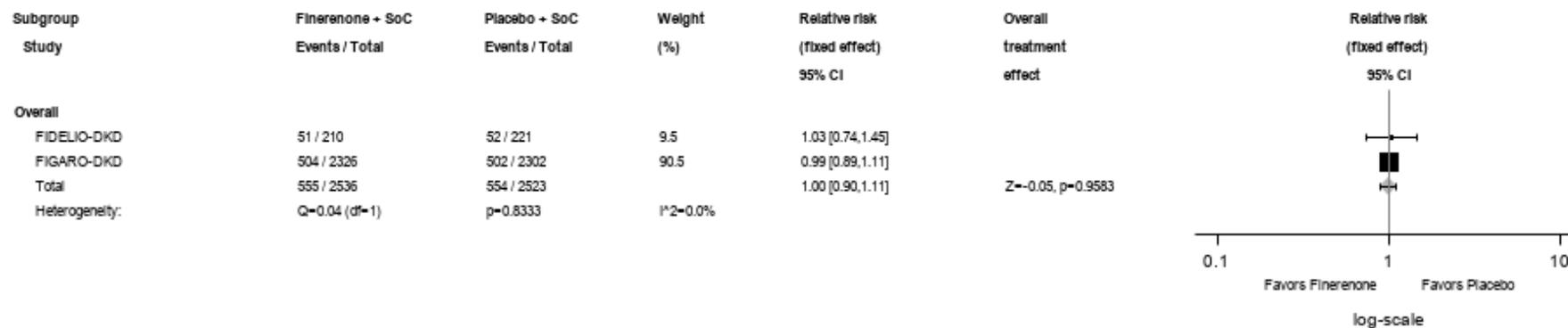


Abbildung 169: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

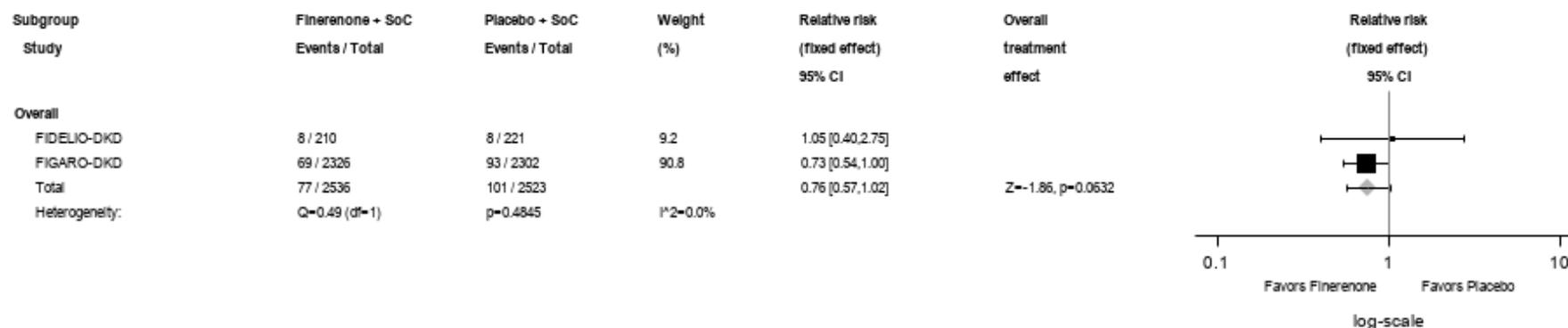


Abbildung 170: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

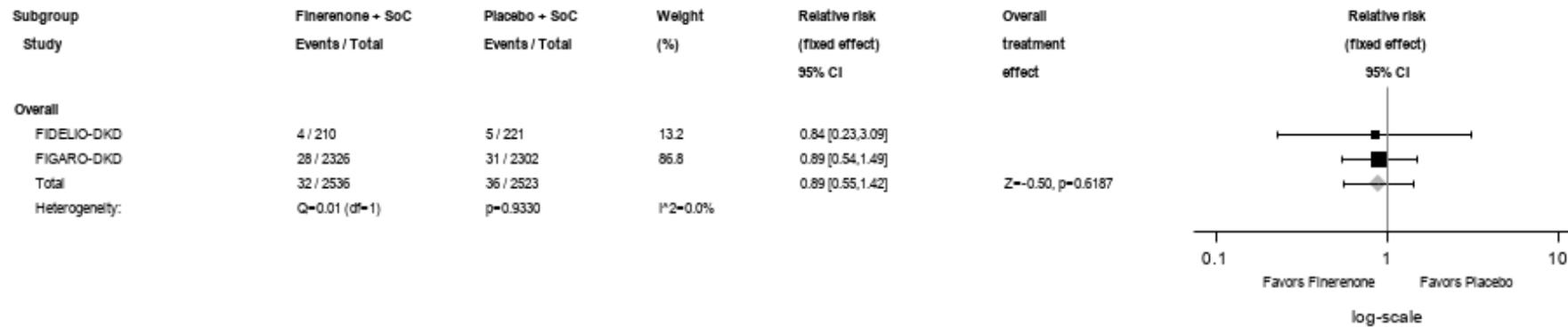


Abbildung 171: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinin im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

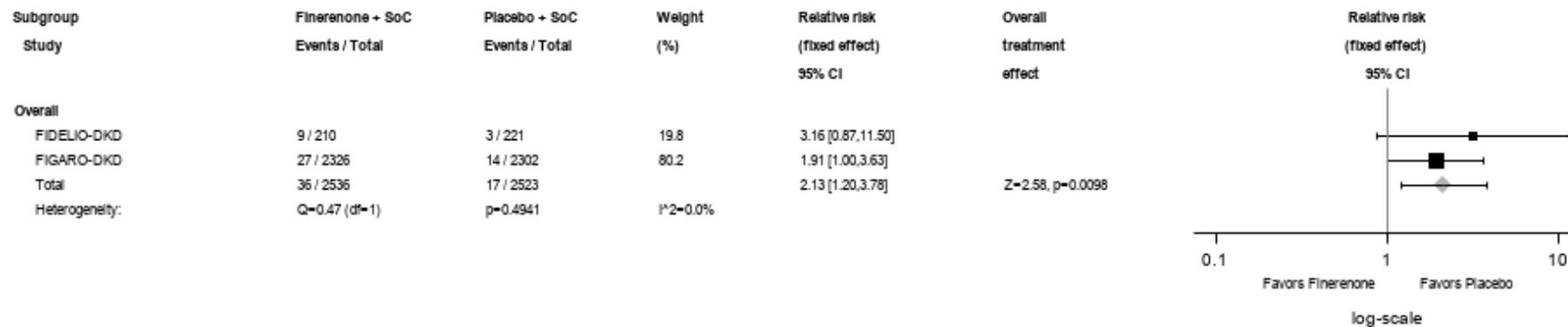


Abbildung 172: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

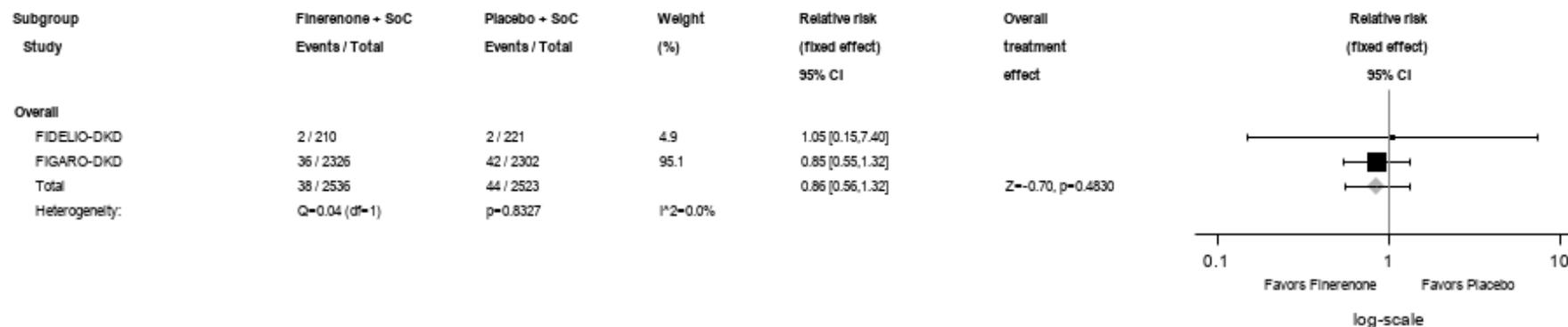


Abbildung 173: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Blutdruck erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

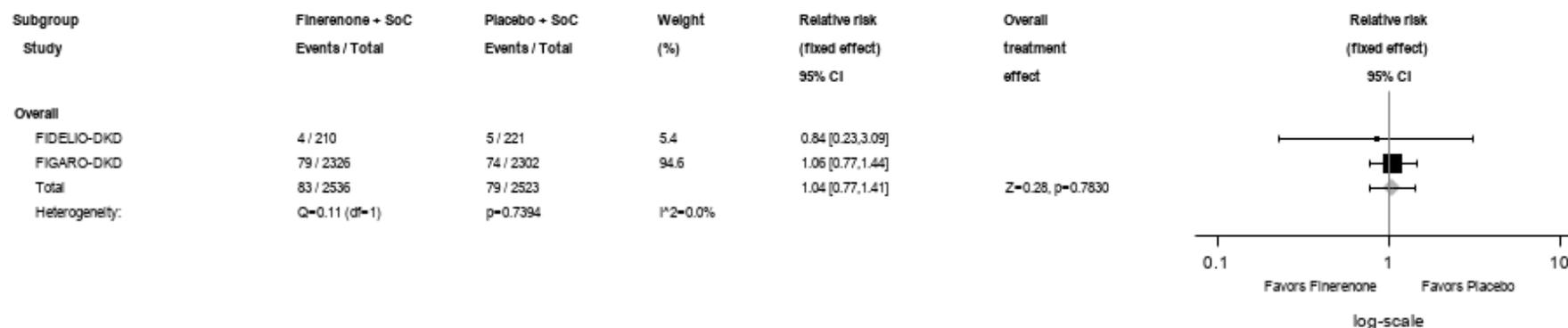


Abbildung 174: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT C-reaktives Protein erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

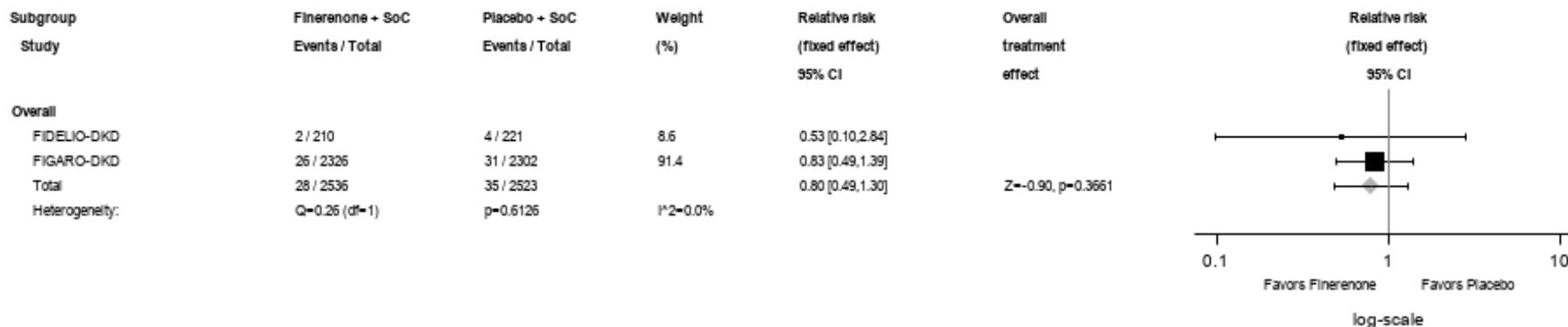


Abbildung 175: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

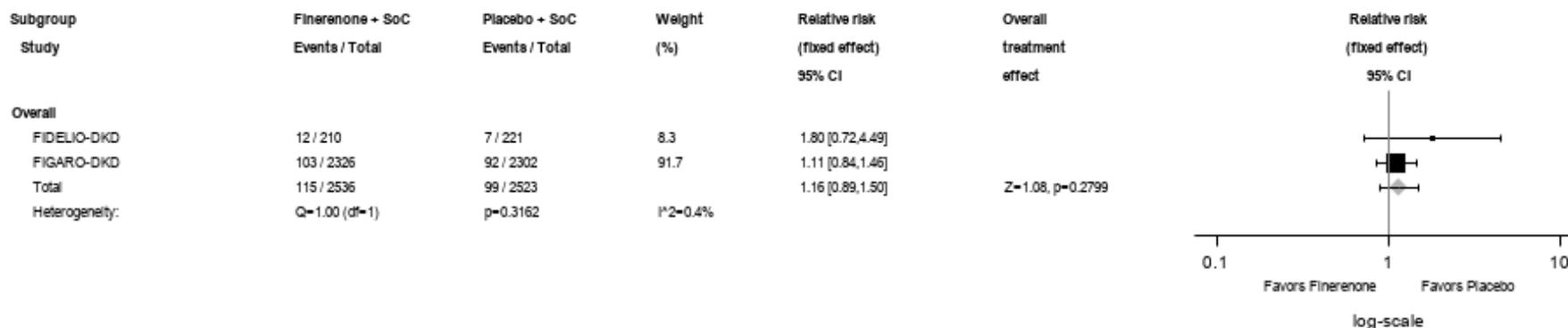


Abbildung 176: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

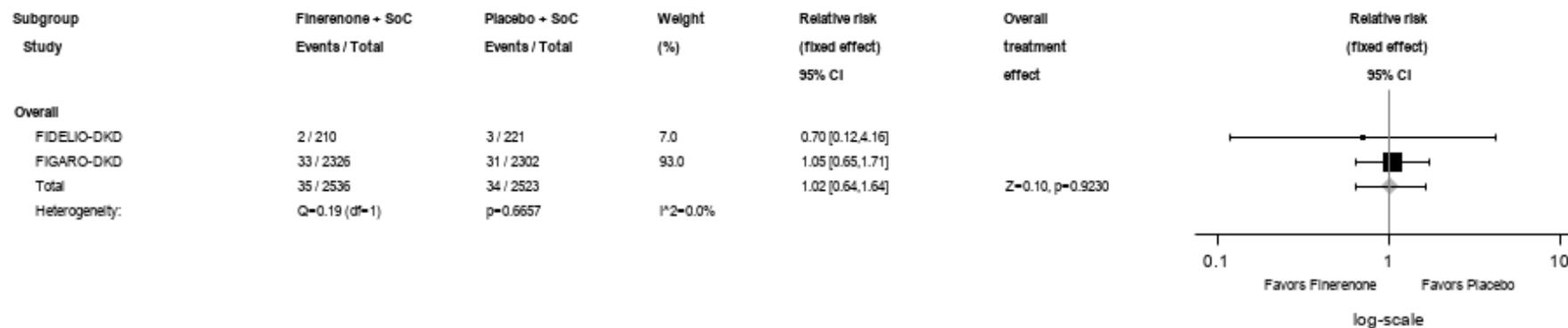


Abbildung 177: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glykiertes Hämoglobin erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

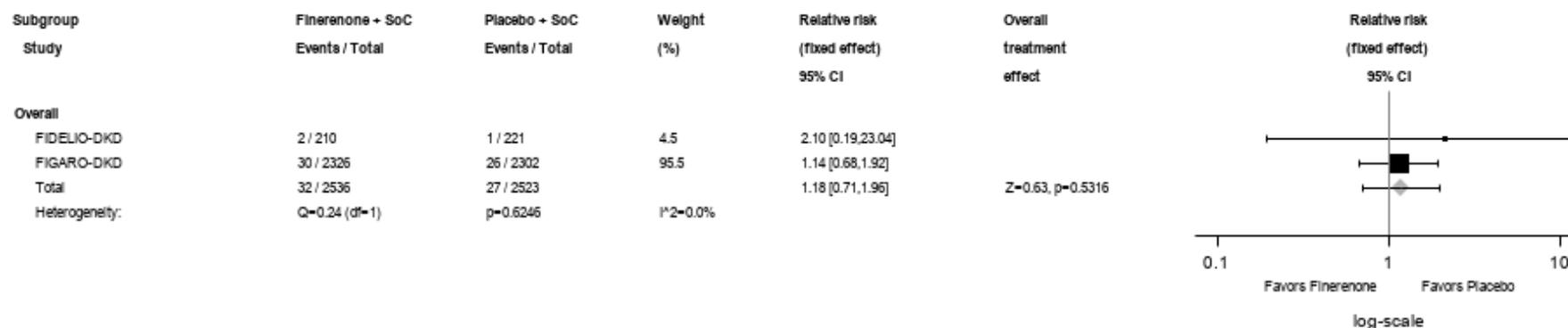


Abbildung 178: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gewicht erniedrigt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

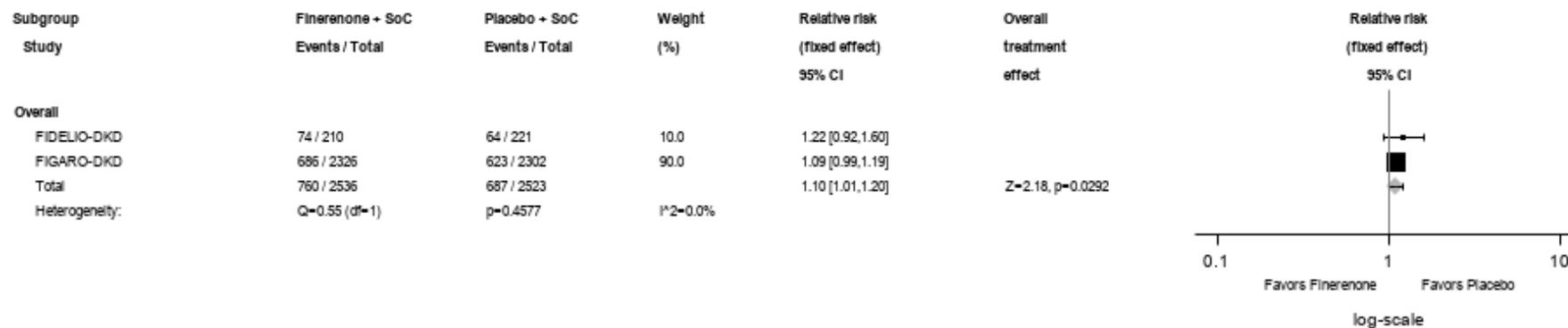


Abbildung 179: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

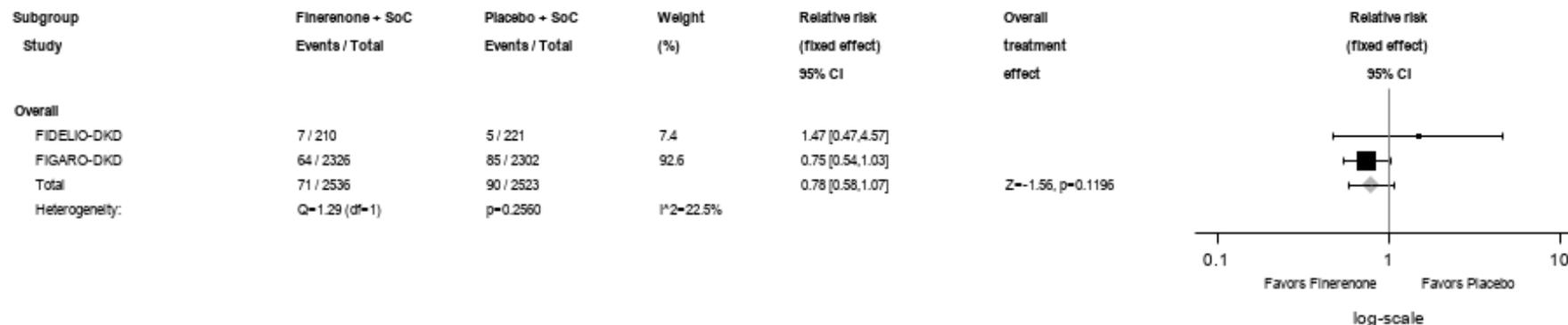


Abbildung 180: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

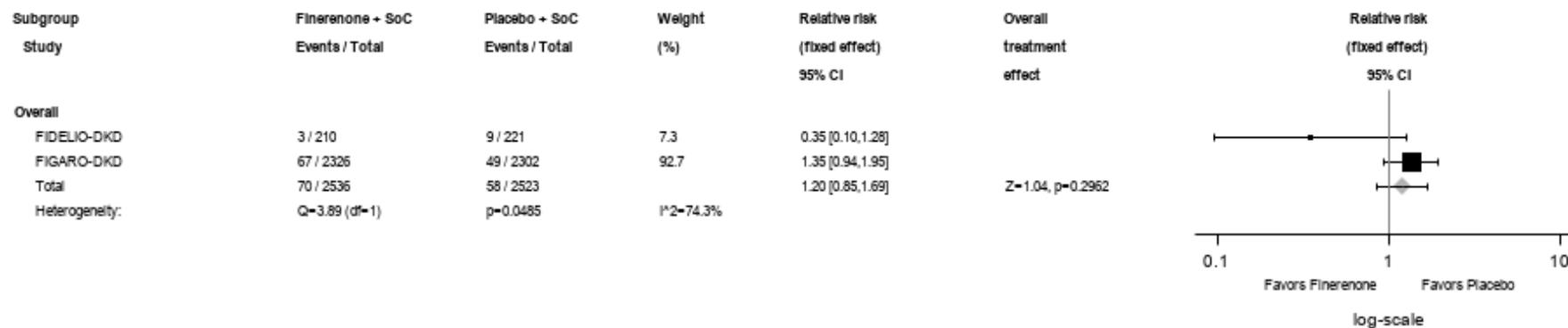


Abbildung 181: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

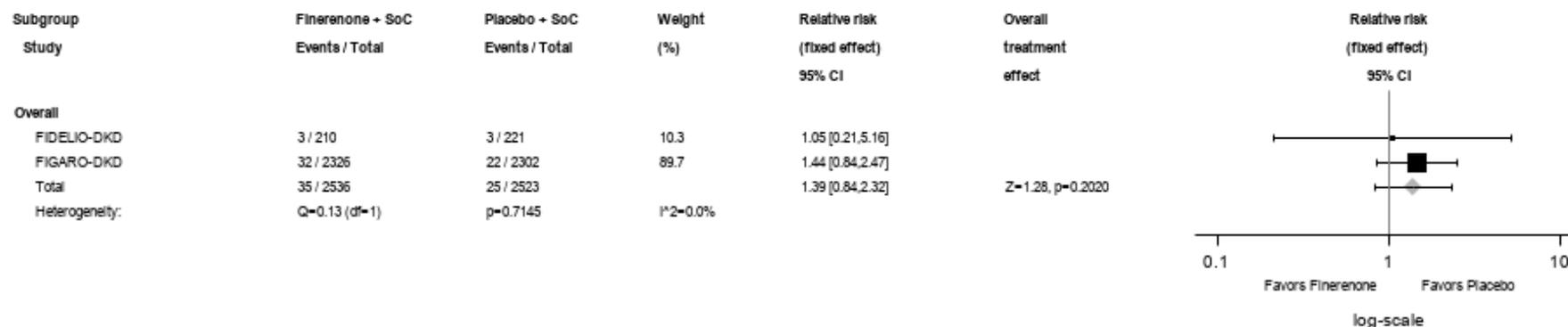


Abbildung 182: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische metabolische Dekompensation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

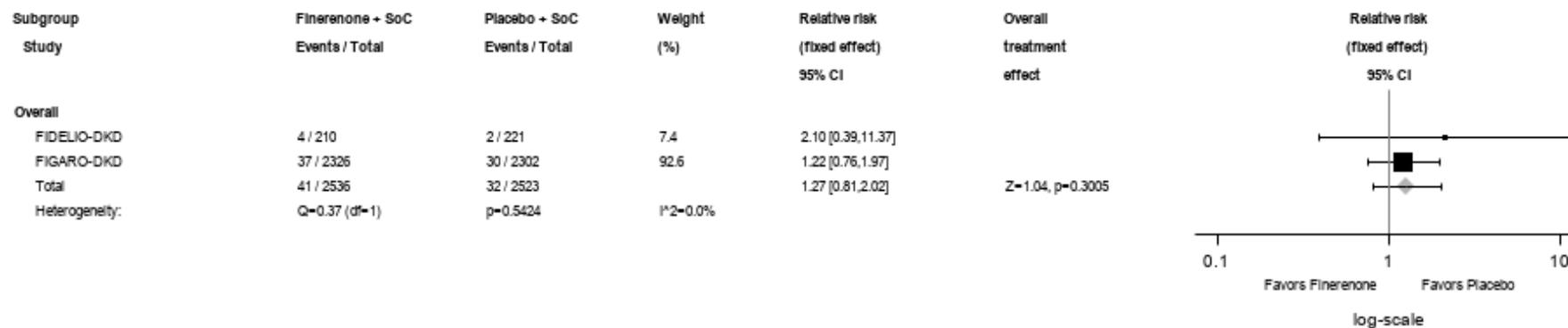


Abbildung 183: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyslipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

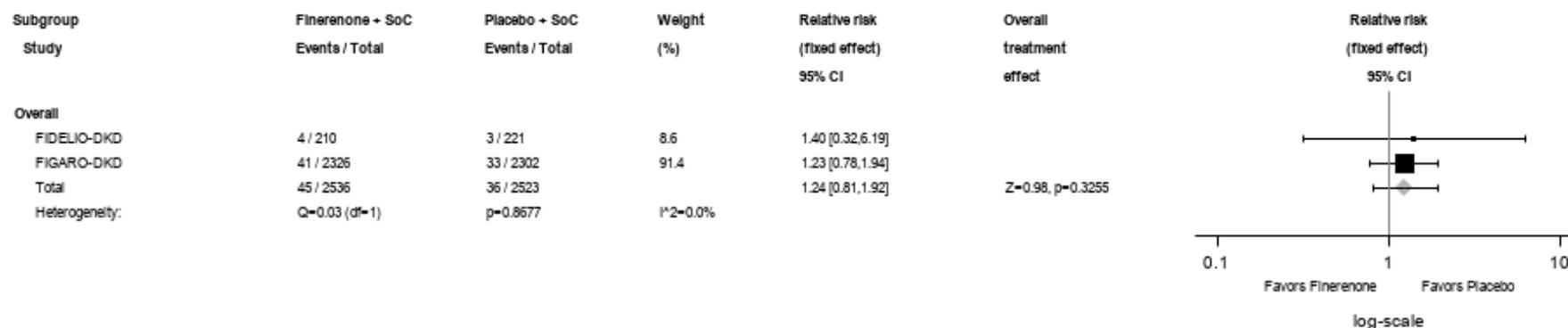


Abbildung 184: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gicht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

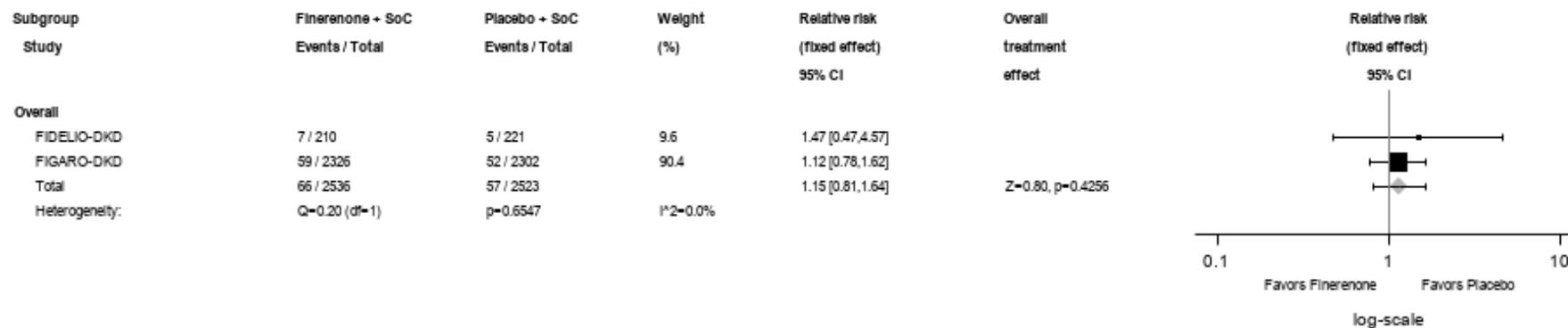


Abbildung 185: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

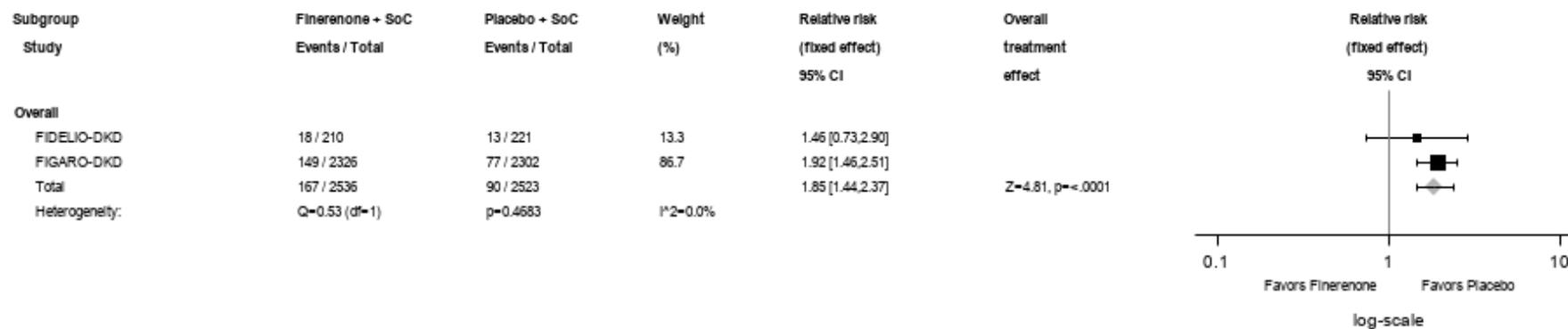


Abbildung 186: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

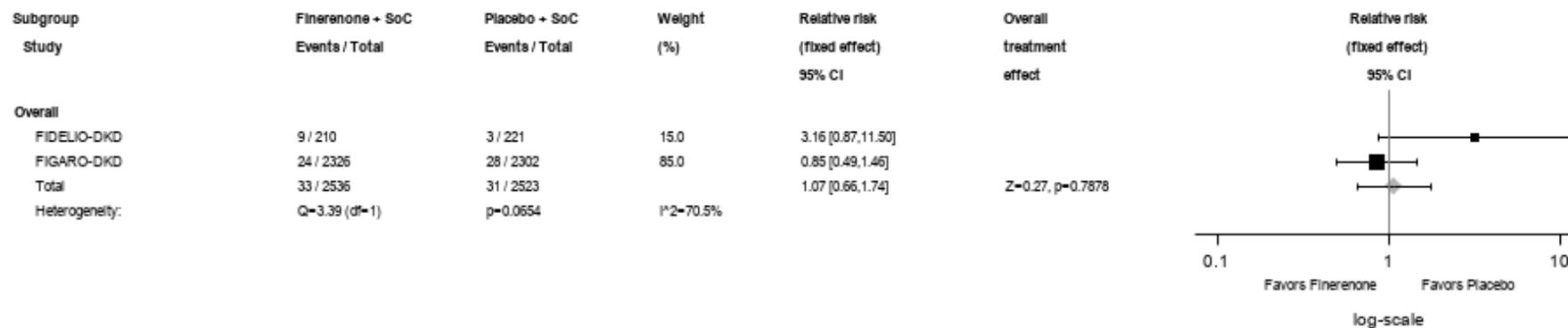


Abbildung 187: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperlipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

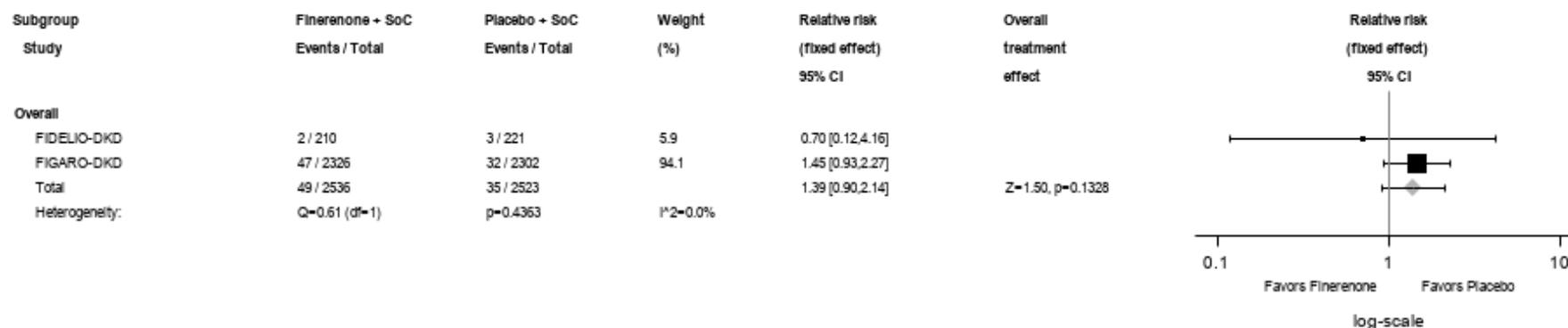


Abbildung 188: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypertriglyceridämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

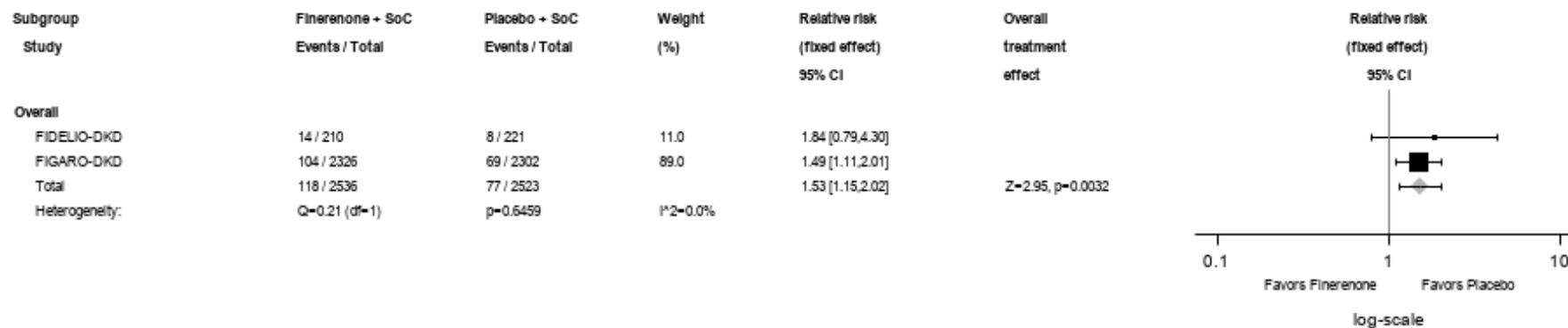


Abbildung 189: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperurikämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

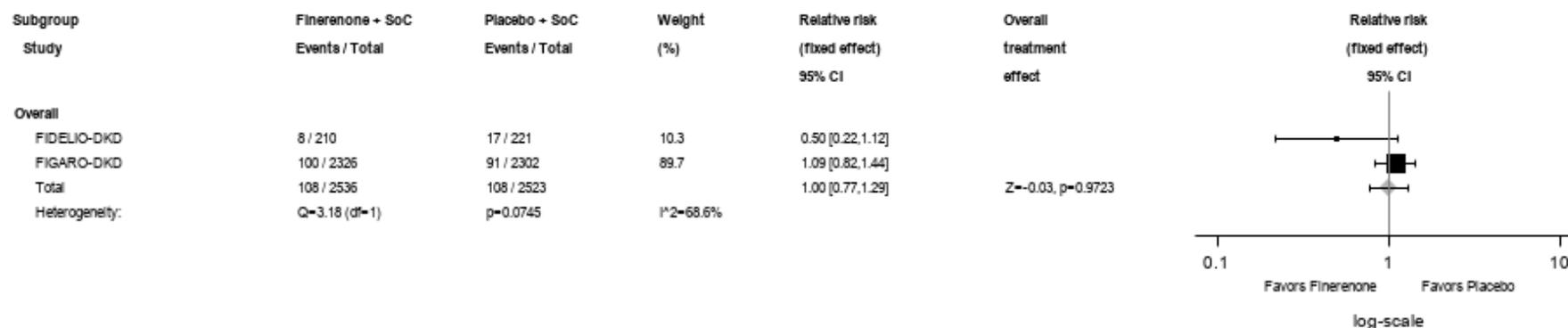


Abbildung 190: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

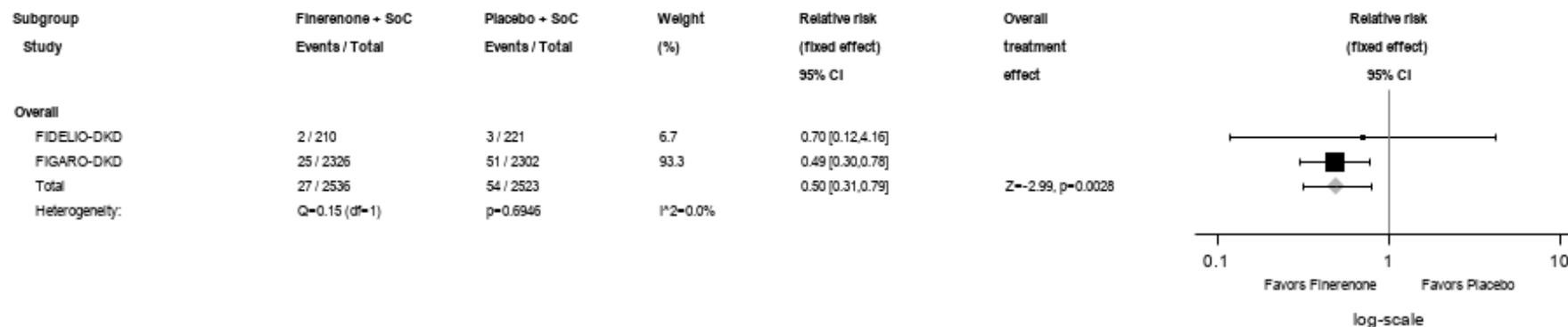


Abbildung 191: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

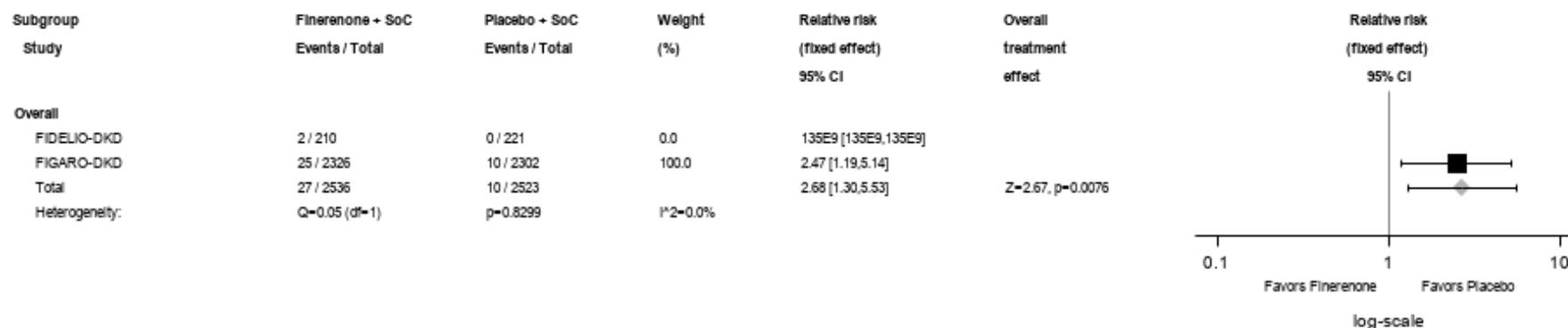


Abbildung 192: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyponatriämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

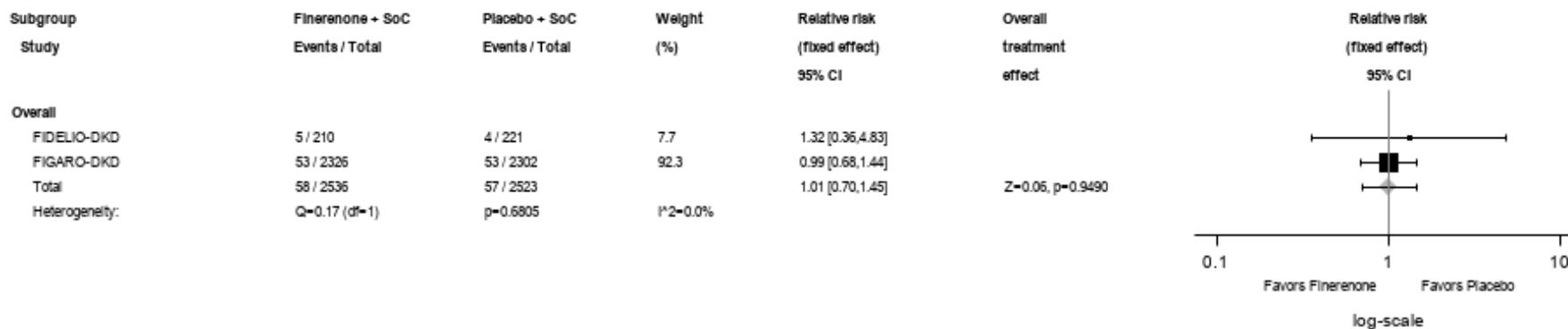


Abbildung 193: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus Typ 2 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

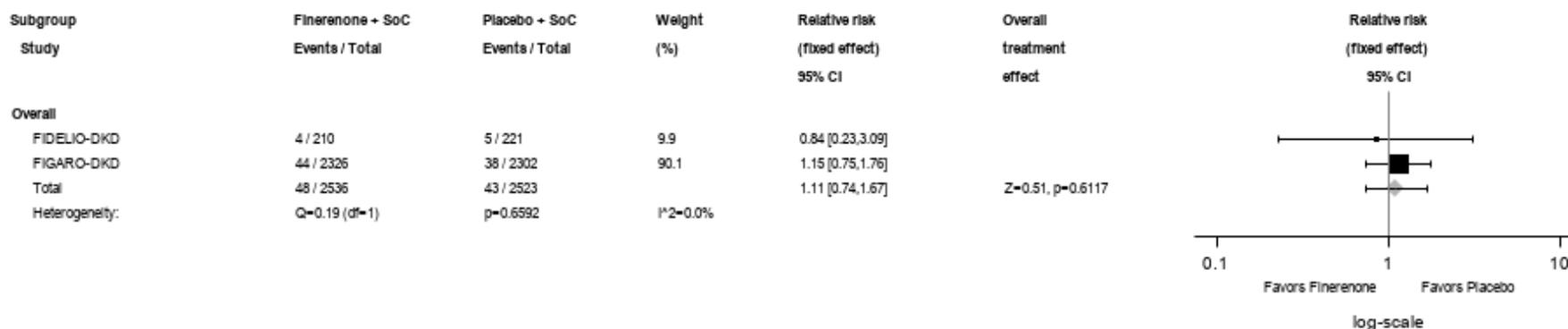


Abbildung 194: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Vitamin D-Mangel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

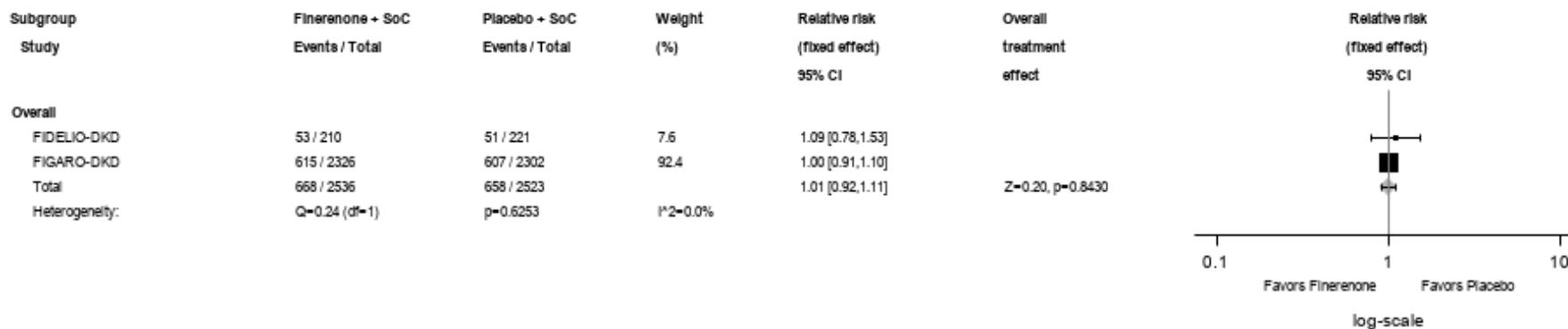


Abbildung 195: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

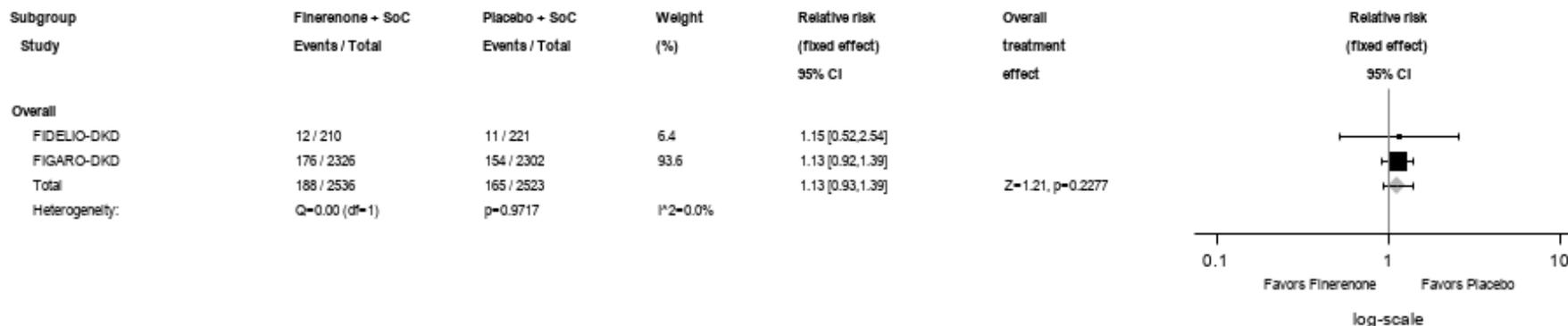


Abbildung 196: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Arthralgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

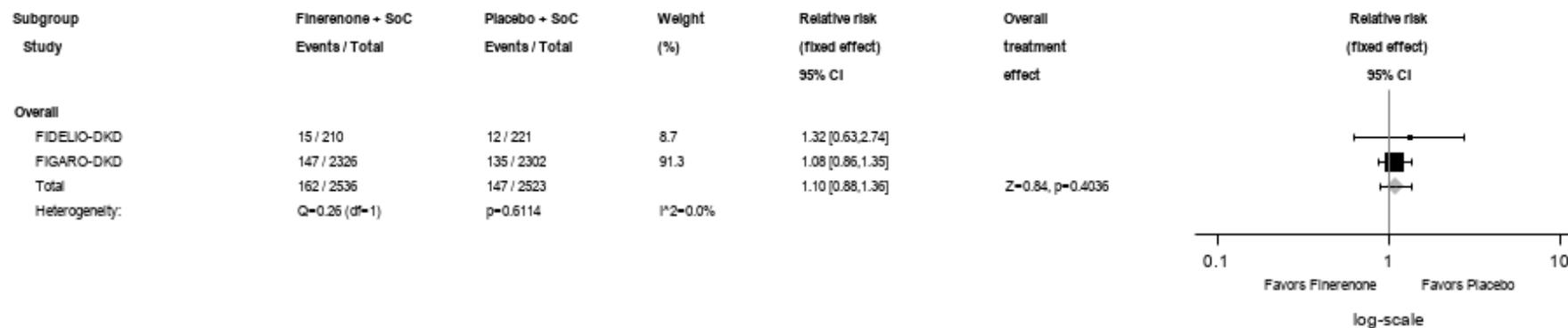


Abbildung 197: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

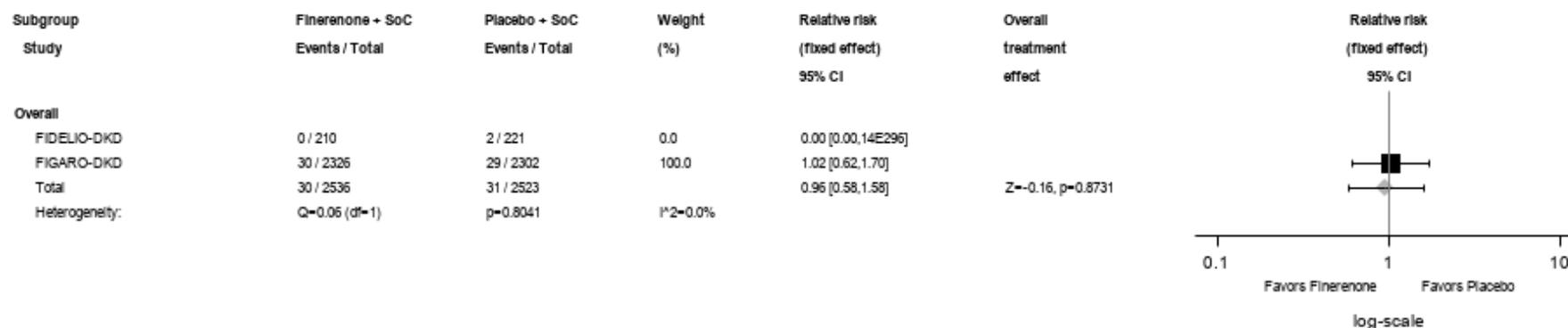


Abbildung 198: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bandscheibenprotrusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

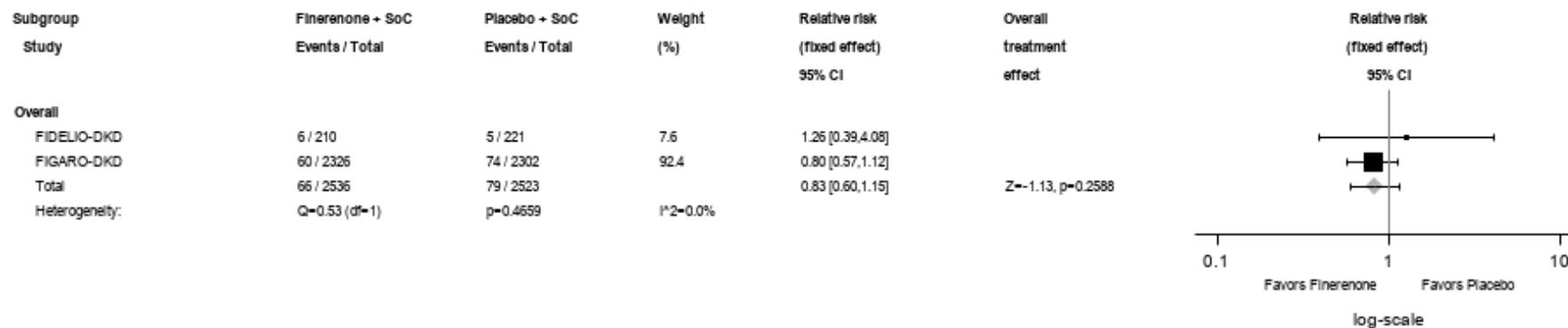


Abbildung 199: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Muskelspasmen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

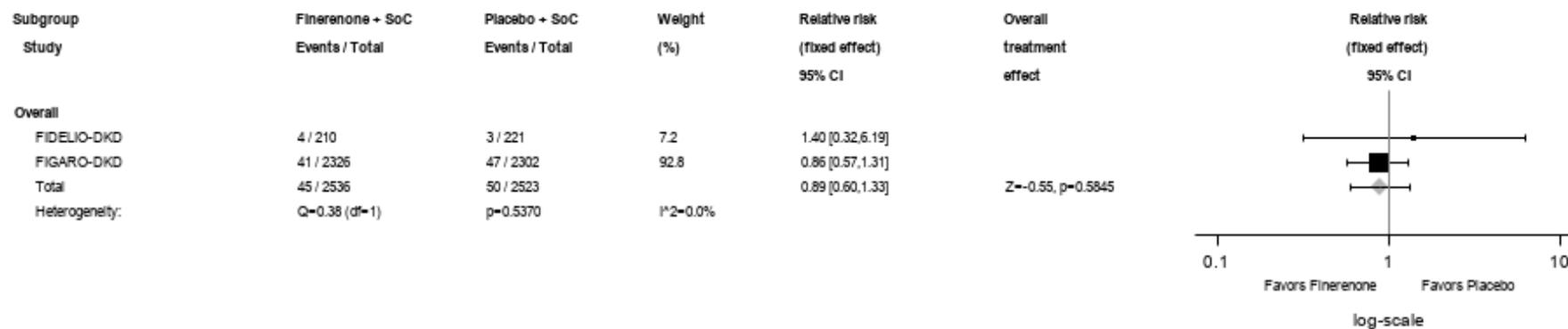


Abbildung 200: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Myalgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

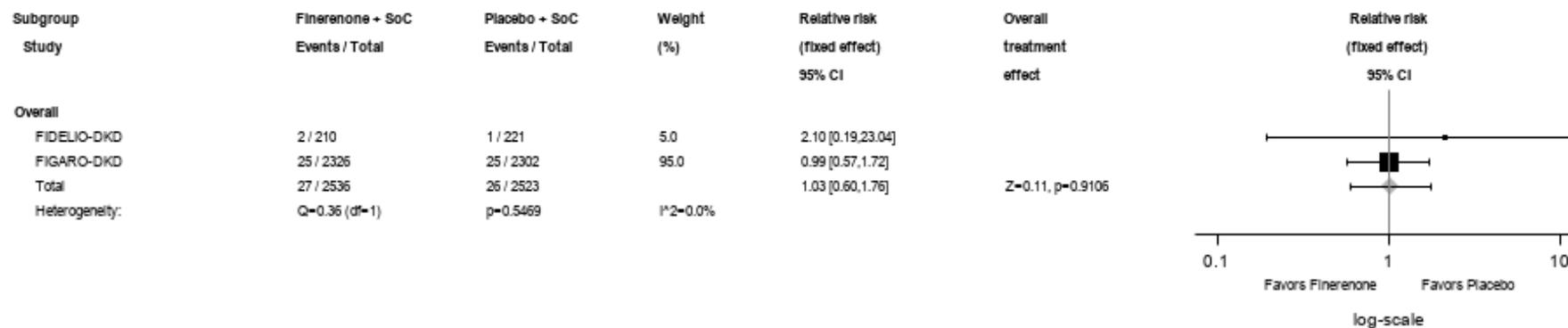


Abbildung 201: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nackenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

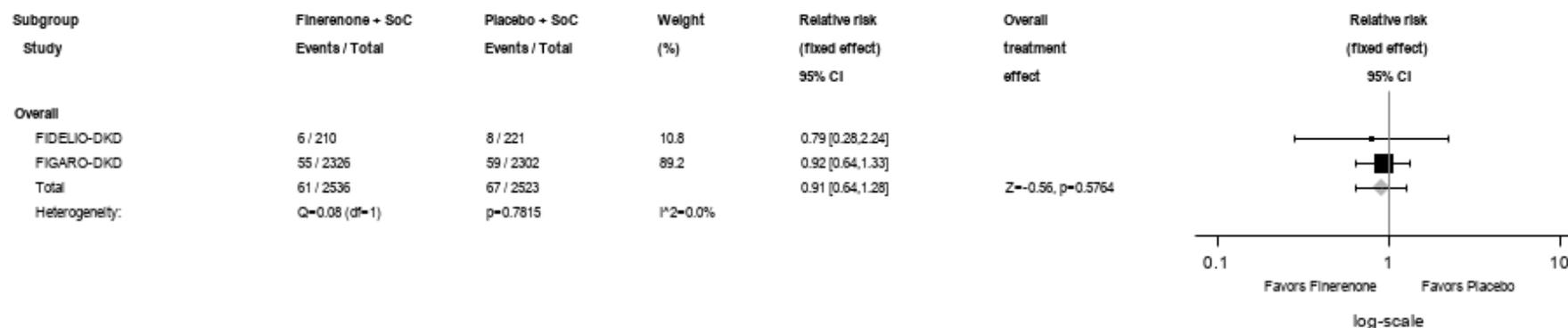


Abbildung 202: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

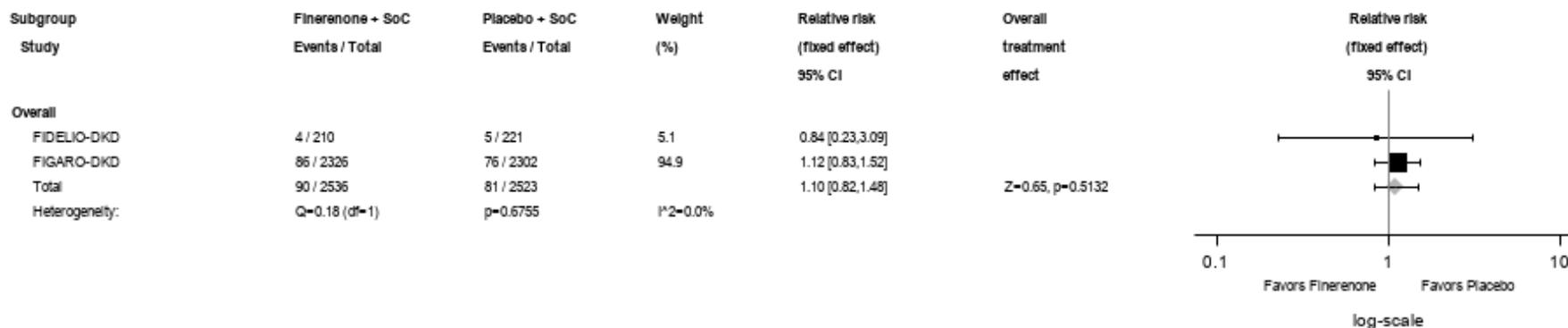


Abbildung 203: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerz in einer Extremität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

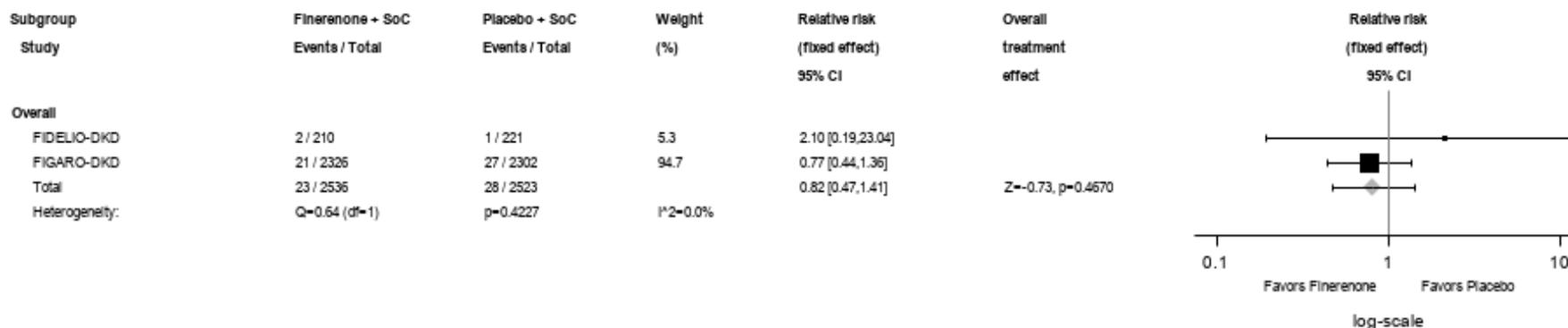


Abbildung 204: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Rotatorensyndrom der Schulter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

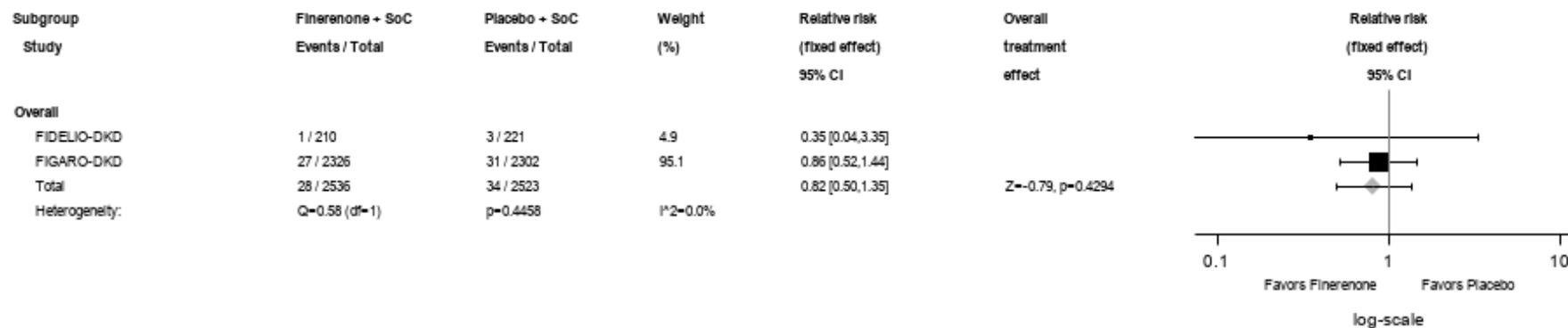


Abbildung 205: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis der Wirbelsäule aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

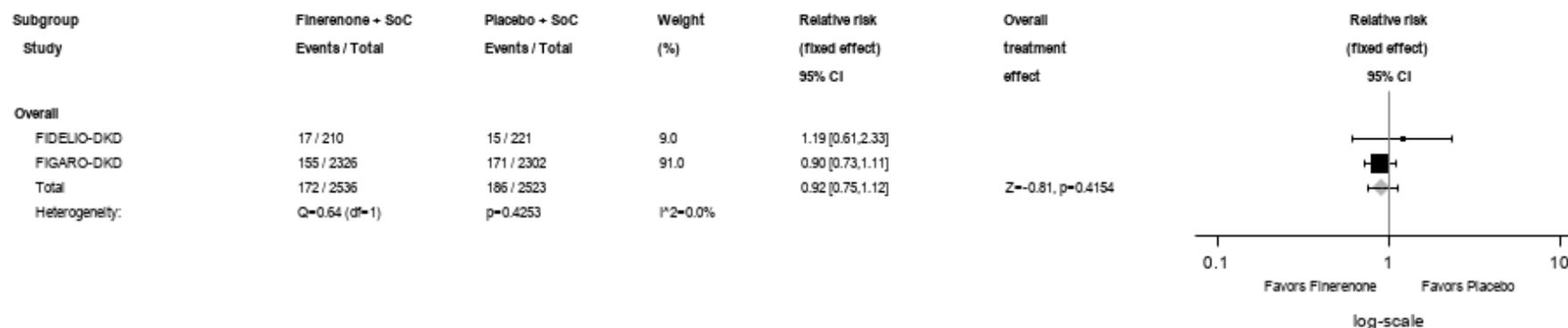


Abbildung 206: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

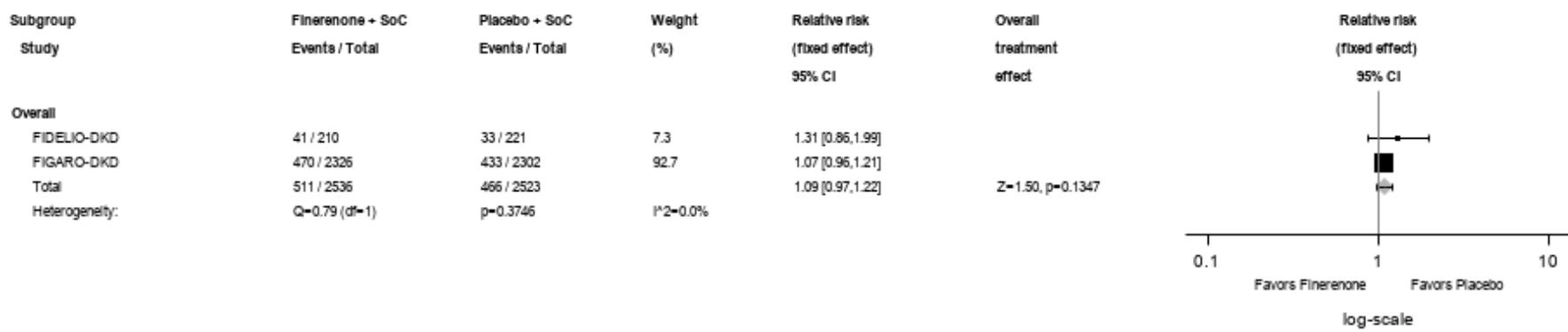


Abbildung 207: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

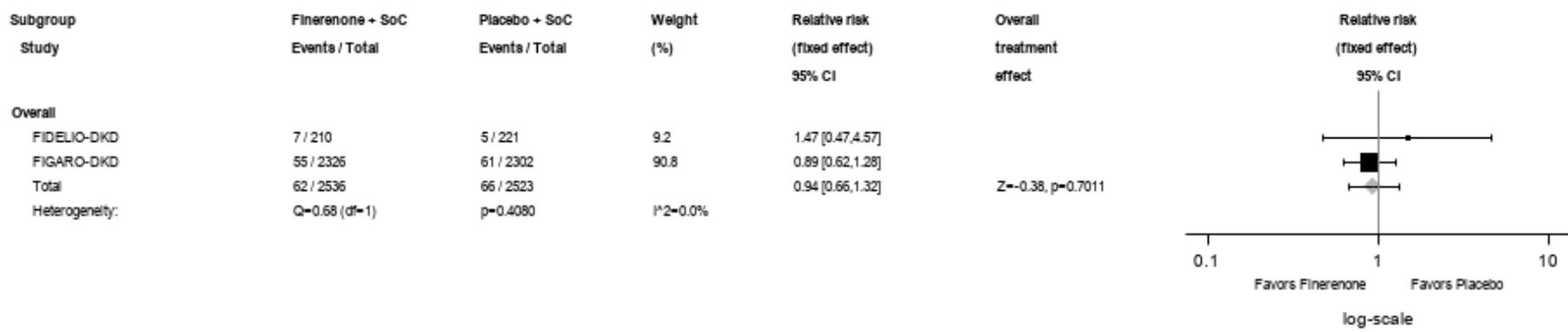


Abbildung 208: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Neuropathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

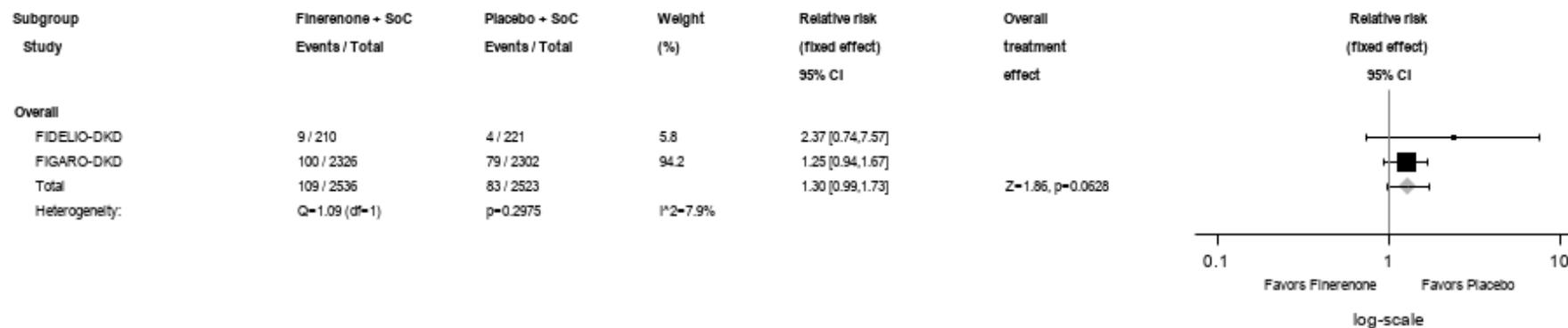


Abbildung 209: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schwindelgefühl aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

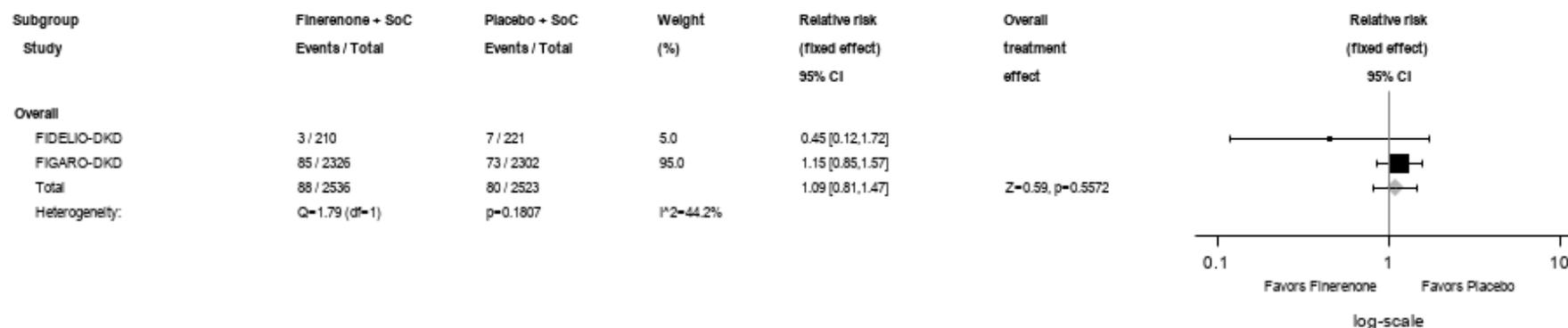


Abbildung 210: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

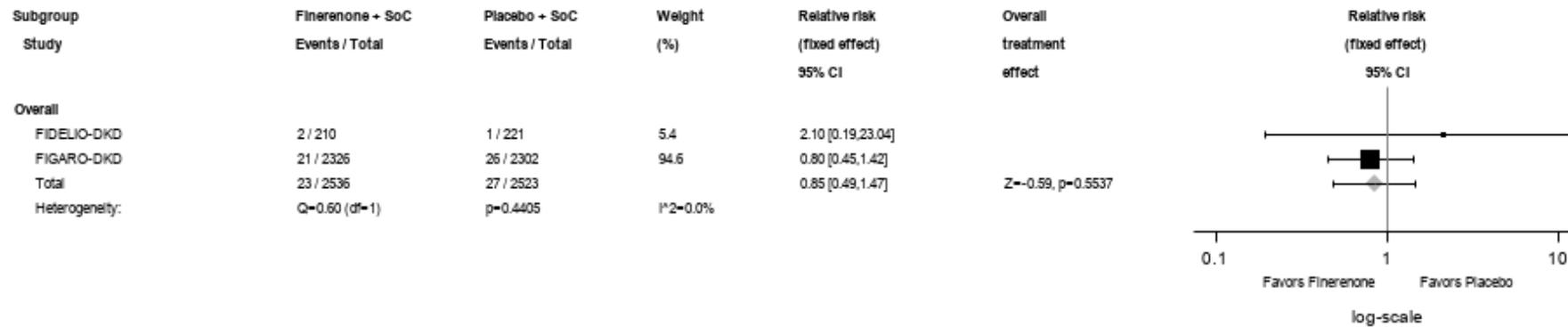


Abbildung 211: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypoästhesie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

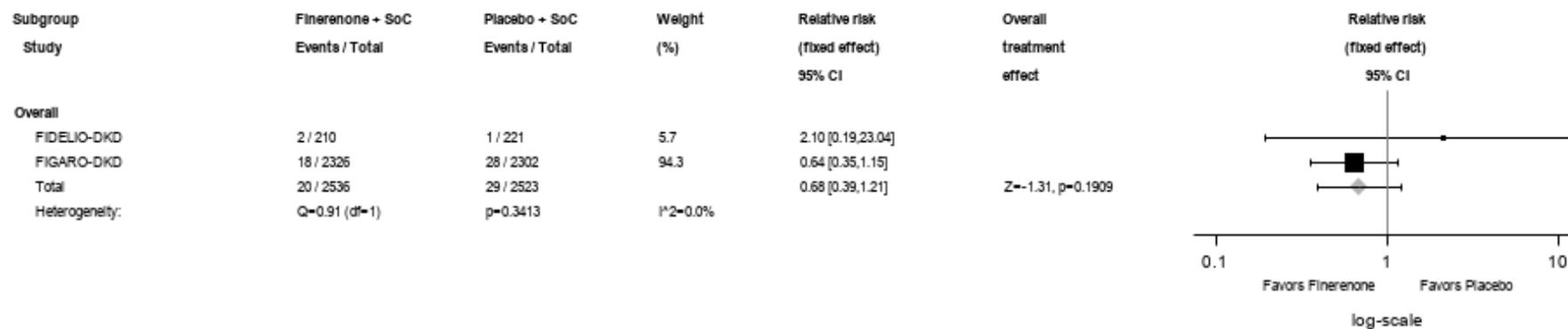


Abbildung 212: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ischialgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

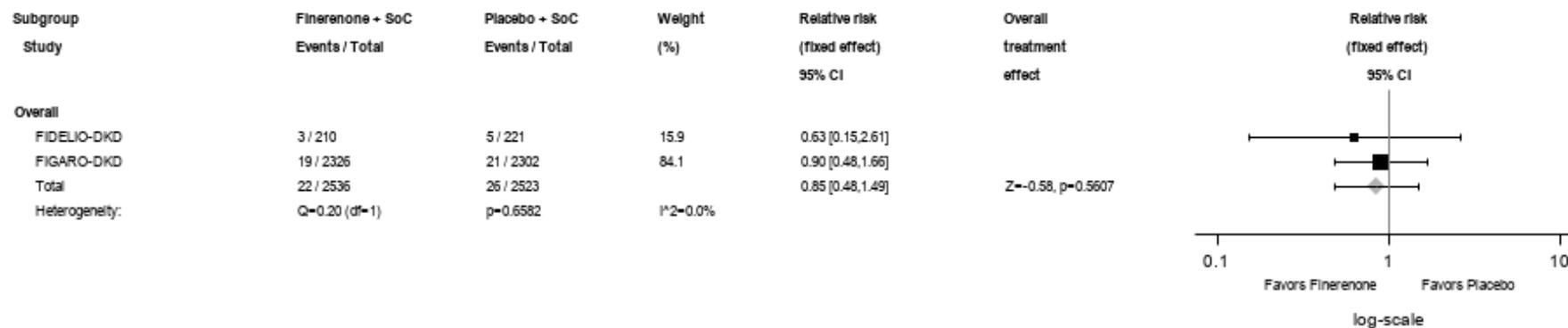


Abbildung 213: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Synkope aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

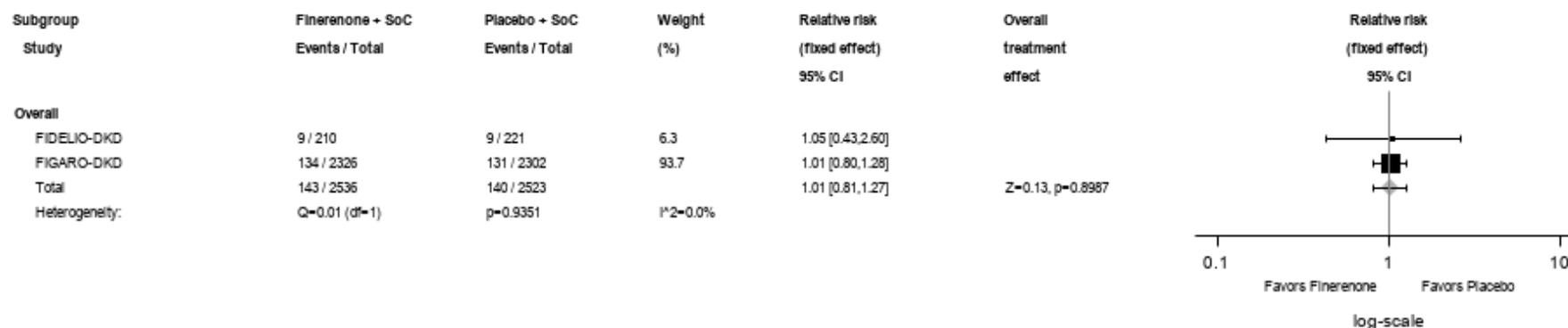


Abbildung 214: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

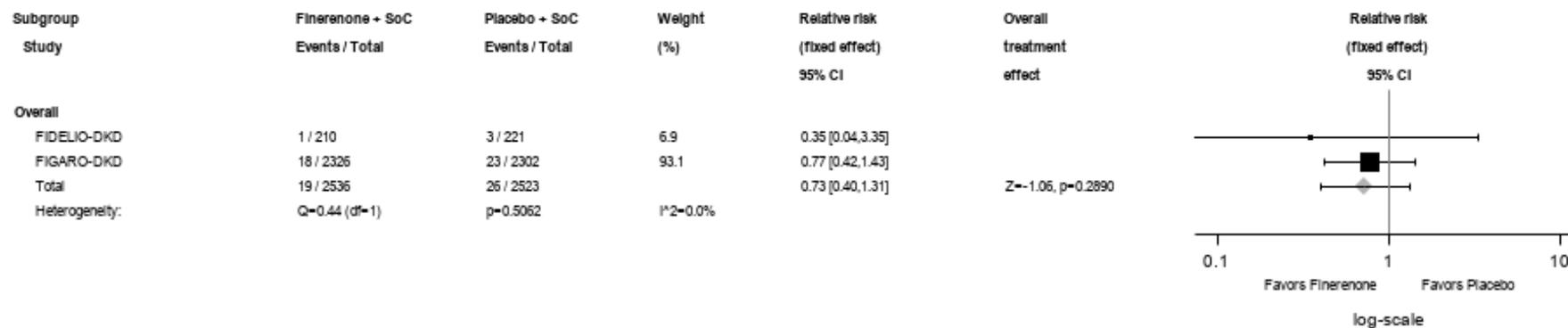


Abbildung 215: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Angst aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

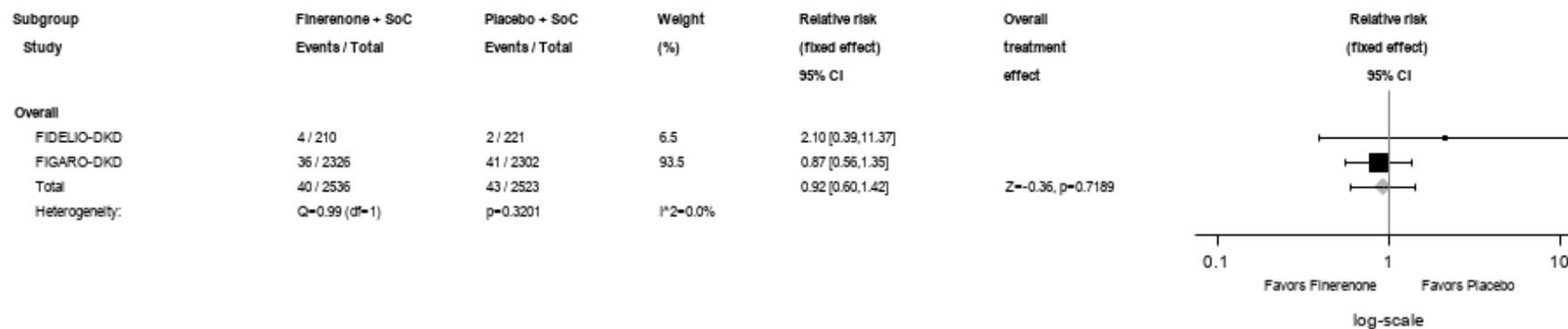


Abbildung 216: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Depression aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

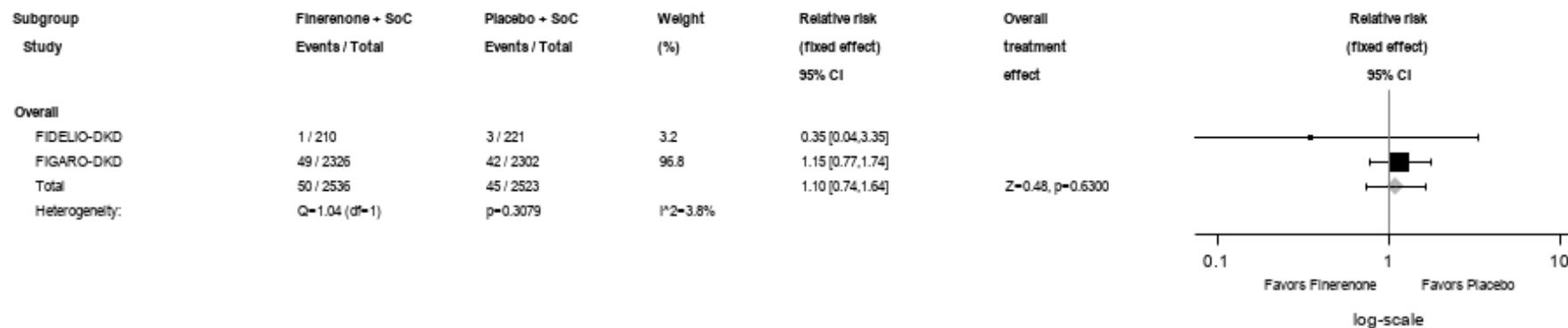


Abbildung 217: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schlaflosigkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

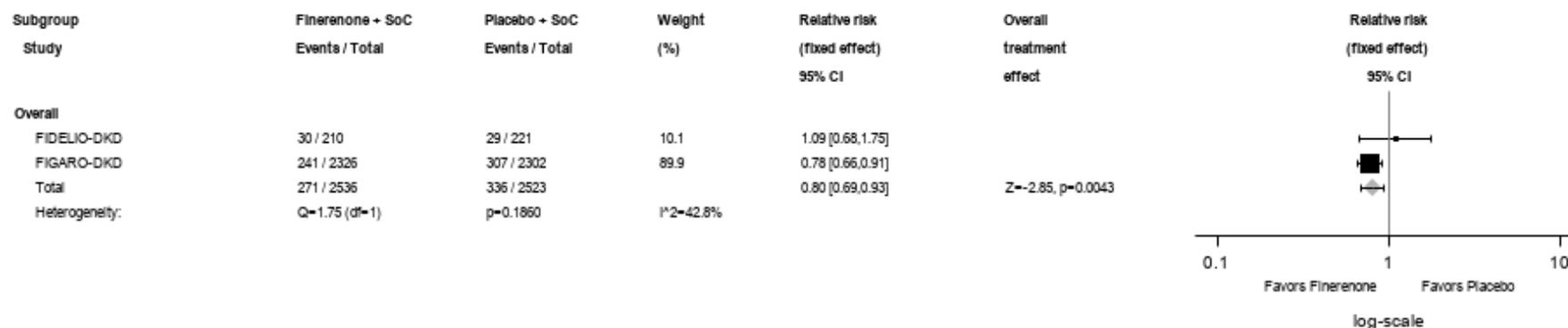


Abbildung 218: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

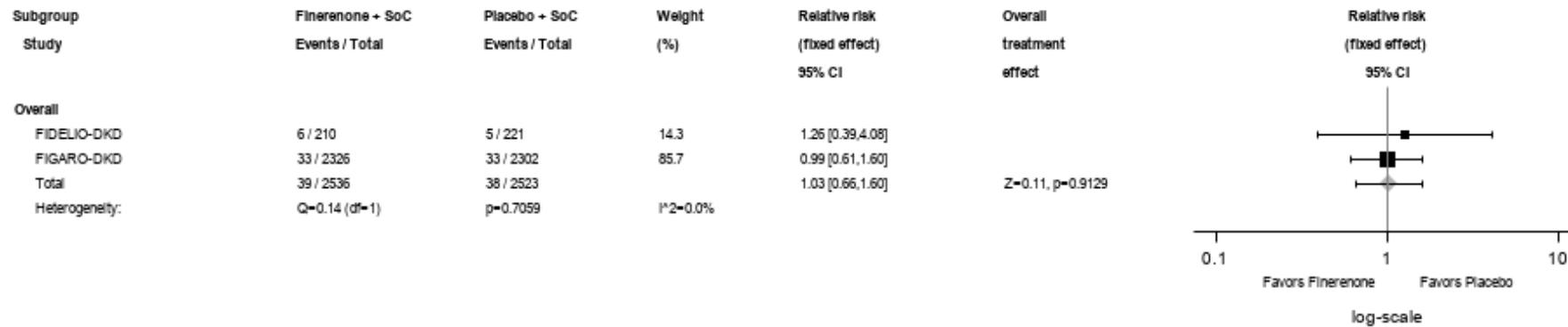


Abbildung 219: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

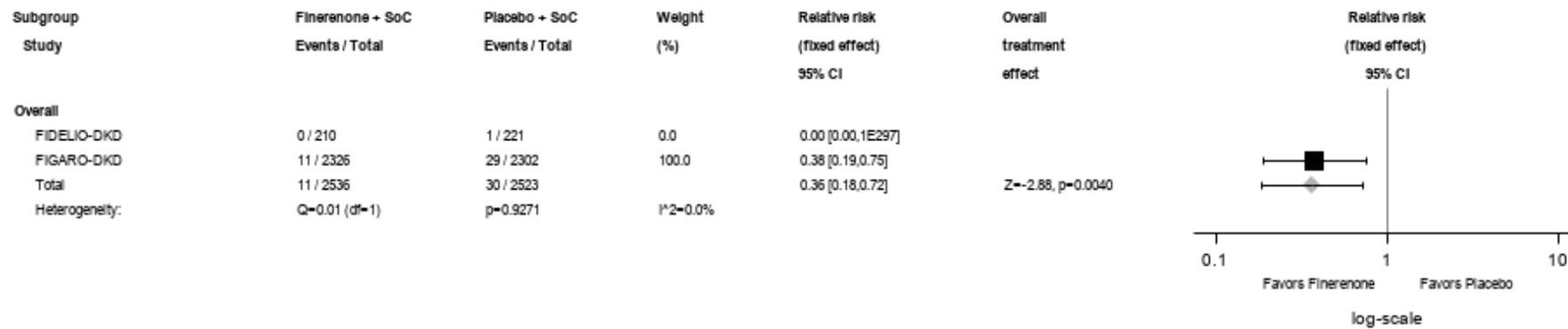


Abbildung 220: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Nephropathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

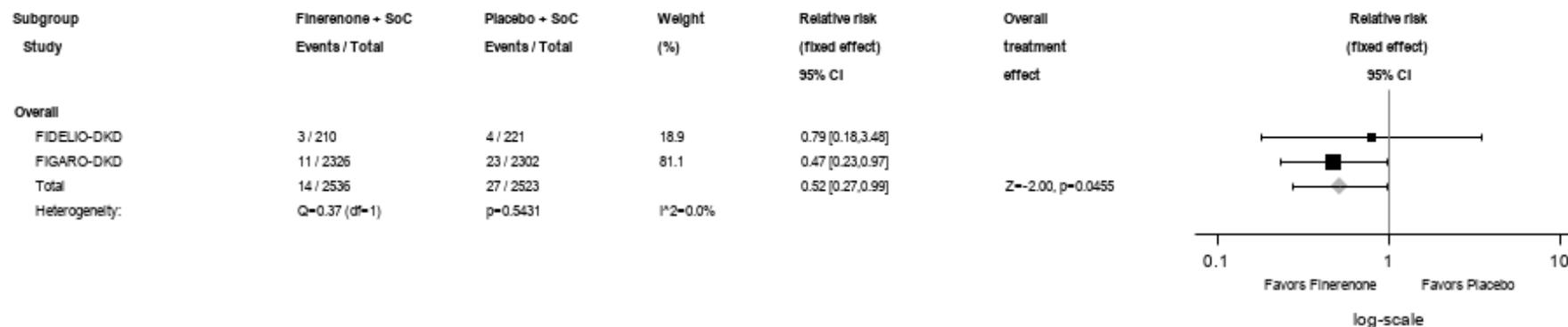


Abbildung 221: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dysurie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

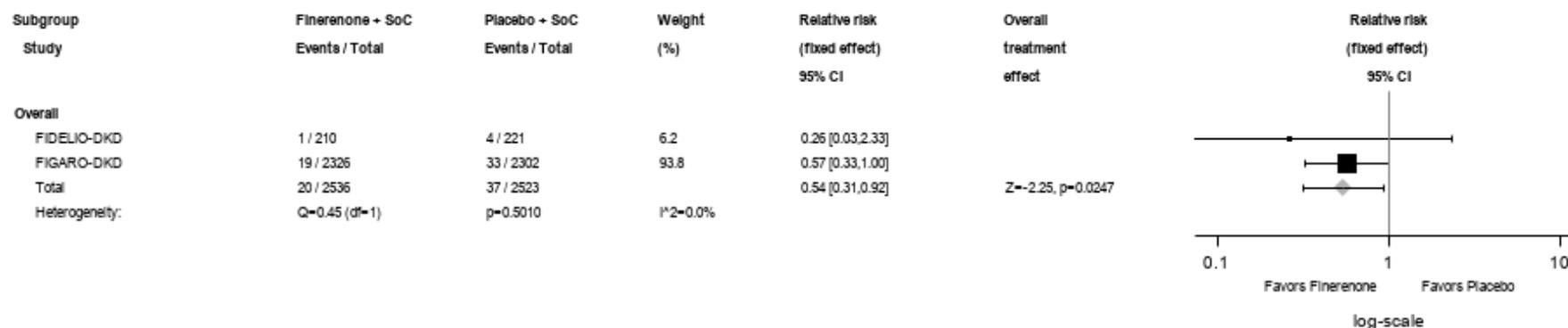


Abbildung 222: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hämaturie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

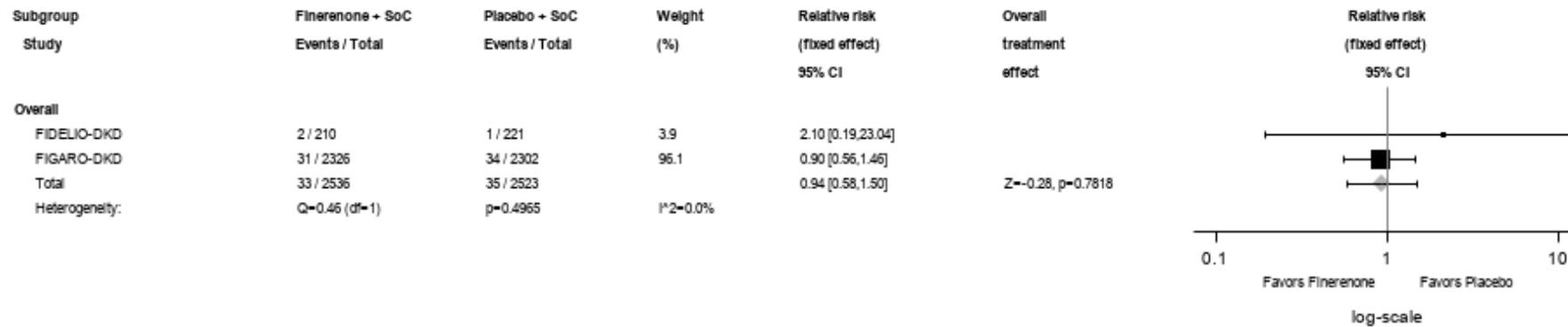


Abbildung 223: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nephrolithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

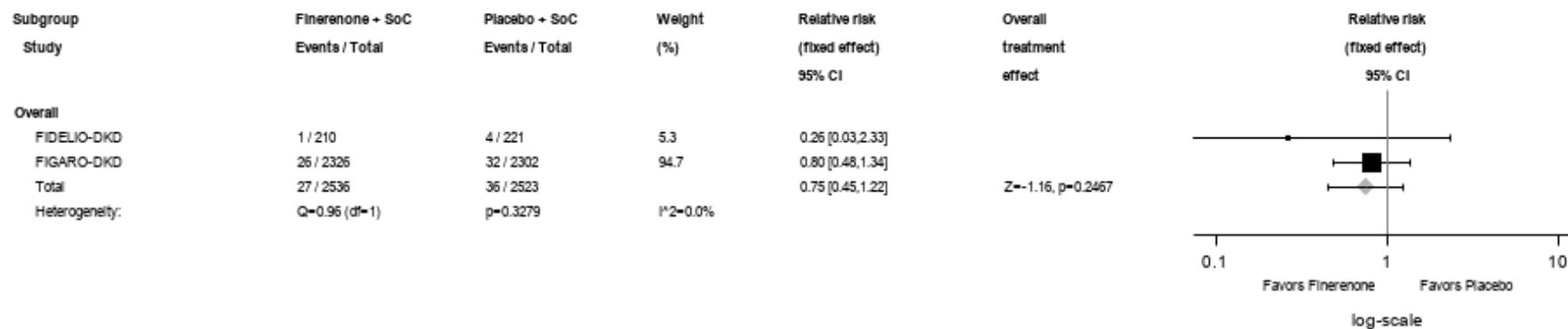


Abbildung 224: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nierenzyste aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

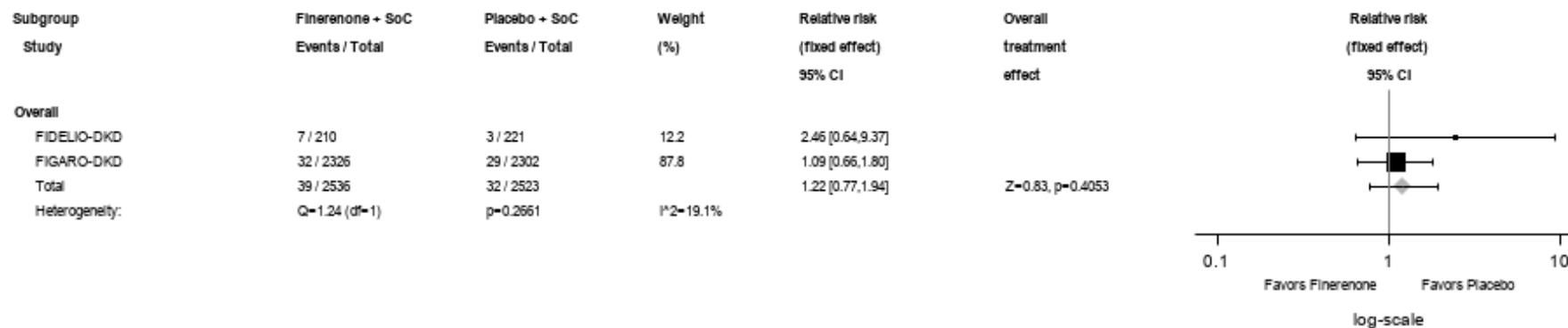


Abbildung 225: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

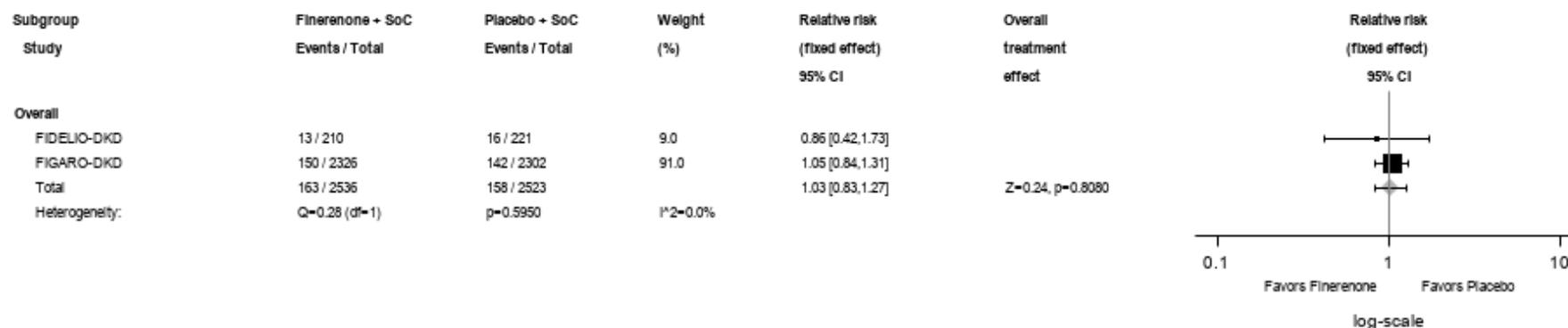


Abbildung 226: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

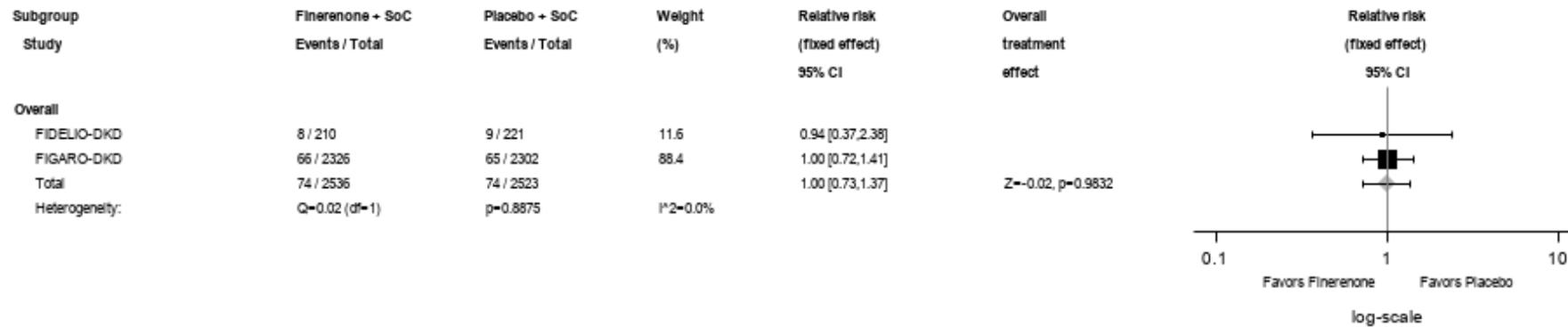


Abbildung 227: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gutartige Prostatahyperplasie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

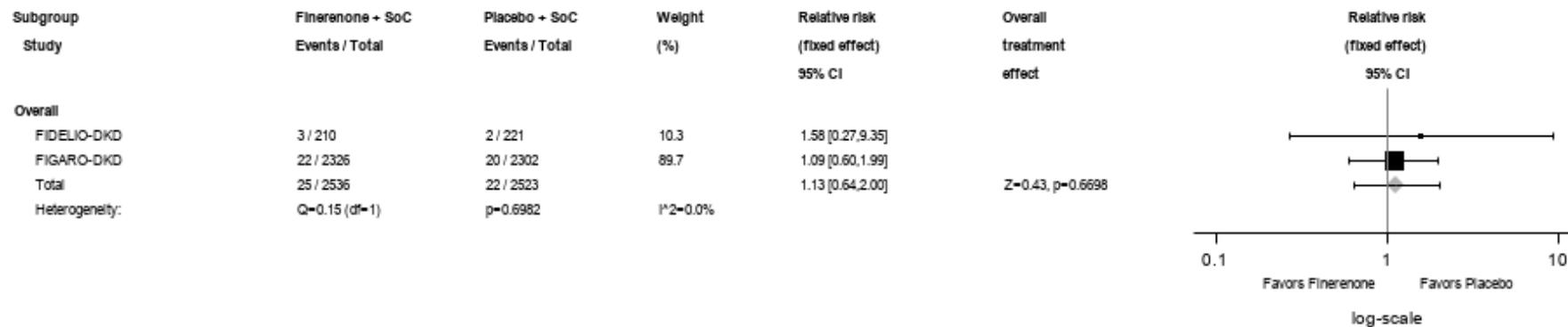


Abbildung 228: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Erektionsstörung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

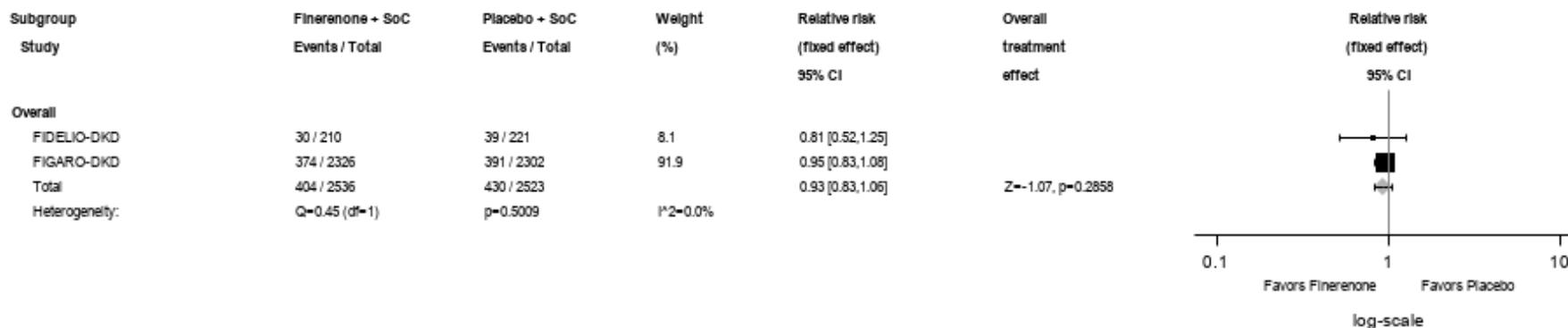


Abbildung 229: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

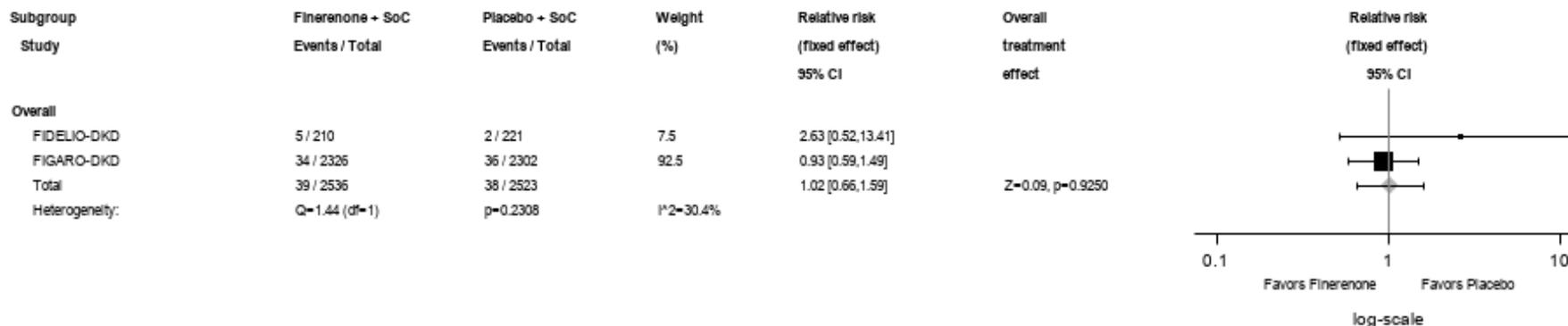


Abbildung 230: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

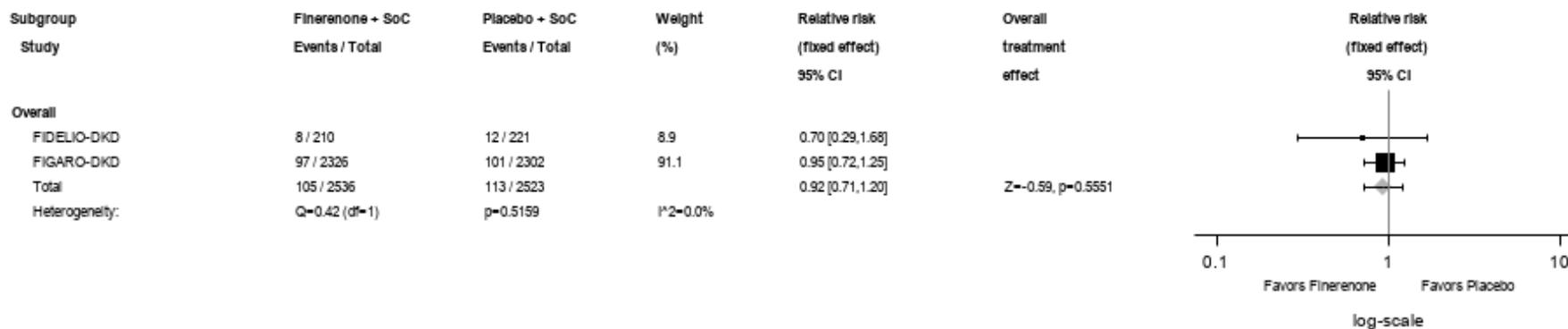


Abbildung 231: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Husten aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

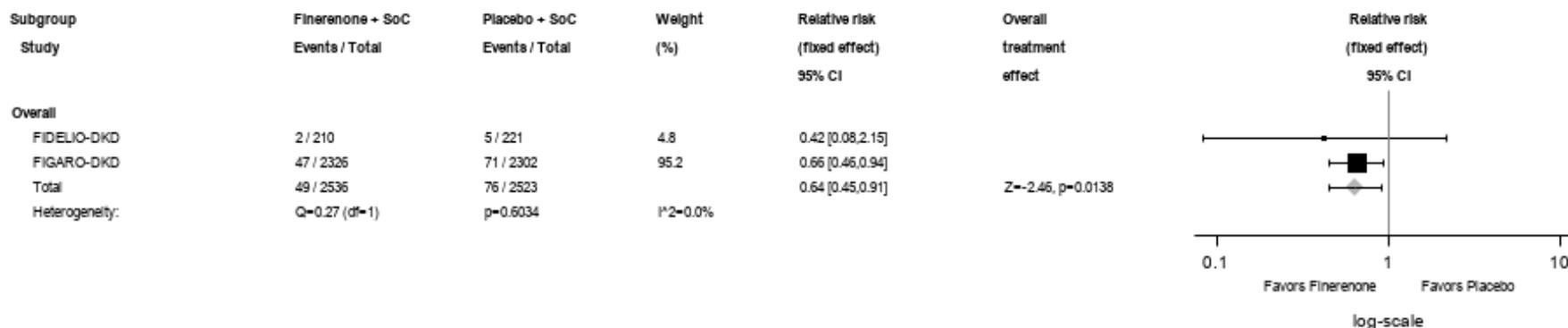


Abbildung 232: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyspnoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

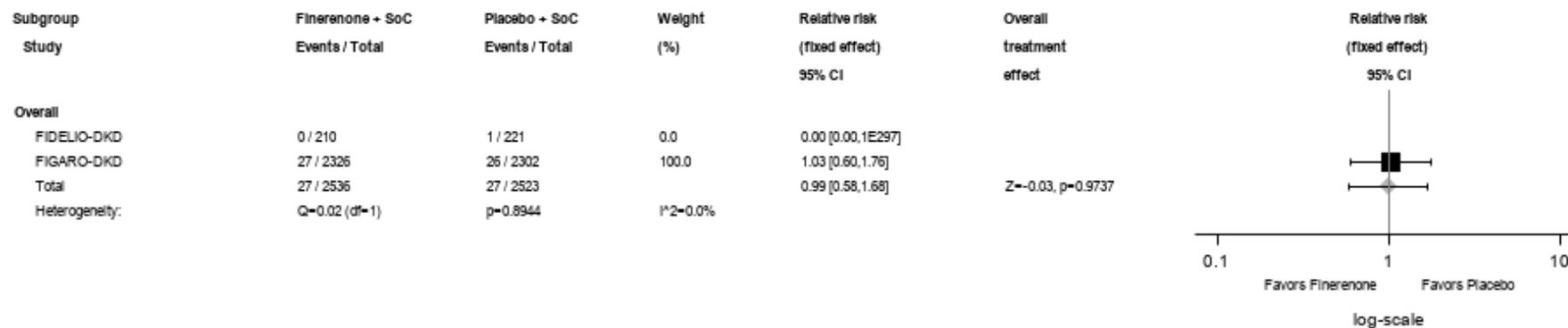


Abbildung 233: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerzen im Oropharynx aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

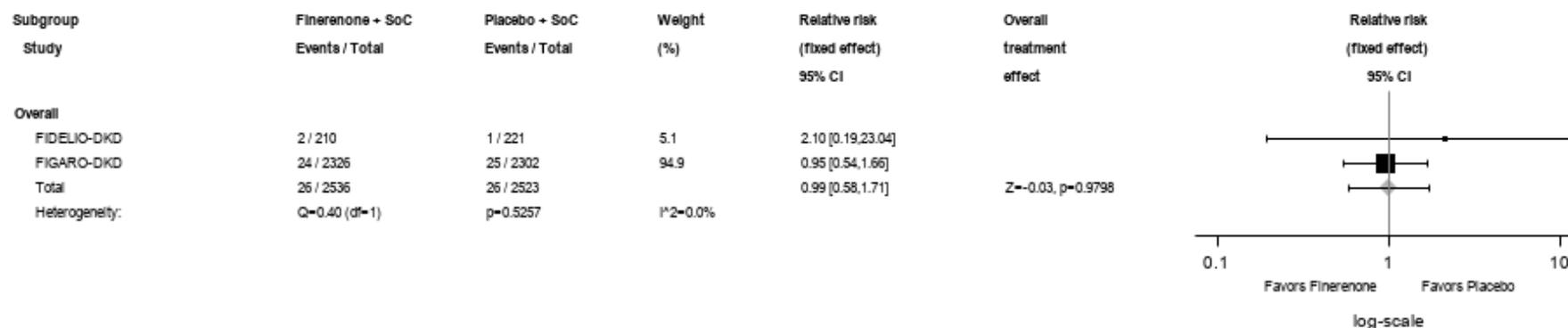


Abbildung 234: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schlafapnoe-Syndrom aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

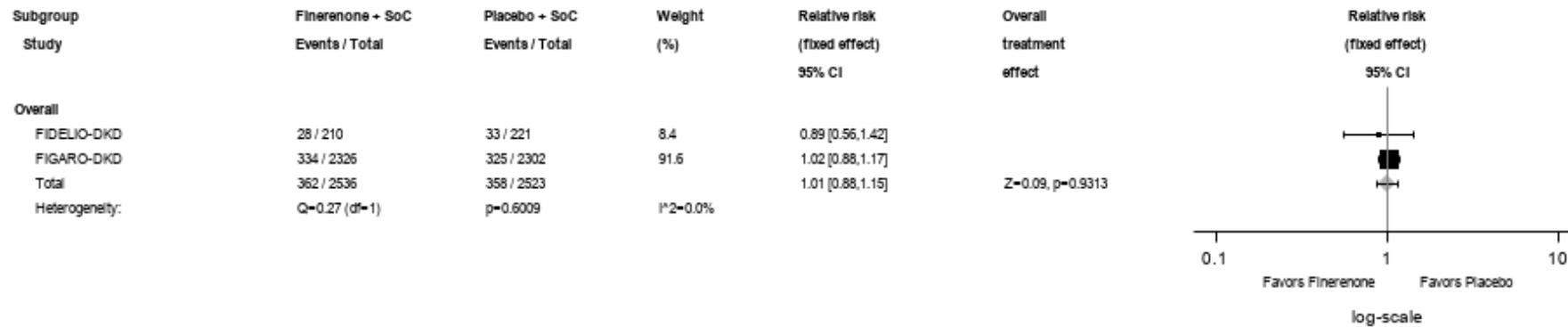


Abbildung 235: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

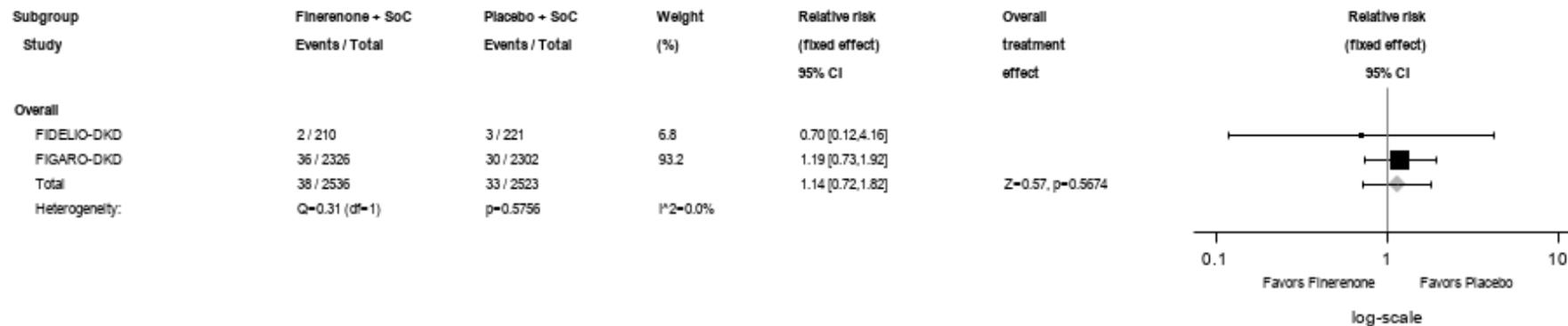


Abbildung 236: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetischer Fuß aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

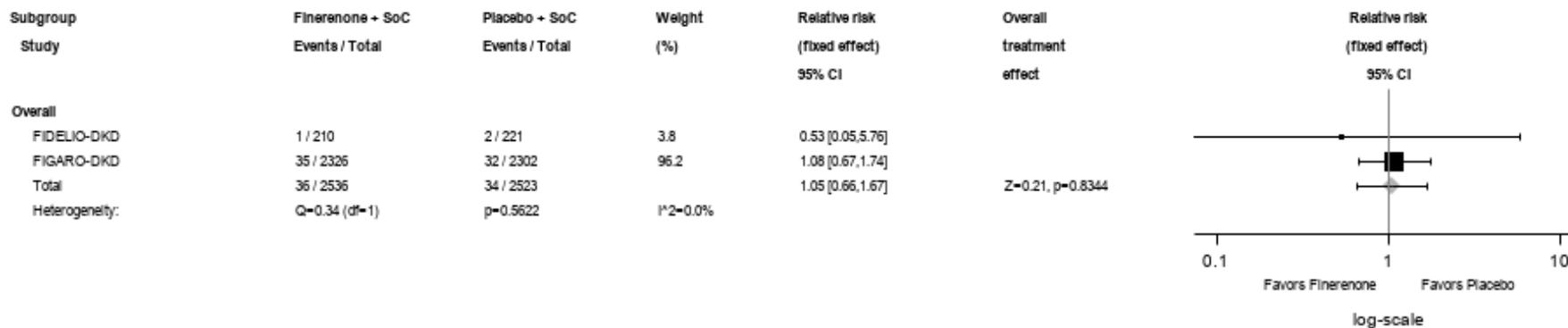


Abbildung 237: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ekzem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

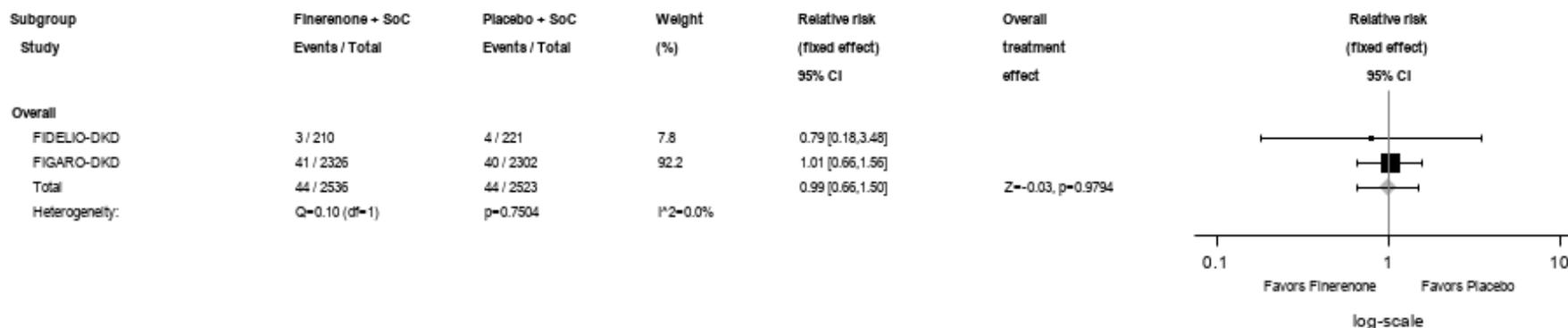


Abbildung 238: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pruritus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

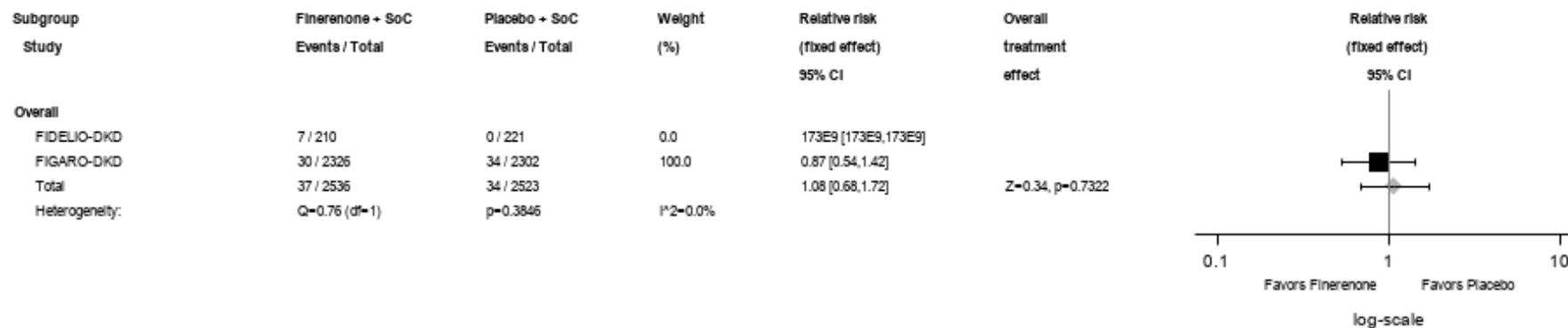


Abbildung 239: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ausschlag aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

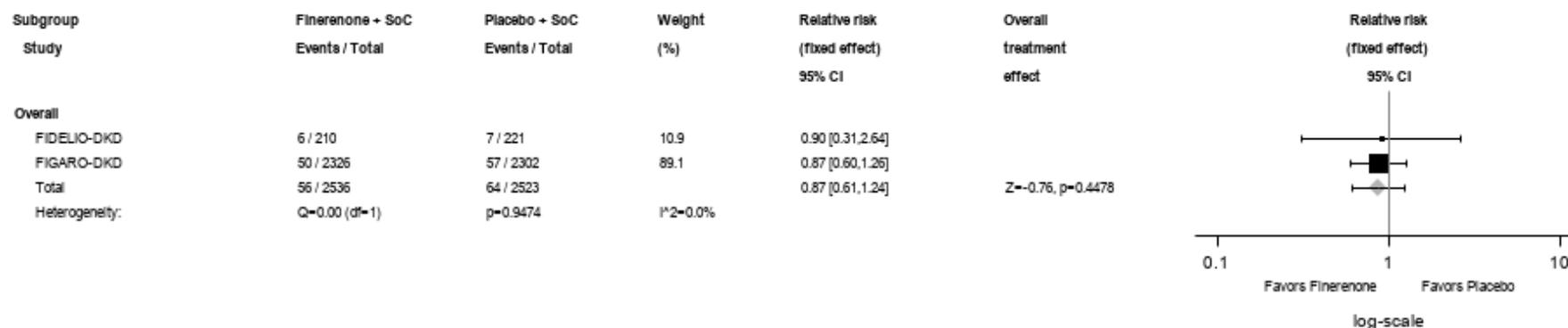


Abbildung 240: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hautulkus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

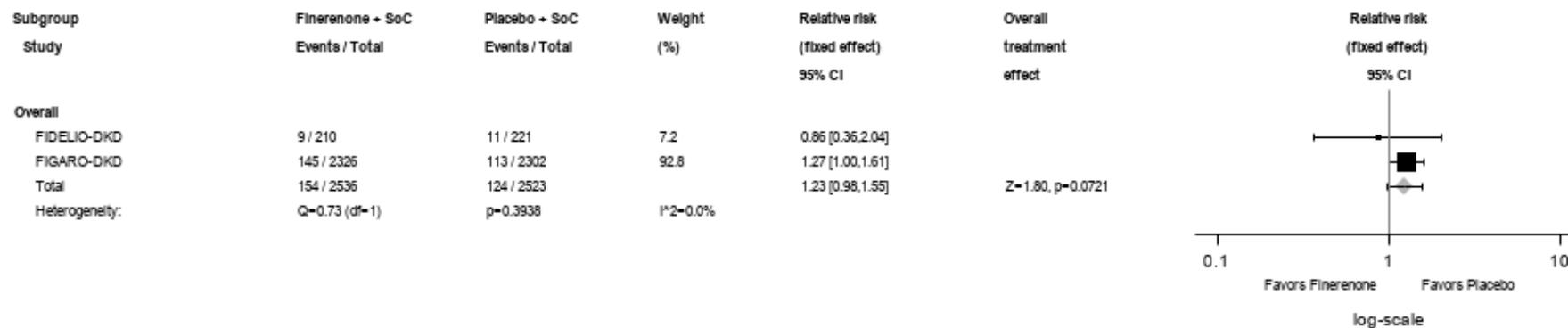


Abbildung 241: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

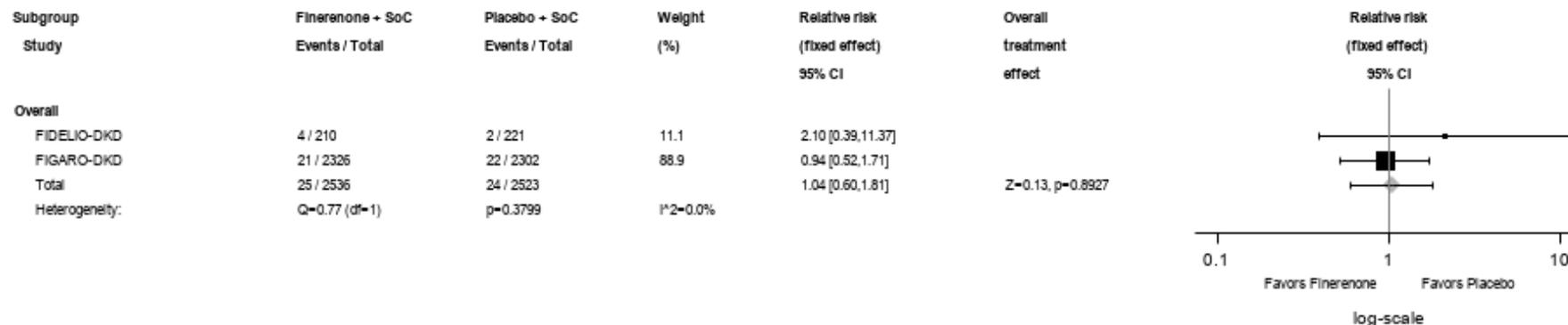


Abbildung 242: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Katarakt-Operation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

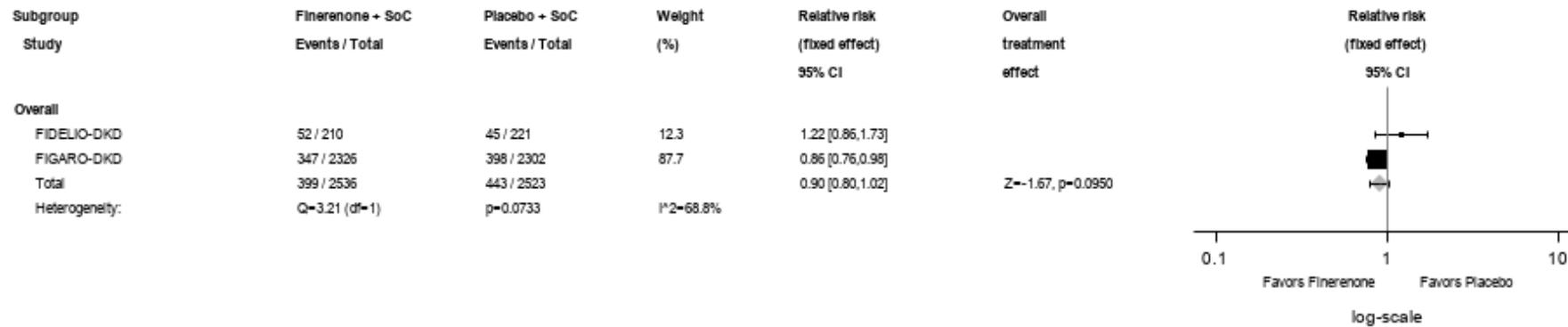


Abbildung 243: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

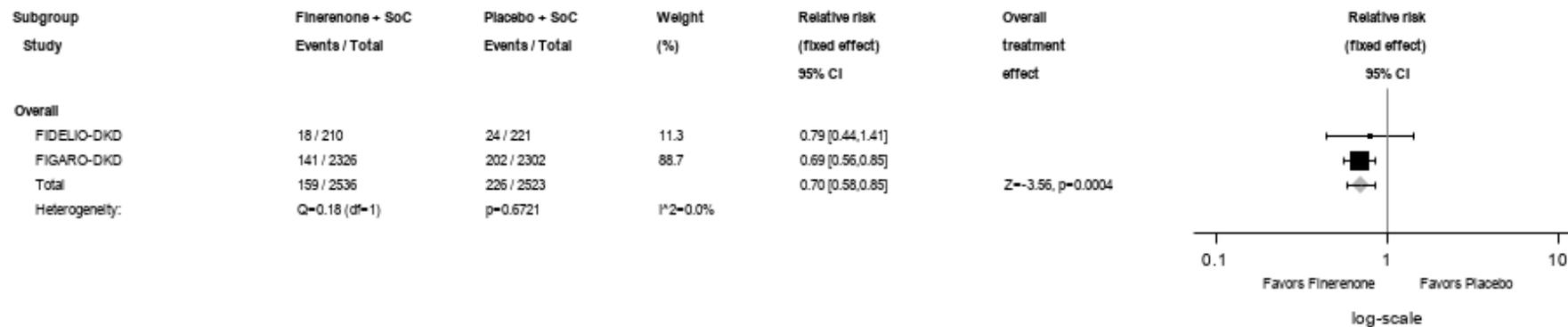


Abbildung 244: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypertonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

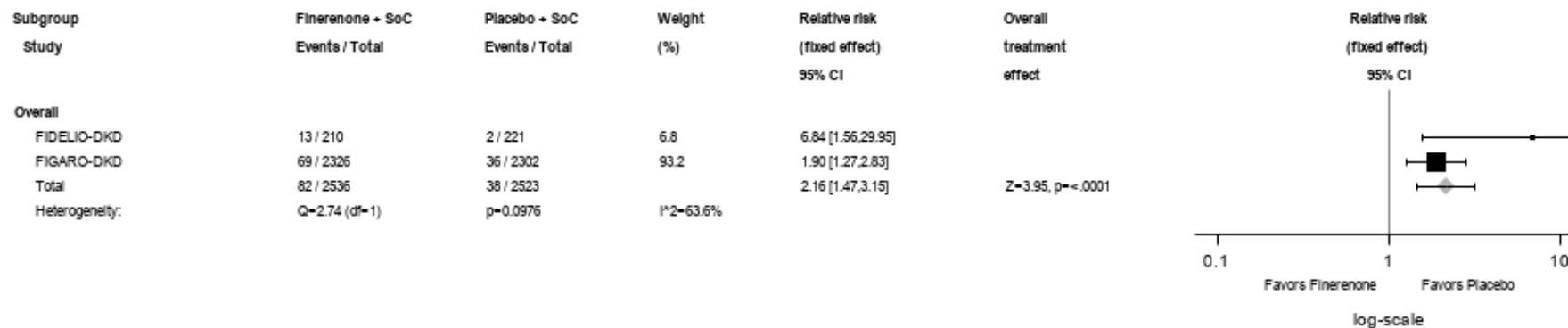


Abbildung 245: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypotonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

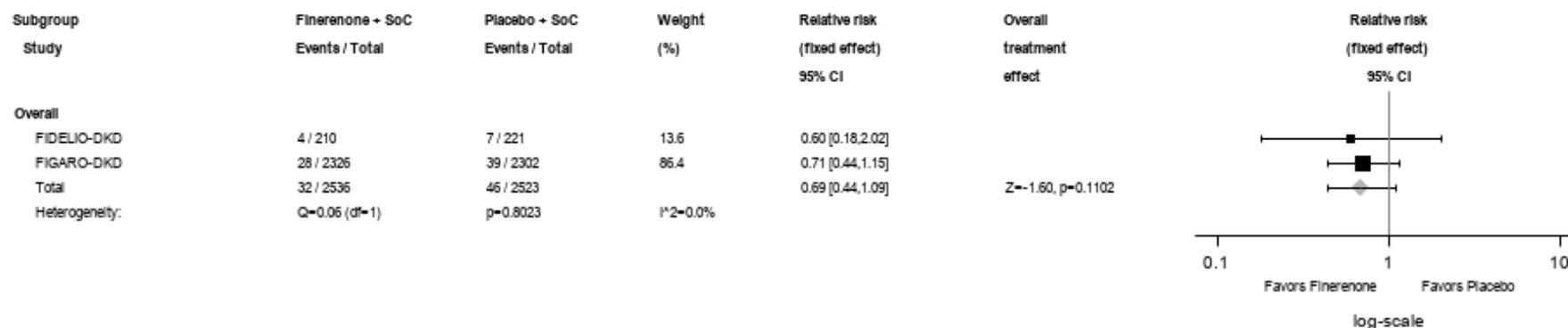


Abbildung 246: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

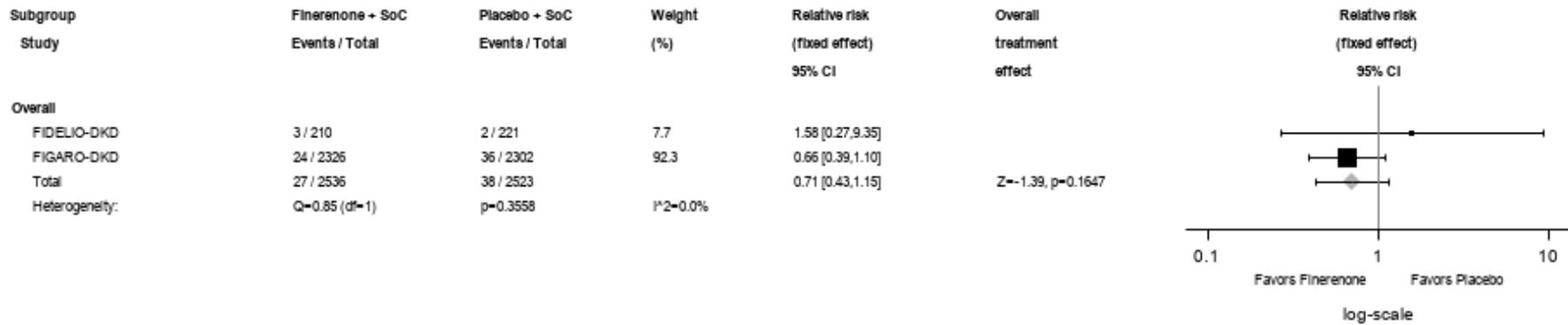


Abbildung 247: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

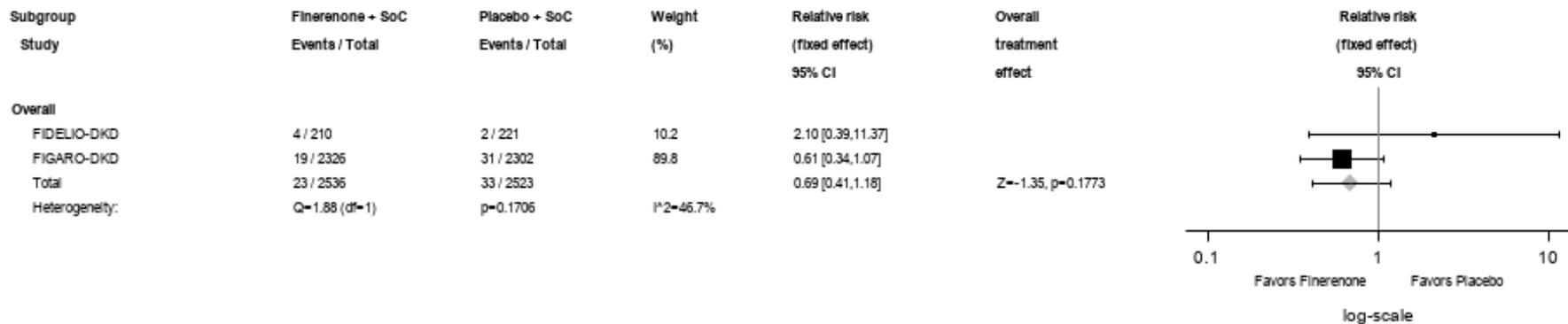


Abbildung 248: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

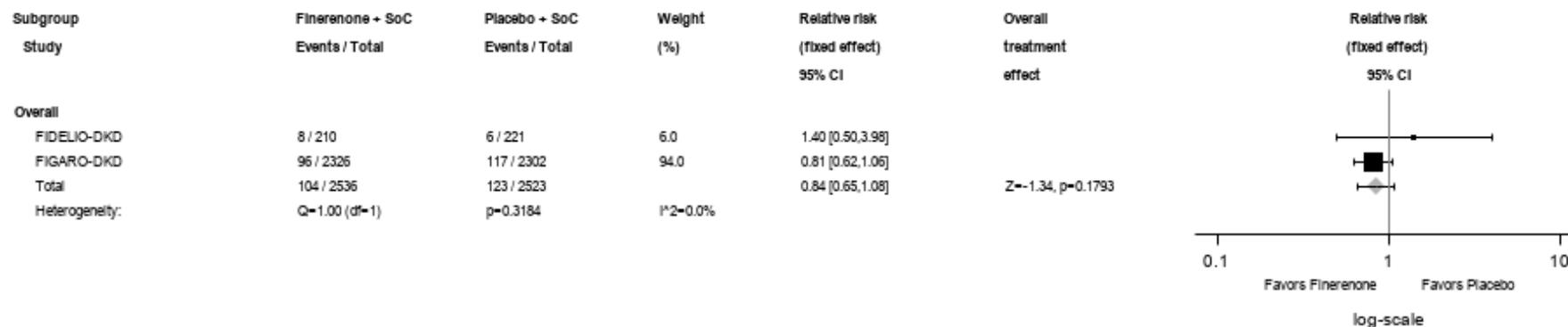


Abbildung 249: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

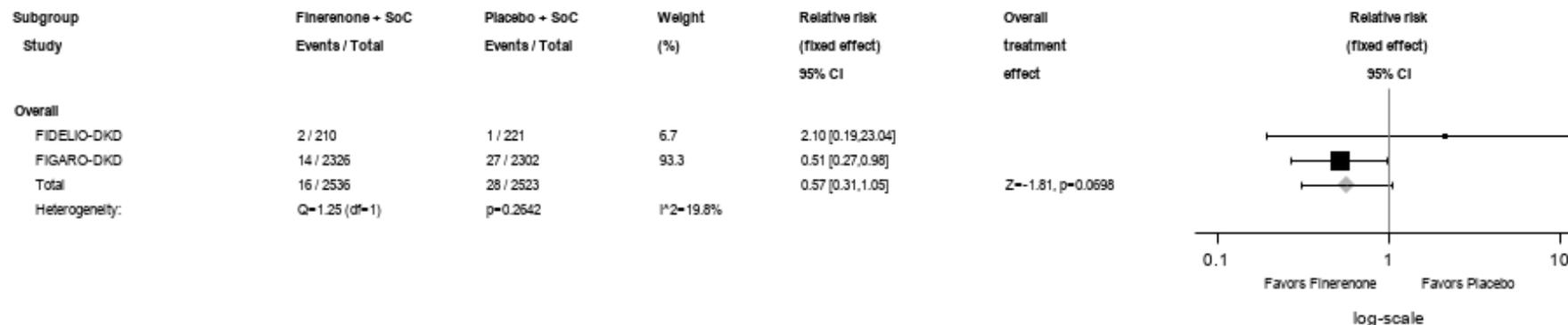


Abbildung 250: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

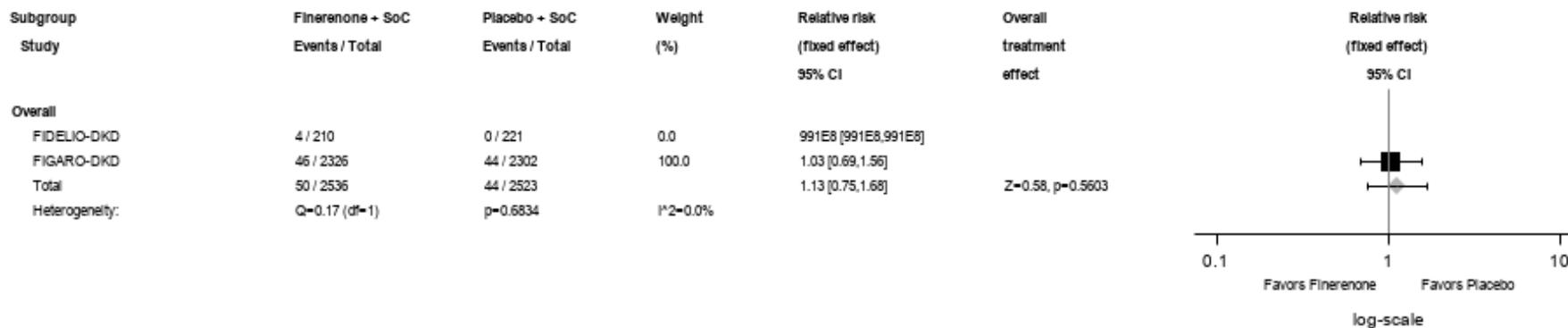


Abbildung 251: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

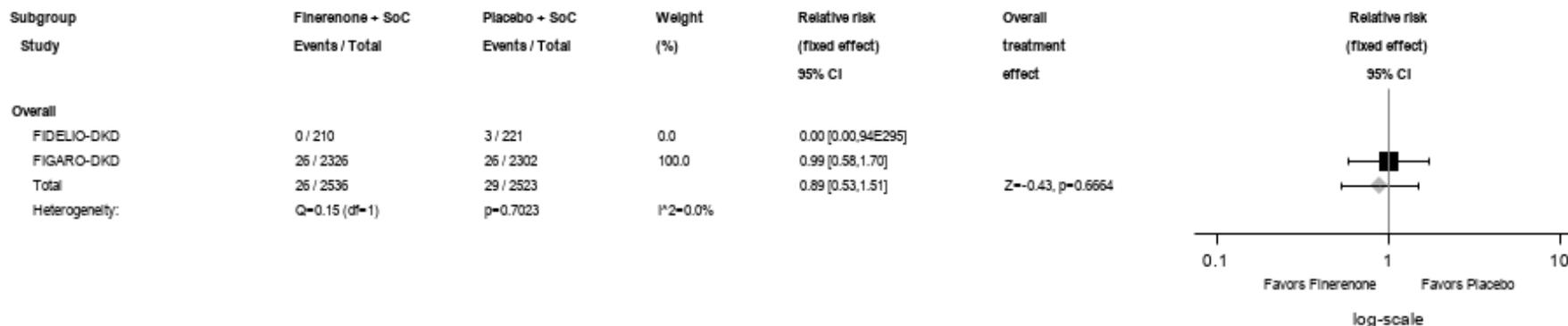


Abbildung 252: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

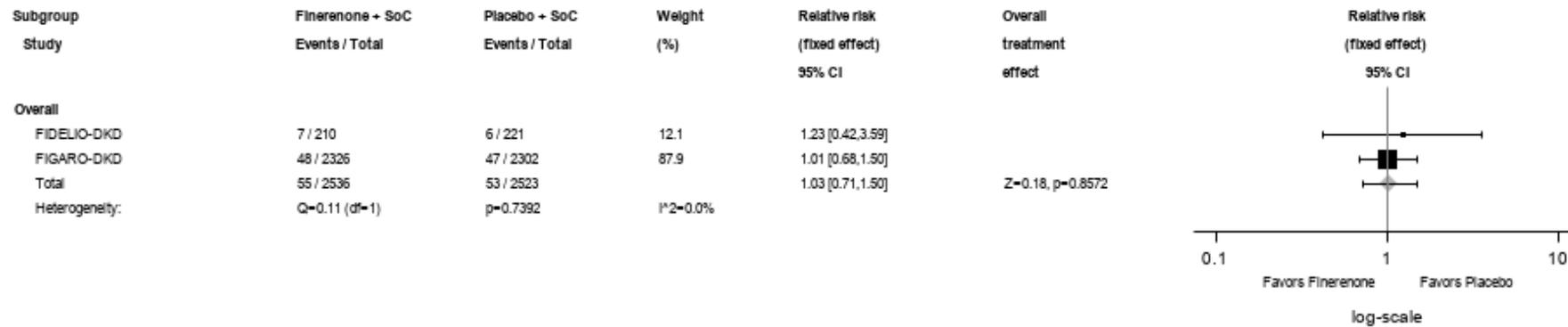


Abbildung 253: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

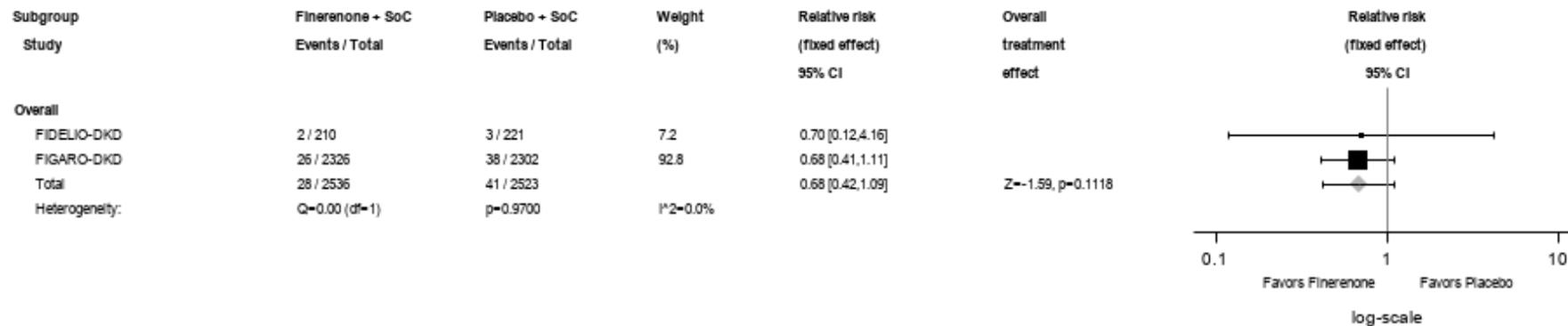


Abbildung 254: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

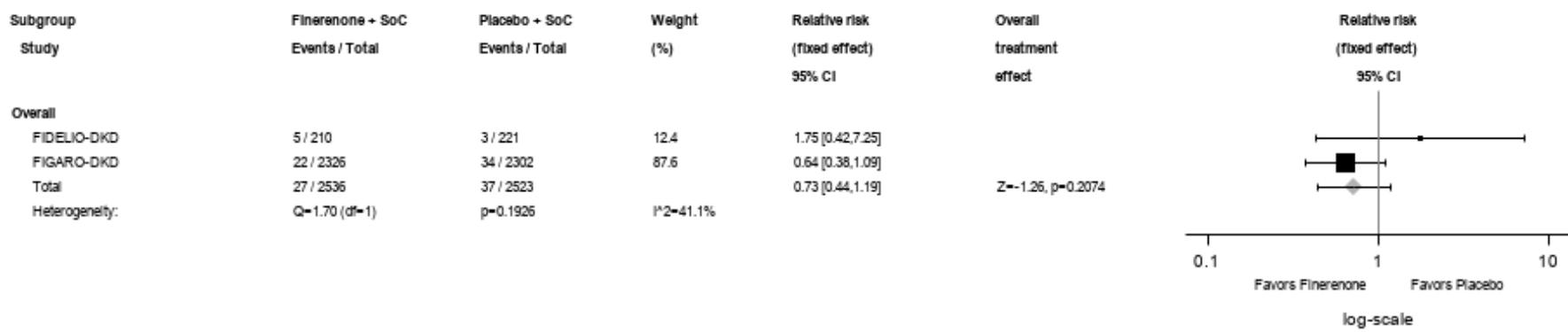


Abbildung 255: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

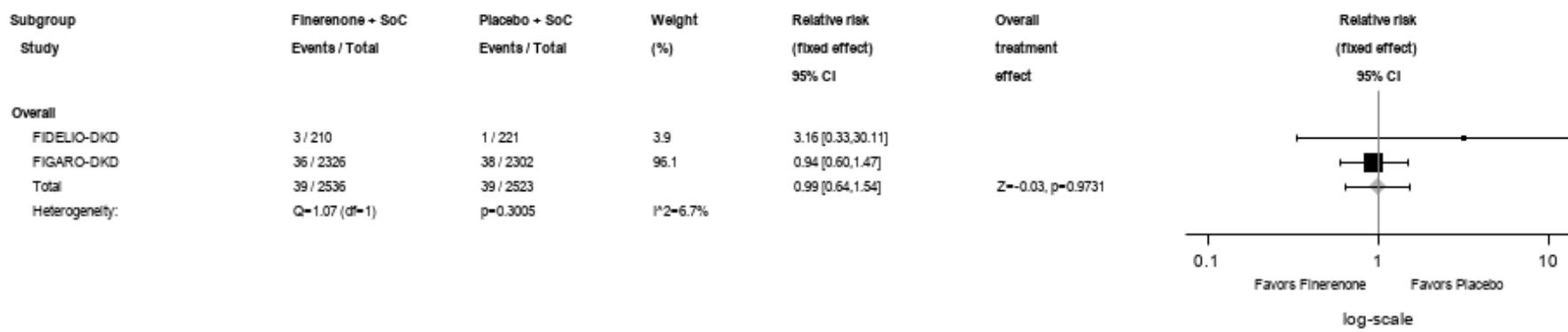


Abbildung 256: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

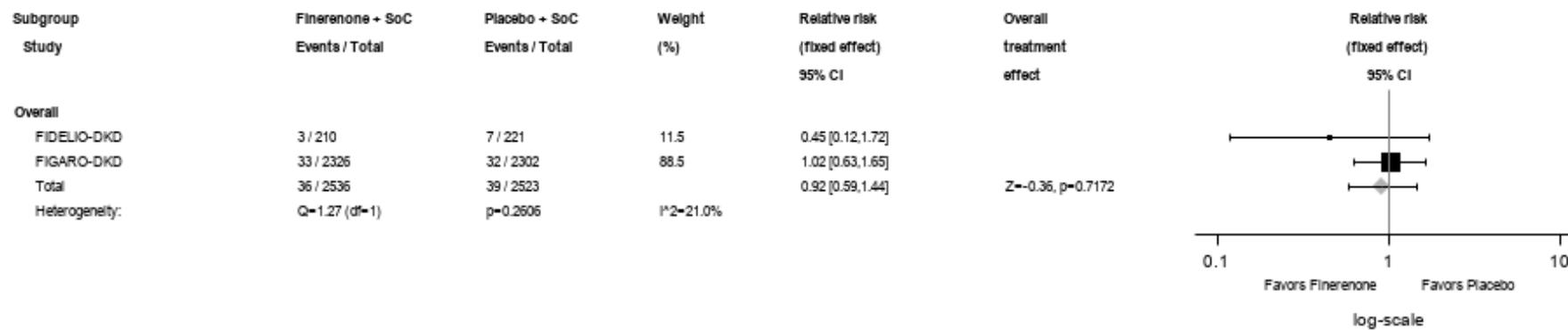


Abbildung 257: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

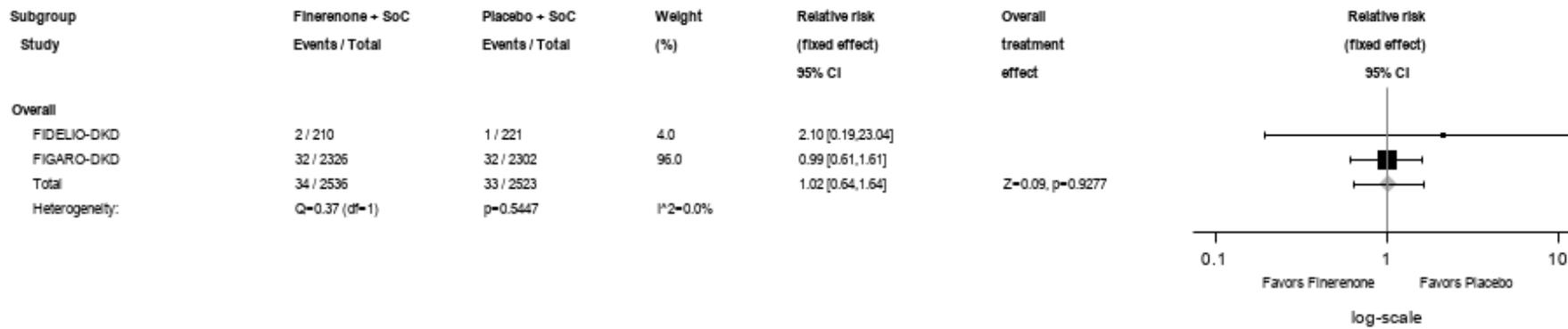


Abbildung 258: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

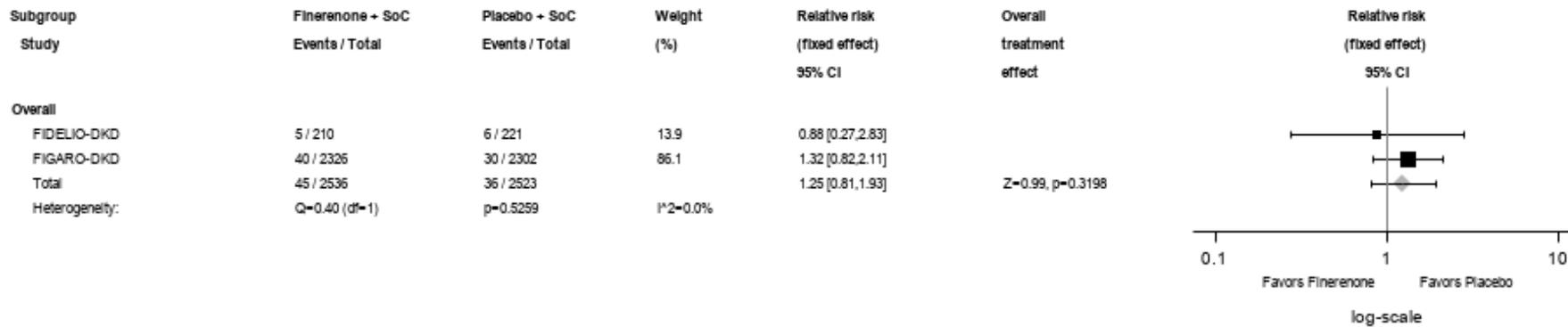


Abbildung 259: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

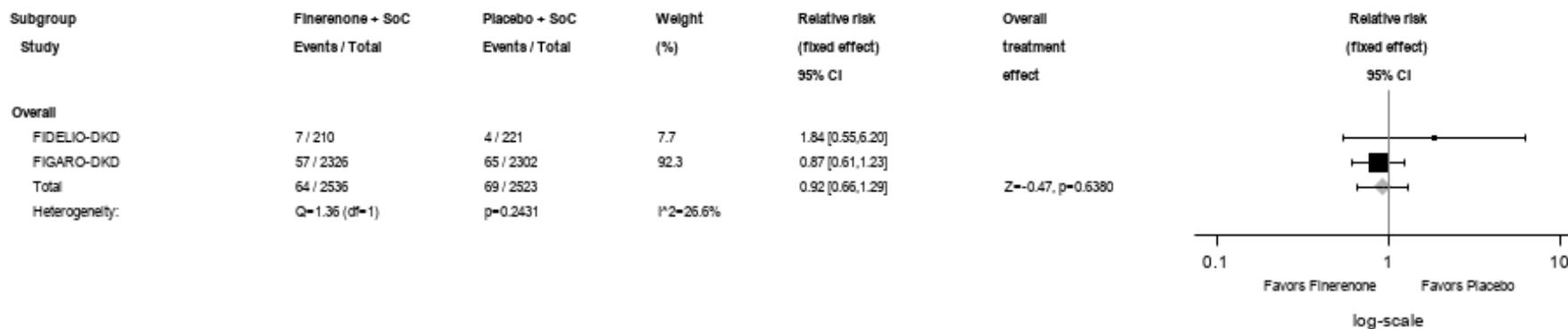


Abbildung 260: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

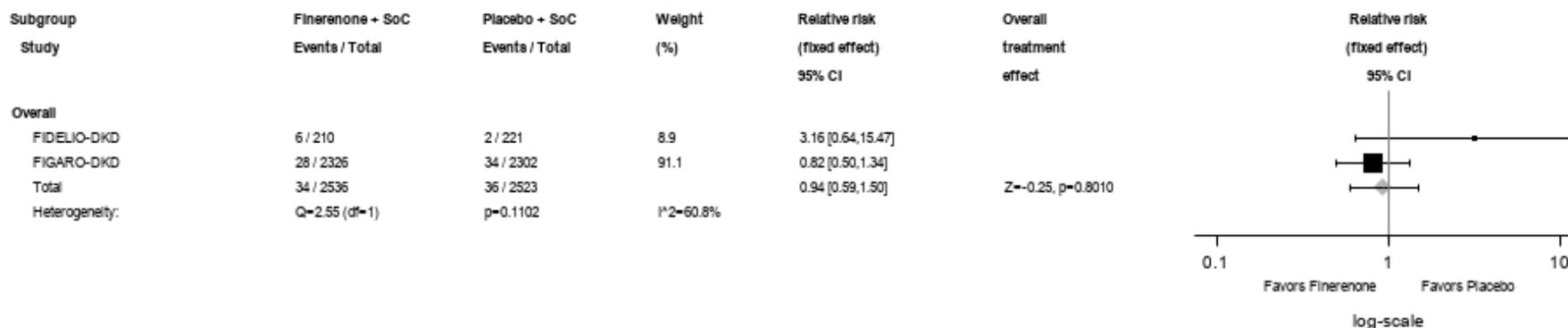


Abbildung 261: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

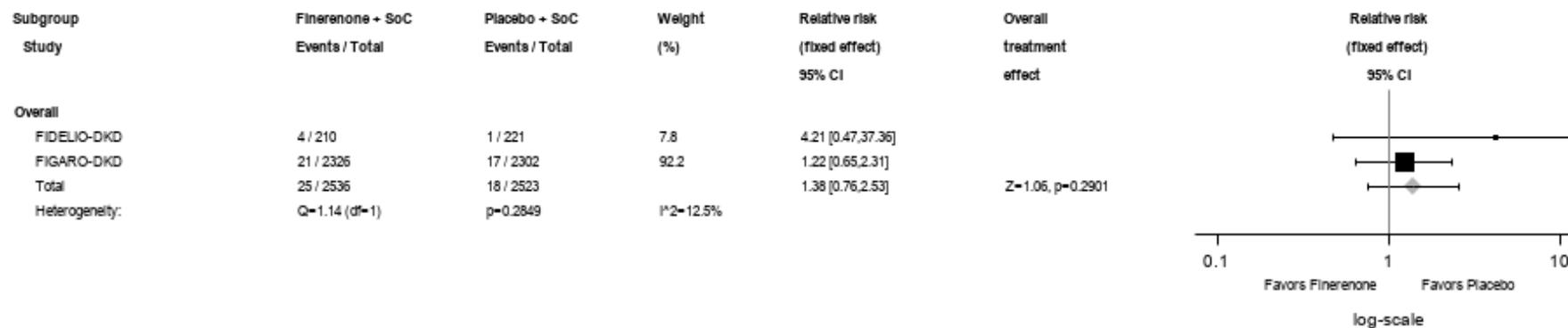


Abbildung 262: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

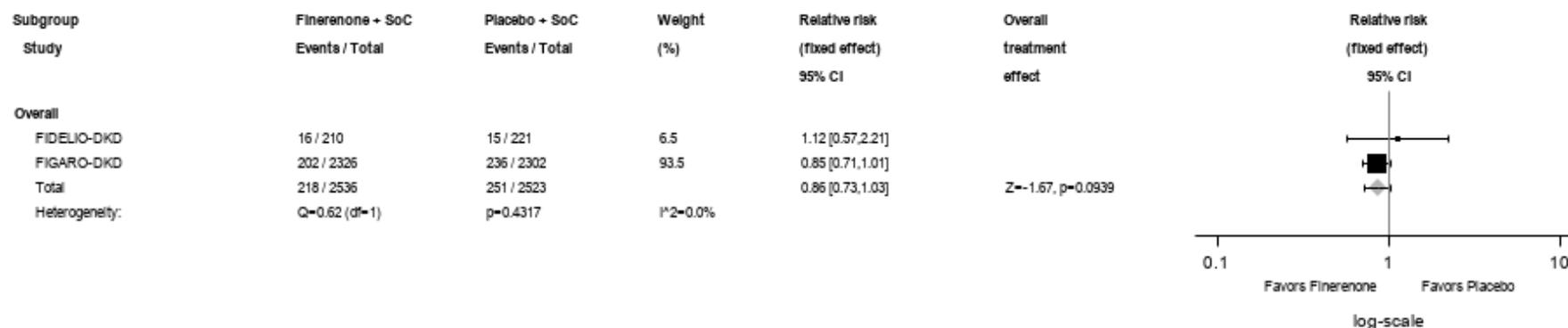


Abbildung 263: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

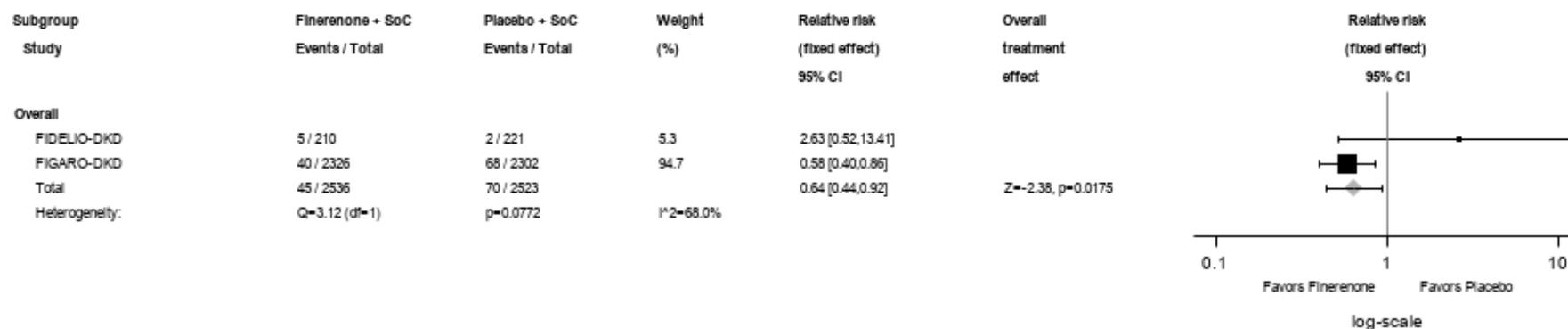


Abbildung 264: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

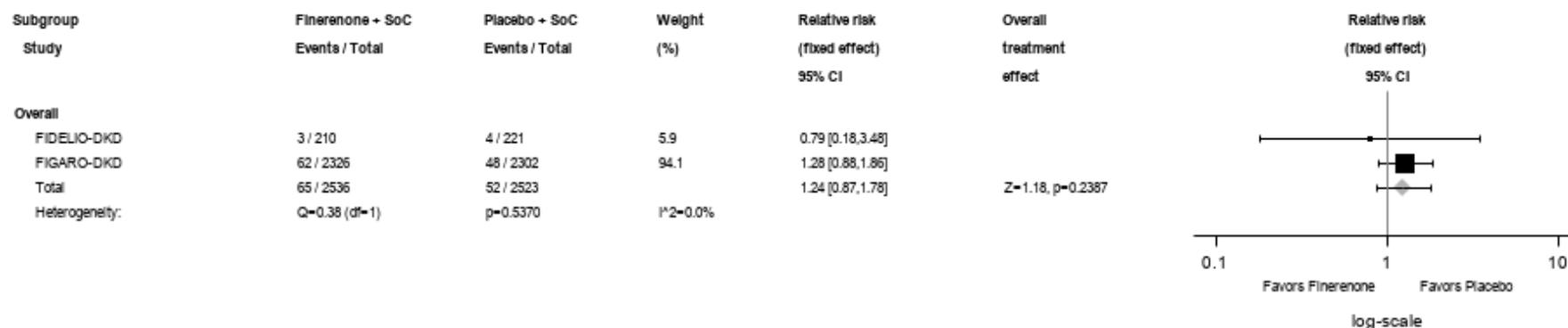


Abbildung 265: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

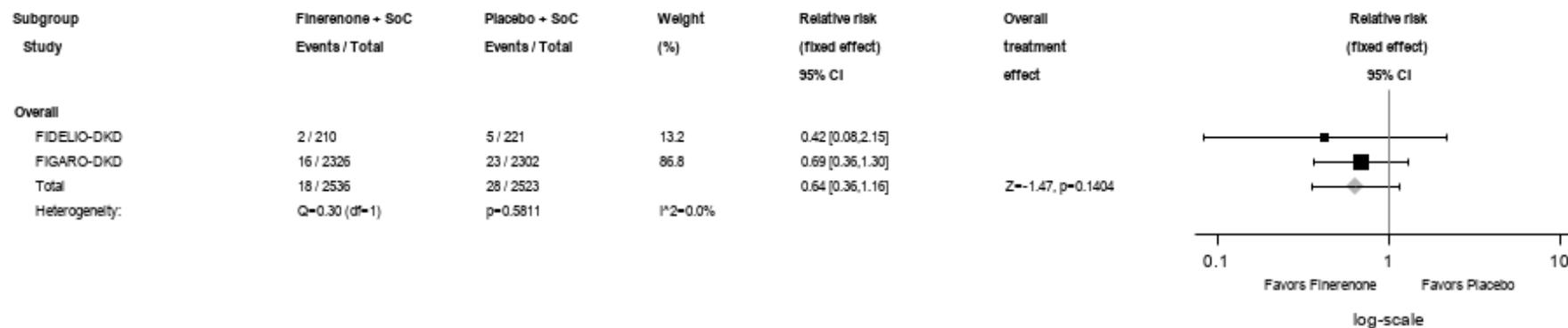


Abbildung 266: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

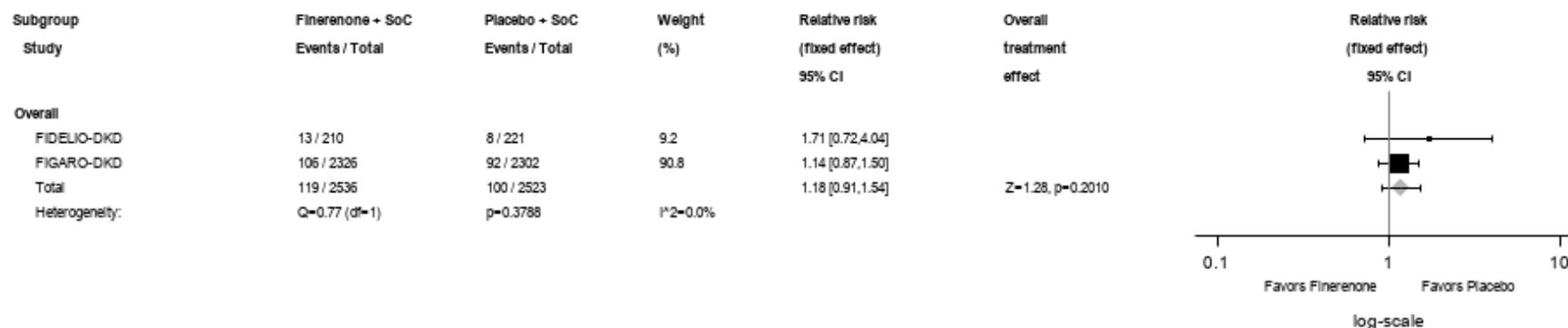


Abbildung 267: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

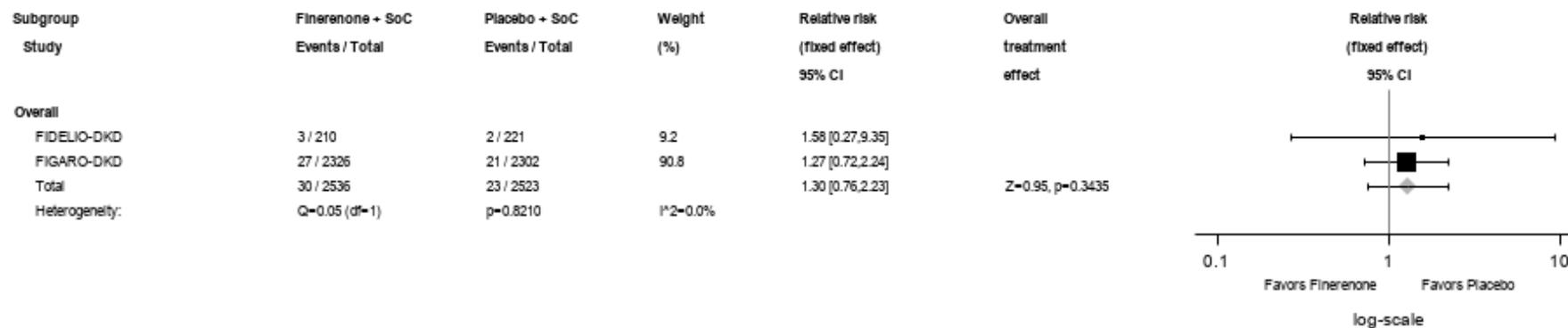


Abbildung 268: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Diabetes mellitus Typ 2 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

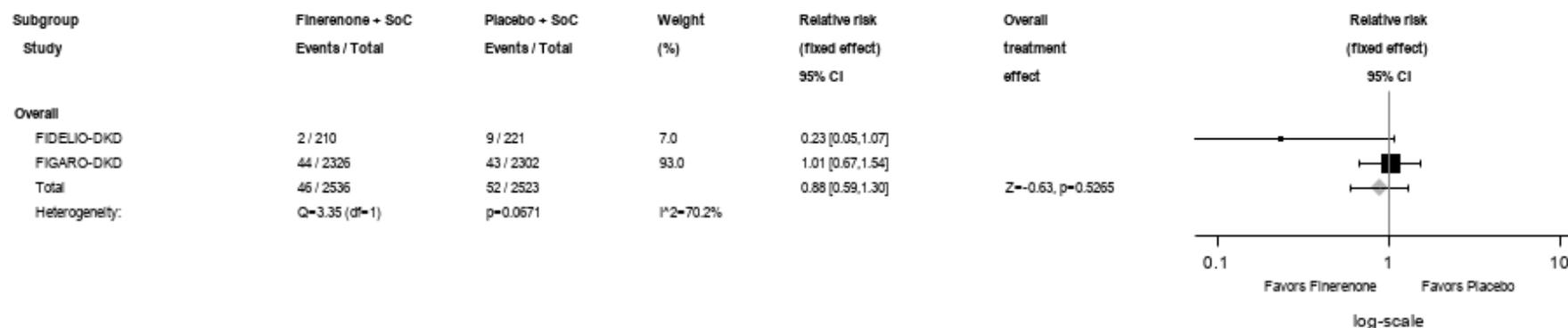


Abbildung 269: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

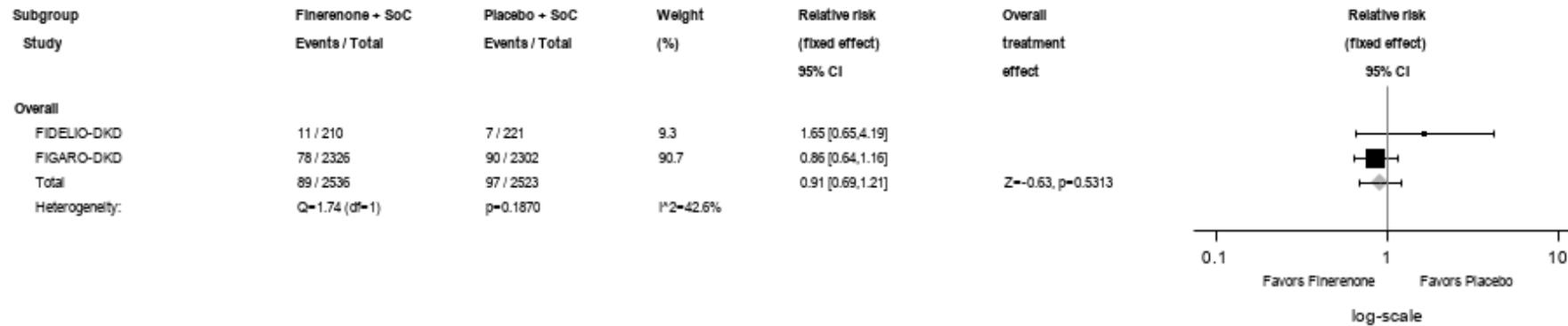


Abbildung 270: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

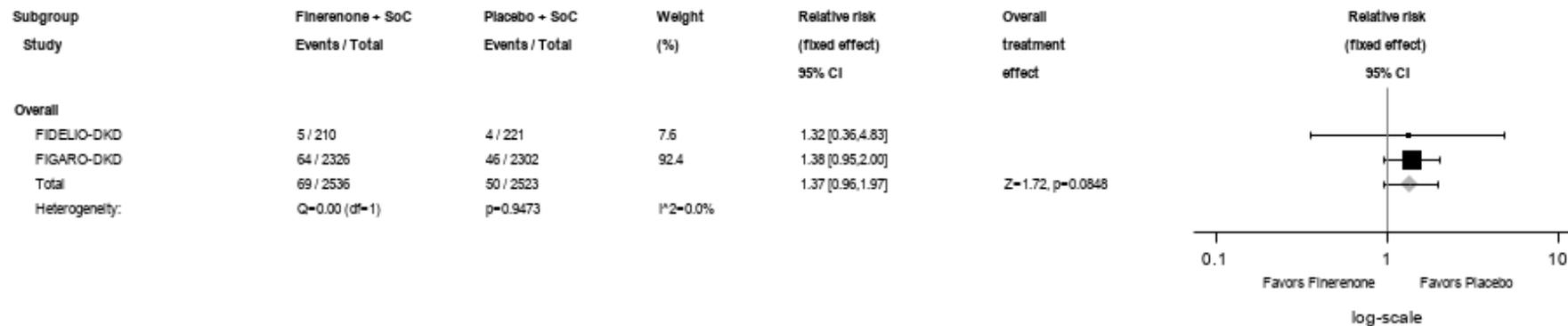


Abbildung 271: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

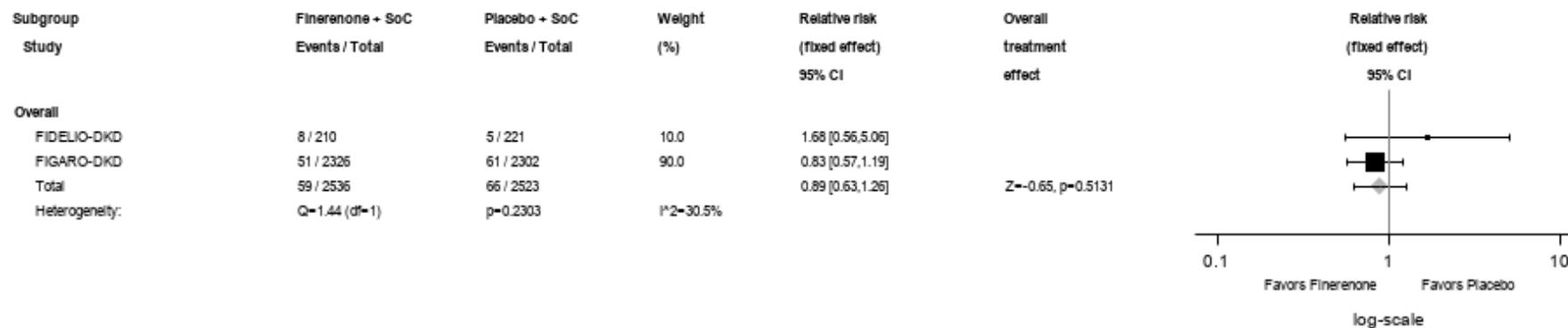


Abbildung 272: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

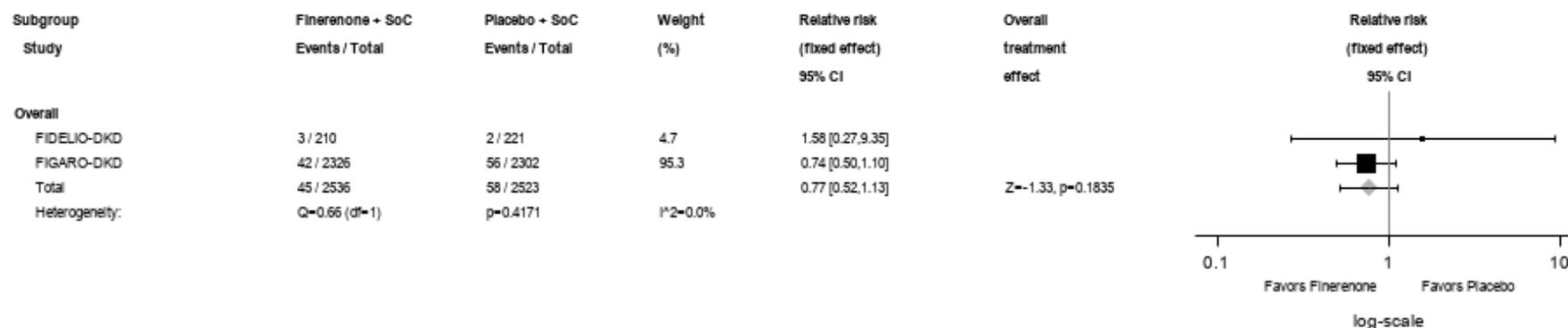


Abbildung 273: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

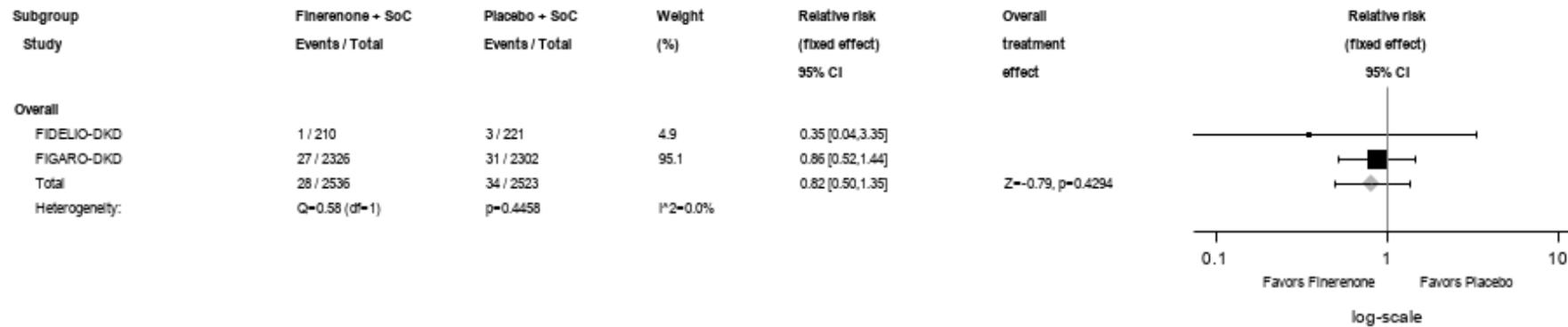


Abbildung 274: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

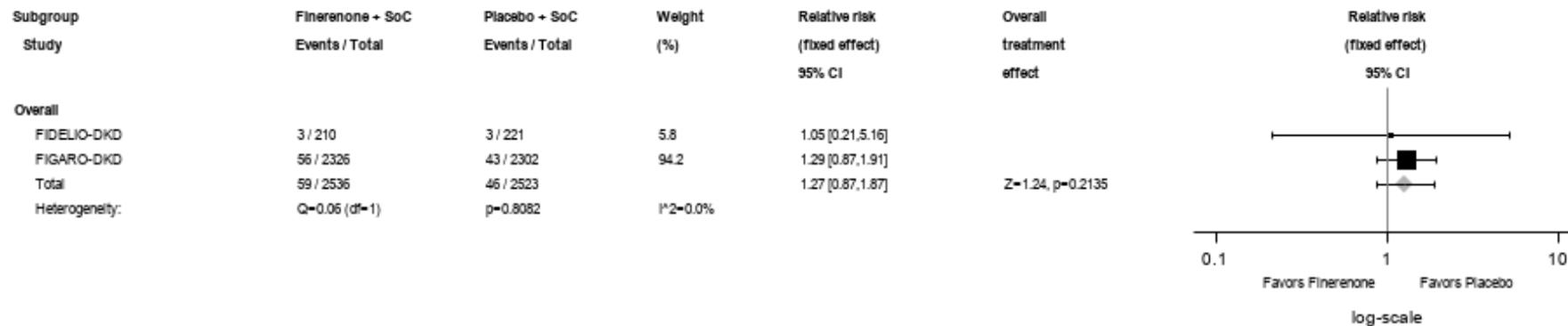


Abbildung 275: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

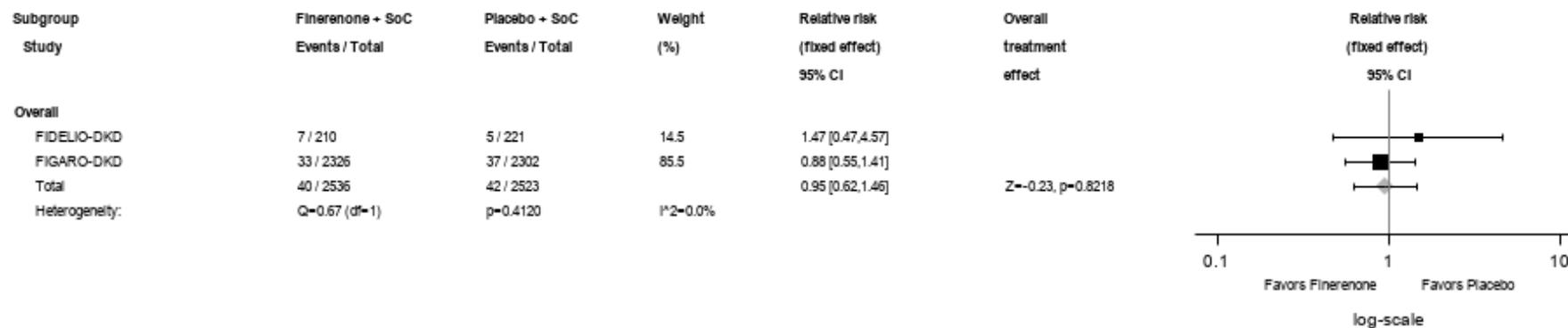


Abbildung 276: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC GefäÙerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Gemäß Heterogenitätstest liegt für jegliche UE ($p=0,0865$), schwere UE ($p=0,5306$), SUE ($p=0,5686$) und UE, die zum Therapieabbruch führen ($p=0,8823$) jeweils keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor. Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich schwerer UE (RR [95%-KI]: 0,85 [0,75; 0,97]; $p=0,0124$).

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigt analoge Ergebnisse.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT wurden im Vergleich zum Kontrollarm sowohl Ereignisse, die unter der Intervention seltener als auch solche, die häufiger auftraten, identifiziert.

Im Folgenden sind jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten und für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht, aufgeführt.

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon besteht

- PT Herzinsuffizienz: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,8091$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,57 [0,35; 0,94]; $p=0,0262$).
- PT Dickdarmpolyp: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,2856$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,97]; $p=0,0358$).
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,8310$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,87 [0,76; 0,98]; $p=0,0274$).
- PT Ödem peripher: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,7818$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,65 [0,52; 0,82]; $p=0,0002$).
- PT Erysipel: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,6857$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,45 [0,24; 0,84]; $p=0,0126$).

- PT Pneumonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,0597$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,90]; $p=0,0062$).
- PT Hypokaliämie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,6946$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,79]; $p=0,0028$).
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,1860$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,80 [0,69; 0,93]; $p=0,0043$).
- PT Diabetische Nephropathie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,9271$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,36 [0,18; 0,72]; $p=0,0040$).
- PT Dysurie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,5431$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,52 [0,27; 0,99]; $p=0,0455$).
- PT Hämaturie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,5010$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,54 [0,31; 0,92]; $p=0,0247$).
- PT Dyspnoe: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,6034$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,64 [0,45; 0,91]; $p=0,0138$).
- PT Hypertonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,6721$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; $p=0,0004$).

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon besteht

- PT Kalium im Blut erhöht: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,4941$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 2,13 [1,20; 3,78]; $p=0,0098$).

- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,4577$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,10 [1,01; 1,20]; $p=0,0292$).
- PT Hyperkaliämie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,4683$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,85 [1,44; 2,37]; $p<0,0001$).
- PT Hyperurikämie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine statistisch bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,6459$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,53 [1,15; 2,02]; $p=0,0032$).
- PT Hyponatriämie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,8299$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 2,68 [1,30; 5,53]; $p=0,0076$).
- PT Hypotonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,0976$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 2,16 [1,47; 3,15]; $p<0,0001$).

Die IPD-Meta-Analyse zeigt für keines der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Im Folgenden sind SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, aufgeführt, für die die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt.

- PT Pneumonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ($p=0,0772$). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,64 [0,44; 0,92]; $p=0,0175$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle patientenrelevanten Endpunkte auf Effektmodifikationen durch die in Abschnitt 4.2.5.5 aufgeführten Subgruppen untersucht. Unabhängig davon, ob für den jeweiligen Endpunkt Subgruppenanalysen a priori geplant waren, wurden diese für alle in Tabelle 4-72 aufgelisteten Endpunkte durchgeführt. Die untersuchten Subgruppen sowie die Kategorisierungen der einzelnen Subgruppen entsprechen den für die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD a priori geplanten und im CSP festgelegten²¹.

Die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt sind in Tabelle 4-73 dargestellt. Nachfolgend sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion zusammengefasst. Eine Darstellung der Subgruppenergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion anhand von Forest-Plots findet sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.3. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Kaplan-Meier Kurven für Subgruppen mit statistisch signifikanter Interaktion in Anhang 4-I dargestellt. Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht statistisch signifikanter Interaktion sind ergänzend in Anhang 4-I abgelegt.

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
Gesamtmortalität								
FIDELIO-DKD	•	•	•	•	•	•	•	•
FIGARO-DKD	•	•	•	•	•	•	•	•

²¹ Für die aufeinander abgestimmten Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden im jeweiligen CSP dieselben Subgruppen a priori festgelegt.

Studie	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
Renal bedingte Morbidität^a								
FIDELIO-DKD	●	●	●	●	●	●	●	●
FIGARO-DKD	●	●	●	●	●	●	●	●
Kardiovaskulär bedingte Morbidität^b								
FIDELIO-DKD	●	●	●	●	●	●	●	●
FIGARO-DKD	●	●	●	●	●	●	●	●
Gesamthospitalisierung								
FIDELIO-DKD	●	●	●	●	●	●	●	●
FIGARO-DKD	●	●	●	●	●	●	●	●
EQ-5D VAS								
FIDELIO-DKD	○	○	○	○	○	○	○	○
FIGARO-DKD	○	○	○	○	○	○	○	○
KDQoL-36								
FIDELIO-DKD	○	○	○	○	○	○	○	○
FIGARO-DKD	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse^c								
FIDELIO-DKD	○	○	○	○	○	○	○	○
FIGARO-DKD	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>a: Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden zur Untersuchung der renal bedingten Morbidität Subgruppenanalysen für die Endpunkte kombinierter Nierenendpunkt und Beginn von Nierenversagen durchgeführt. A priori geplant waren Subgruppenanalysen für den kombinierten Nierenendpunkt.</p> <p>b: Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden zur Untersuchung der kardiovaskulär bedingte Morbidität Subgruppenanalysen für die Endpunkte kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, schwere HF-bedingte Ereignisse, Myokardinfarkt und Schlaganfall durchgeführt. A priori geplant waren Subgruppenanalysen für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt.</p> <p>c: Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der UE und für UE nach SOC und PT, für die in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt, durchgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>								

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-73 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt

		Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
Gesamtmortalität									
Gesamtmortalität		0,9953	0,5215	0,7751	0,0535	0,3972	0,6847	0,5772	0,4038
Renal bedingte Morbidität									
Kombinierter Nierenendpunkt		0,9905	0,1266	0,4022	0,3125	0,9843	0,8195	0,5508	0,8331
Beginn von Nierenversagen		0,6485	0,1647	0,1217	0,1735	0,4127	0,9880	0,3205	0,2182
Kardiovaskulär bedingte Morbidität									
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt		0,9089	0,8173	0,9160	0,5977	0,6166	0,7299	0,8072	0,2280
Schwere HF-bedingte Ereignisse		0,6756	0,1409	0,7575	0,5201	0,8699	0,5909	0,3493	0,5023
Myokardinfarkt		0,9577	0,5383	0,8817	0,8988	0,6495	0,6328	0,7483	0,4458
Schlaganfall		0,3069	0,5029	0,8401	0,8247	0,1801	0,4301	0,9353	0,1911
Gesamthospitalisierung									
Gesamthospitalisierung		0,5390	0,7592	0,7094	0,0751	0,7261	0,9388	0,4951	0,6814
EQ-5D VAS									
EQ-5D VAS	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,3633	0,4606	0,1191	0,7339	0,1784	0,2328	0,6924	0,2538
	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,0762	0,1550	0,9439	0,9880	0,4111	0,3355	0,0142	0,4129

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
KDQoL-36									
PCS	Verschlechterung um ≥ 8 Punkte	0,2915	0,2037	0,7741	0,3705	0,5078	0,5790	0,4399	0,1958
	Verbesserung um ≥ 8 Punkte	0,0829	0,7444	0,4136	0,4300	0,7204	0,1359	0,2696	0,7958
MCS	Verschlechterung um ≥ 9 Punkte	0,5152	0,4713	0,6826	0,5234	0,3850	0,8963	0,2468	0,4942
	Verbesserung um ≥ 9 Punkte	0,9347	0,6828	0,3750	0,3973	0,0044	0,3619	0,2483	0,0456
Krankheitslast der Nierenerkrankung	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,0867	0,9761	0,5900	0,2934	0,4249	0,2841	0,8720	0,8072
	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,7483	0,6288	0,5130	0,6004	0,3722	0,1034	0,2864	0,9860
Symptome und Probleme der Nierenerkrankung	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,3369	0,5564	0,3768	0,2269	0,3975	0,6179	0,1961	0,7717
	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,9719	0,2519	0,3911	0,6966	0,4494	0,5257	0,1841	0,3064
Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,0066	0,0214	0,6657	0,4395	0,2540	0,4356	0,4127	0,7217
	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,1493	0,8929	0,9122	0,6180	0,7083	0,4229	0,6733	0,8224
Unerwünschte Ereignisse									
Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse									
Jegliche UE		0,2711	0,3731	0,6434	0,5949	0,6322	0,6906	0,0525	0,0157
Schwere UE		0,7632	0,9492	0,2062	0,1783	0,3125	0,3682	0,1301	0,1588
SUE		0,2684	0,9813	0,7701	0,7049	0,8769	0,4942	0,0652	0,7643

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
UE, die zum Therapieabbruch führen	0,7114	0,0572	0,7506	0,9696	0,1117	0,1320	0,9767	0,1125
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT								
PT Herzinsuffizienz	0,7190	0,6508	0,9593	0,5575	0,3975	0,7433	0,1392	0,8963
PT Dickdarmpolyp	0,0697	0,5204	1,0000	0,7862	0,3151	0,1485	0,2069	0,4684
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,1891	0,1892	0,1267	0,4889	0,9324	0,0629	0,9567	0,4552
PT Ödem peripher	0,3570	0,0928	0,2758	0,8652	0,9788	0,5828	0,7289	0,3343
PT COVID-19 ^a	0,9137	0,5622	0,7763	0,9679	0,0357	0,6434	0,1030	0,7684
PT Erysipel	0,8632	0,1566	1,0000	1,0000	0,6432	0,5570	0,7825	0,5919
PT Pneumonie	0,9859	0,0203	0,9984	0,9260	0,7223	0,3805	0,0470	0,2514
PT Kalium im Blut erhöht	0,7702	0,6467	0,8880	0,7493	0,5627	0,8531	0,0292	0,9671
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,0036	0,4949	0,8920	0,8328	0,0467	0,4519	0,1967	0,8394
PT Hyperkaliämie	<0,0001	0,0515	0,2578	0,3078	0,1262	0,7406	0,9776	0,4901
PT Hyperurikämie	0,2863	0,5890	0,7708	0,8977	0,4439	0,2056	0,0653	0,8927
PT Hypokaliämie	0,3387	0,2844	0,9605	0,9140	0,3441	0,1390	0,8154	0,8164
PT Hyponatriämie	0,6394	0,7736	0,7831	0,9352	0,9696	0,0535	0,0974	0,6181
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,5459	0,9101	0,2757	0,2910	0,2581	0,2332	0,1024	0,7406

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
PT Diabetische Nephropathie	0,9214	0,7921	0,8468	0,9730	0,6117	1,0000	0,1676	0,8348
PT Dysurie	0,1540	0,4495	0,9909	0,9949	0,1044	0,2509	0,1642	0,6622
PT Hämaturie	0,7057	0,2410	0,9397	0,9975	0,7467	0,2731	0,5537	0,6266
PT Dyspnoe	0,3151	0,9615	0,3944	0,8472	0,4532	0,3937	0,6512	0,4071
PT Hypertonie	0,6432	0,7044	0,4808	0,5027	0,7417	0,4944	0,2426	0,3965
PT Hypotonie	0,8641	0,4919	0,5196	0,4184	0,6100	0,1913	0,4311	0,5113
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT								
Für keines der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, sodass für schwere UE nach SOC und PT keine Subgruppenanalysen durchzuführen sind.								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT								
PT Pneumonie	0,7449	0,6715	0,9878	0,5772	0,2042	0,2768	0,0806	0,6746
Statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. a: UE mit dem PT COVID-19 traten nur in der Studie FIGARO-DKD auf. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In der Gesamtschau aller untersuchten Subgruppen konnte über die Endpunkte hinweg keine Häufung von signifikanten Interaktionen für bestimmte Subgruppenmerkmale identifiziert werden (siehe Tabelle 4-73). Es lässt sich kein systematisches Muster erkennen und somit kein Rückschluss auf fazitrelevante Effektmodifikatoren ziehen. In der Folge kann ein Einfluss der betrachteten Subgruppen auf den Behandlungseffekt ausgeschlossen werden. Die beobachteten Interaktionen bleiben daher bei der Bewertung des Zusatznutzens unberücksichtigt; die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Gesamtpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Renal-bedingte Morbidität

Kombinierter Nierenendpunkt

Für den kombinierten Nierenendpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Beginn von Nierenversagen

Für den Endpunkt Beginn von Nierenversagen zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Kardiovaskulär bedingte Morbidität***Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt***

Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse

Für den Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Myokardinfarkt

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Gesamthospitalisierung

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigen sich hinsichtlich der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Hinsichtlich der Verbesserung um ≥ 15 Punkte zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Serumkaliumwert zu Baseline ($p=0,0142$). In der Subgruppe der Patienten mit einem Serumkaliumwert zu Baseline von $\leq 4,5$ mmol/L besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit einem Serumkaliumwert zu Baseline von $>4,5$ mmol/L kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

KDQoL-36

Für die Domäne MCS des KDQoL-36 zeigen sich hinsichtlich der Verbesserung um ≥ 9 Punkte statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung ($p=0,0044$) und SBP zu Baseline ($p=0,0456$). In der Subgruppe der Patienten mit Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten ohne Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt. Ebenso besteht in der Subgruppe der Patienten mit einem SBP zu Baseline von ≥ 160 mmHg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen

Subgruppenkategorien nach SBP zu Baseline keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen.

Für die weiteren Domänen des KDQoL-36 zeigen sich hinsichtlich der Verbesserung um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Für die Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 zeigen sich hinsichtlich der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0066$) und Geschlecht ($p=0,0214$). In der Subgruppe der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten im Alter von < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt. Ebenso besteht in der Subgruppe der männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für die weiteren Domänen des KDQoL-36 zeigen sich hinsichtlich der Verschlechterung um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Für jegliche UE zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch SBP zu Baseline ($p=0,0157$). In der Subgruppe der Patienten mit einem SBP zu Baseline von < 130 mmHg besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen Subgruppenkategorien nach SBP zu Baseline keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen.

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für jegliche UE mit dem PT COVID-19 zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung ($p=0,0357$). In der Subgruppe der Patienten ohne Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für jegliche UE mit dem PT Pneumonie zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Geschlecht ($p=0,0203$) und Serumkaliumwert zu Baseline ($p=0,0470$). In der Subgruppe der weiblichen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt. Ebenso besteht in der Subgruppe der Patienten mit einem Serumkaliumwert zu Baseline von $> 4,5$ mmol/L ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen

zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit einem Serumkaliumwert zu Baseline von $\leq 4,5$ mmol/L kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Serumkaliumwert zu Baseline ($p=0,0292$). In der Subgruppe der Patienten mit einem Serumkaliumwert zu Baseline von $\leq 4,5$ mmol/L besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit einem Serumkaliumwert zu Baseline von $>4,5$ mmol/L kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Alter ($p=0,0036$) und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung. In der Subgruppe der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten im Alter von <65 Jahre kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt. Ebenso besteht in der Subgruppe der Patienten mit Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten ohne Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Alter ($p<0,0001$). In der Subgruppe der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten im Alter von <65 Jahre kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für keines der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, sodass für schwere UE nach SOC und PT keine Subgruppenanalysen durchzuführen sind.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten und für die in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt, zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.1 EQ-5D VAS – RCT

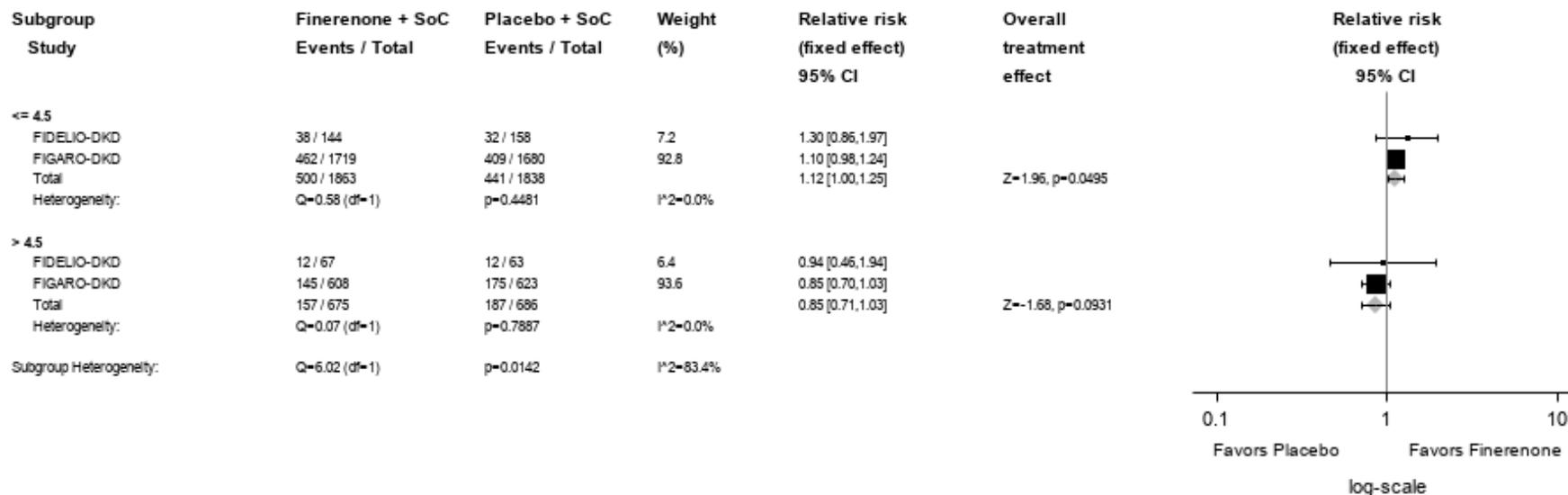


Abbildung 277: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2 KDQoL-36 – RCT

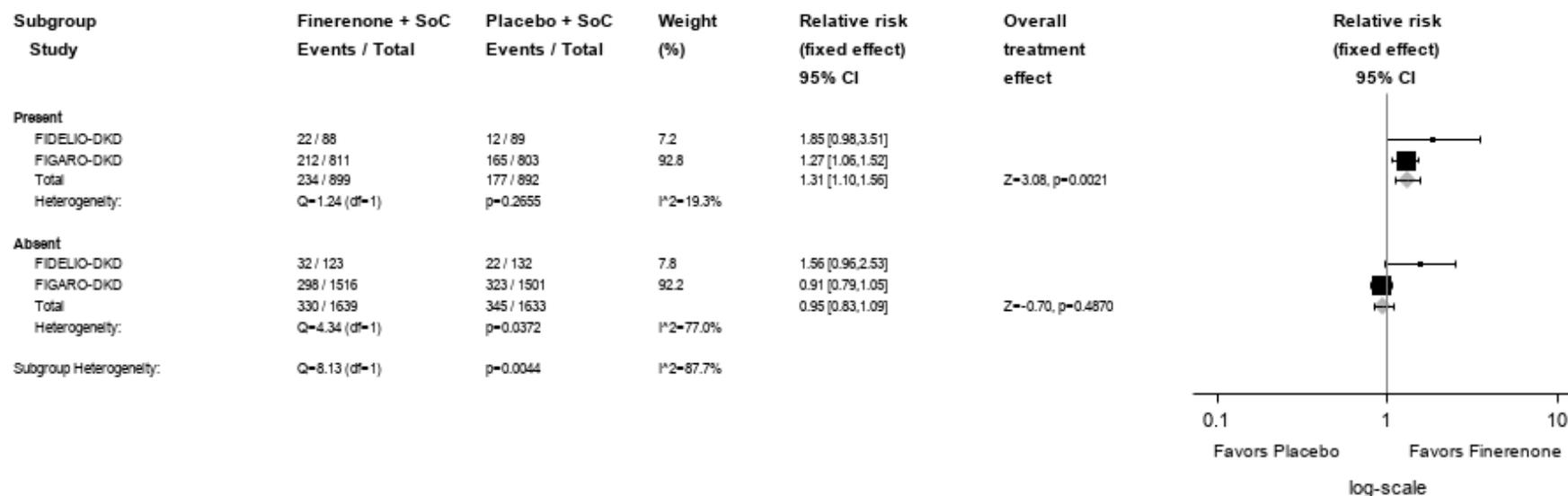


Abbildung 278: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte) in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

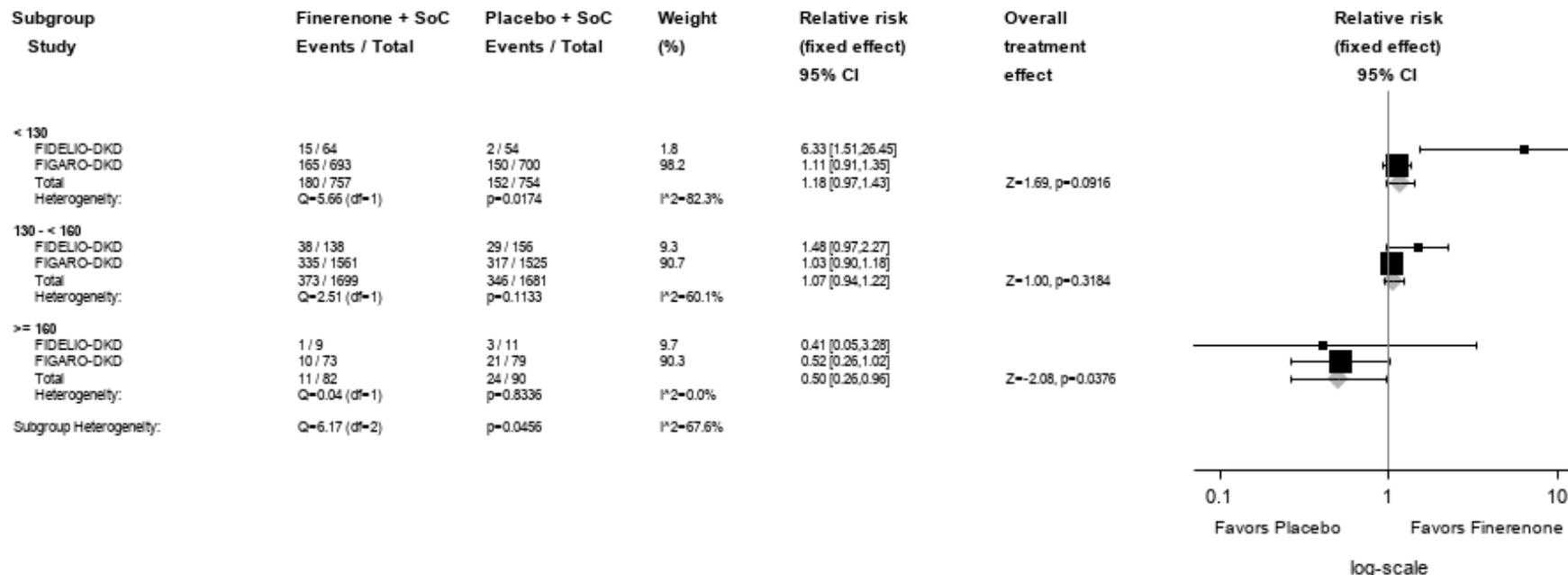


Abbildung 279: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 9 Punkte) in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
< 65					
FIDELIO-DKD	20 / 99	24 / 96	6.2	0.81 [0.48,1.36]	
FIGARO-DKD	328 / 1416	330 / 1421	93.8	1.00 [0.87,1.14]	
Total	348 / 1515	354 / 1517		0.98 [0.86,1.12]	Z=-0.24, p=0.8134
Heterogeneity:	Q=0.58 (df=1)	p=0.4445	I ² =0.0%		
>= 65					
FIDELIO-DKD	28 / 112	37 / 125	13.6	0.84 [0.56,1.28]	
FIGARO-DKD	186 / 911	247 / 883	86.4	0.73 [0.62,0.86]	
Total	214 / 1023	284 / 1008		0.74 [0.64,0.87]	Z=-3.74, p=0.0002
Heterogeneity:	Q=0.40 (df=1)	p=0.5261	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=7.38 (df=1)	p=0.0066	I ² =86.4%		

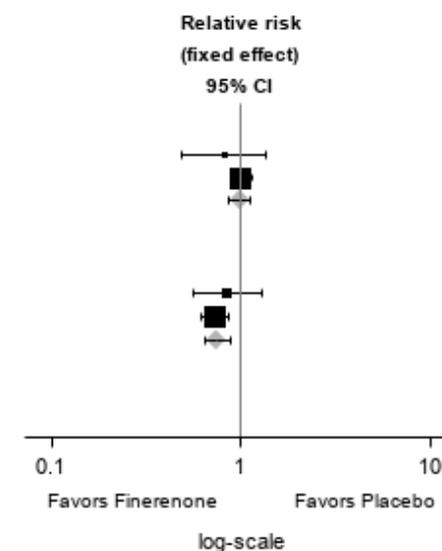


Abbildung 280: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
Male					
FIDELIO-DKD	29 / 153	41 / 154	8.4	0.71 [0.47,1.08]	Z=-3.42, p=0.0006
FIGARO-DKD	333 / 1611	414 / 1640	91.6	0.82 [0.72,0.93]	
Total	362 / 1764	455 / 1794		0.81 [0.72,0.91]	
Heterogeneity:	Q=0.39 (df=1)	p=0.5317	I ² =0.0%		
Female					
FIDELIO-DKD	19 / 58	20 / 67	11.1	1.10 [0.65,1.85]	Z=0.41, p=0.6804
FIGARO-DKD	181 / 716	163 / 664	88.9	1.03 [0.86,1.24]	
Total	200 / 774	183 / 731		1.04 [0.87,1.23]	
Heterogeneity:	Q=0.05 (df=1)	p=0.8212	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=5.29 (df=1)	p=0.0214	I ² =81.1%		

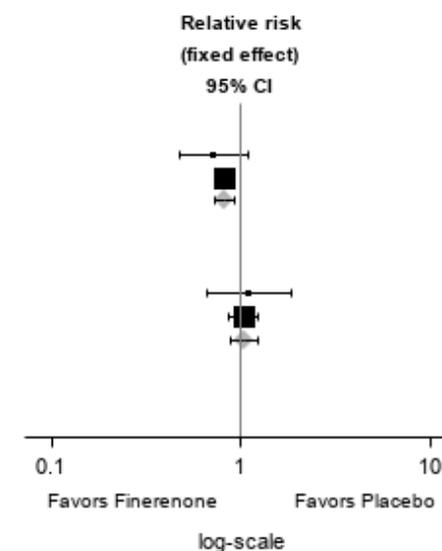


Abbildung 281: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.2.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

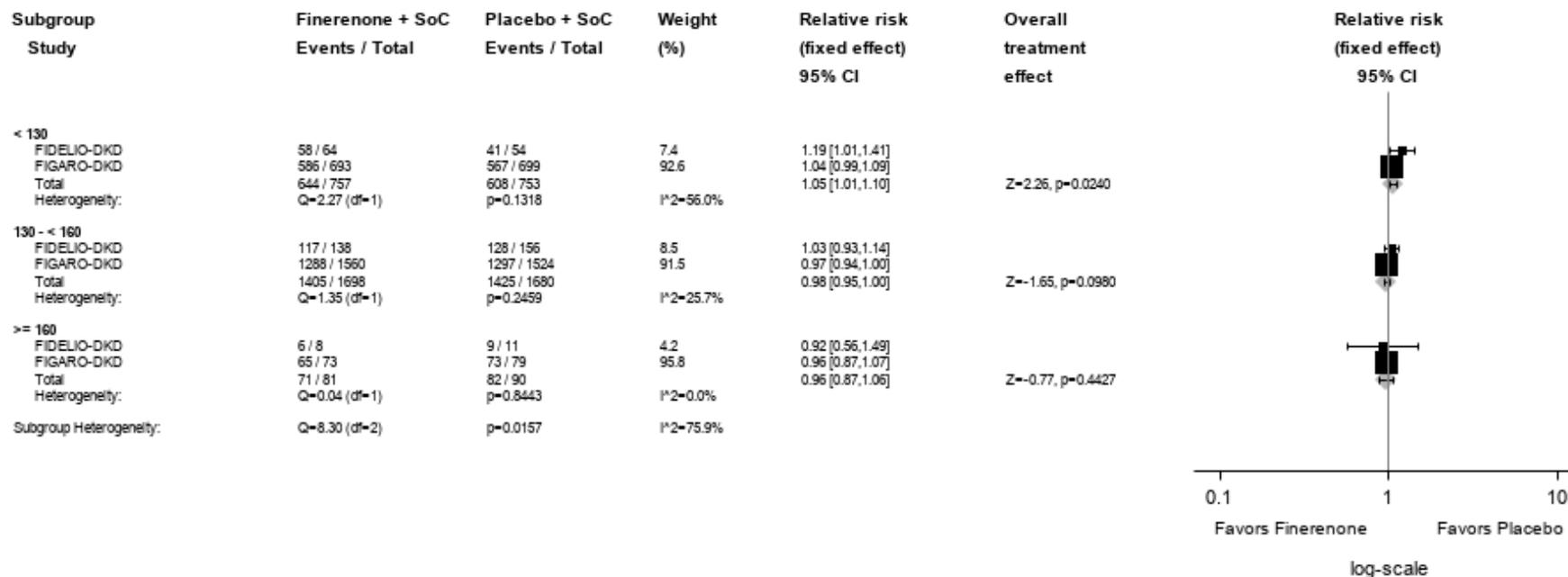


Abbildung 282: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

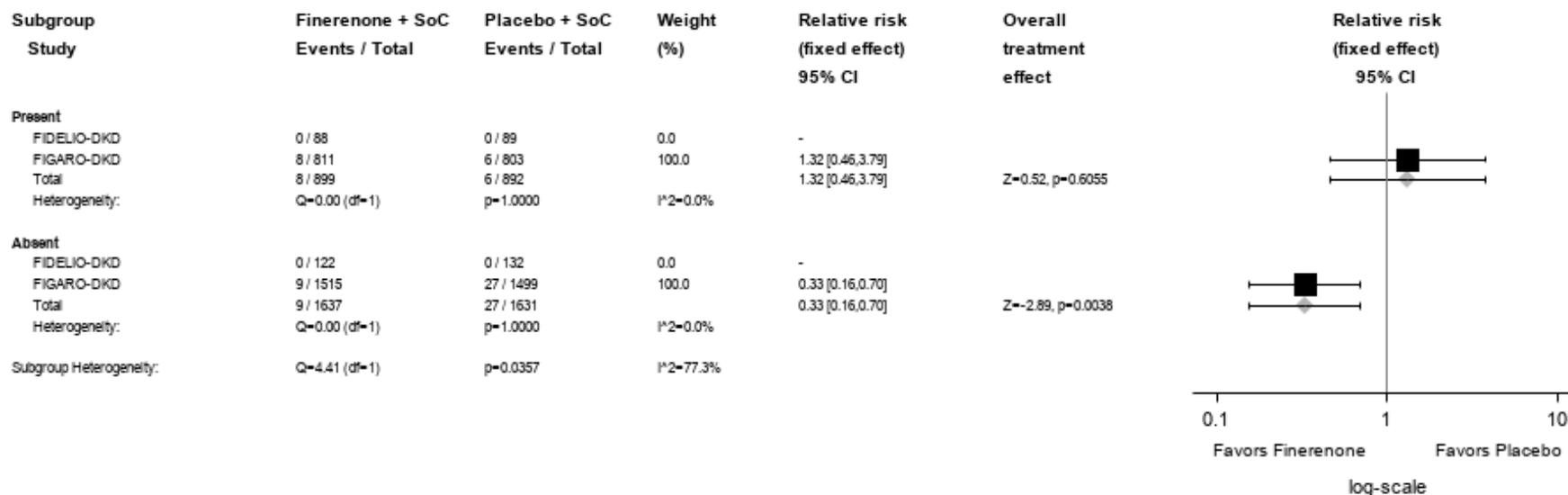


Abbildung 283: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT COVID-19 in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

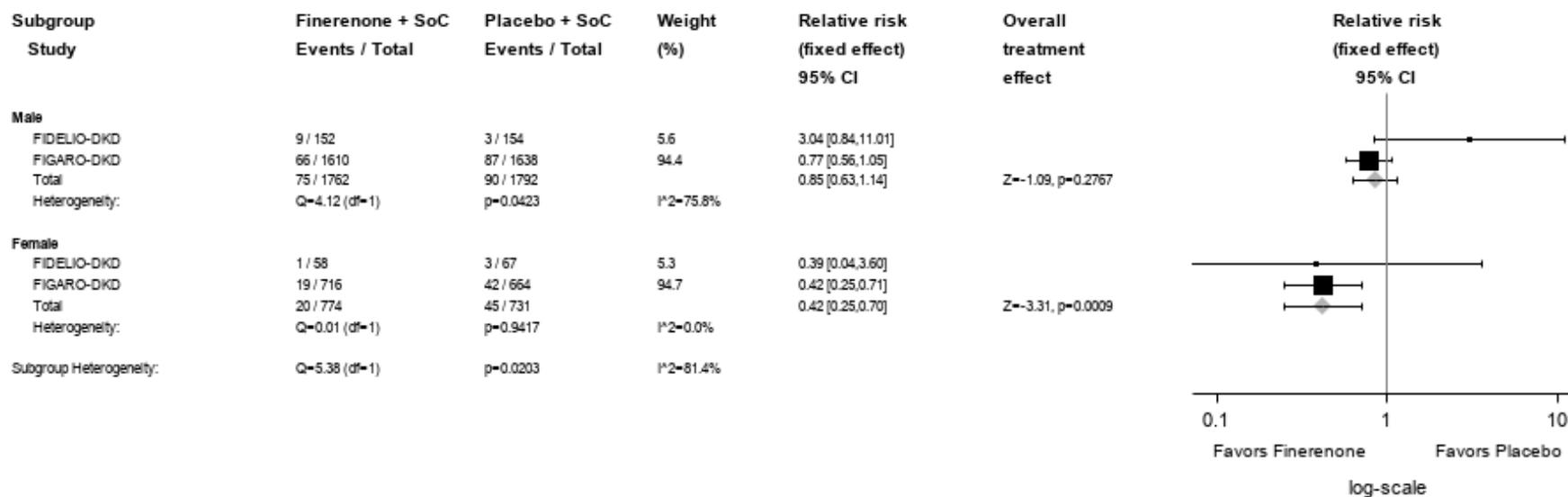


Abbildung 284: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pneumonie in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

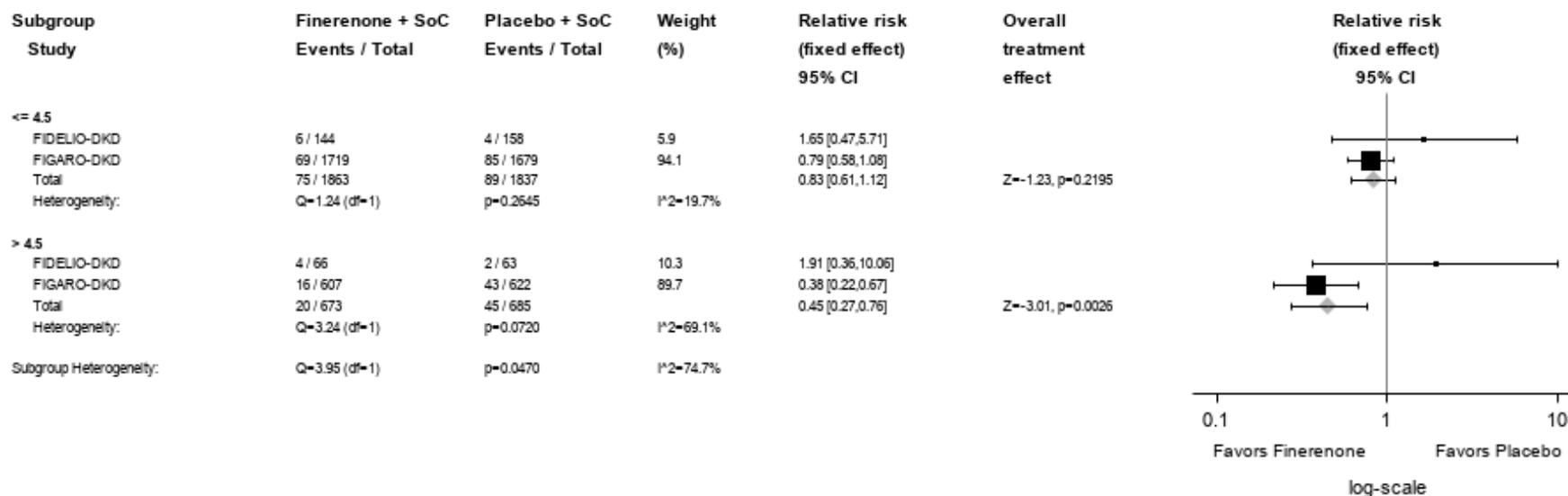


Abbildung 285: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pneumonie in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
<= 4.5					
FIDELIO-DKD	6 / 144	1 / 158	14.0	6.58 [0.80,54.03]	Z=3.14, p=0.0017
FIGARO-DKD	22 / 1719	7 / 1679	86.0	3.07 [1.31,7.17]	
Total	28 / 1863	8 / 1837		3.50 [1.60,7.66]	
Heterogeneity:	Q=0.44 (df=1)	p=0.5080	I ² =0.0%		
> 4.5					
FIDELIO-DKD	3 / 66	2 / 63	29.7	1.43 [0.25,8.29]	Z=-0.23, p=0.8191
FIGARO-DKD	5 / 607	7 / 622	70.3	0.73 [0.23,2.29]	
Total	8 / 673	9 / 685		0.90 [0.35,2.30]	
Heterogeneity:	Q=0.39 (df=1)	p=0.5300	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=4.75 (df=1)	p=0.0292	I ² =79.0%		

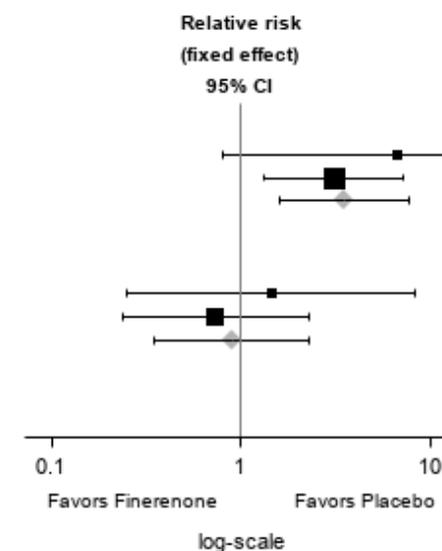


Abbildung 286: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
< 65					
FIDELIO-DKD	39 / 98	35 / 96	8.7	1.09 [0.76,1.56]	Z=0.03, p=0.9735
FIGARO-DKD	433 / 1416	437 / 1420	91.3	0.99 [0.89,1.11]	
Total	472 / 1514	472 / 1516		1.00 [0.90,1.11]	
Heterogeneity:	Q=0.24 (df=1)	p=0.6241	I ² =0.0%		
>= 65					
FIDELIO-DKD	35 / 112	29 / 125	13.3	1.35 [0.88,2.05]	Z=3.56, p=0.0004
FIGARO-DKD	253 / 910	186 / 882	86.7	1.32 [1.12,1.56]	
Total	288 / 1022	215 / 1007		1.32 [1.13,1.54]	
Heterogeneity:	Q=0.01 (df=1)	p=0.9258	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=8.50 (df=1)	p=0.0036	I ² =88.2%		

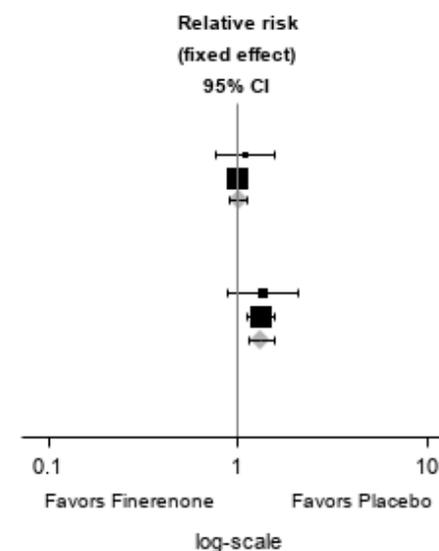


Abbildung 287: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
Present					
FIDELIO-DKD	30 / 88	19 / 89	9.2	1.60 [0.98,2.62]	Z=2.87, p=0.0040
FIGARO-DKD	251 / 811	205 / 803	90.8	1.21 [1.04,1.42]	
Total	281 / 899	224 / 892		1.24 [1.07,1.44]	
Heterogeneity:	Q=1.09 (df=1)	p=0.2968	I ² =8.1%		
Absent					
FIDELIO-DKD	44 / 122	45 / 132	10.3	1.06 [0.76,1.48]	Z=0.58, p=0.5596
FIGARO-DKD	435 / 1515	418 / 1499	89.7	1.03 [0.92,1.15]	
Total	479 / 1637	463 / 1631		1.03 [0.93,1.15]	
Heterogeneity:	Q=0.02 (df=1)	p=0.8808	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=3.95 (df=1)	p=0.0467	I ² =74.7%		

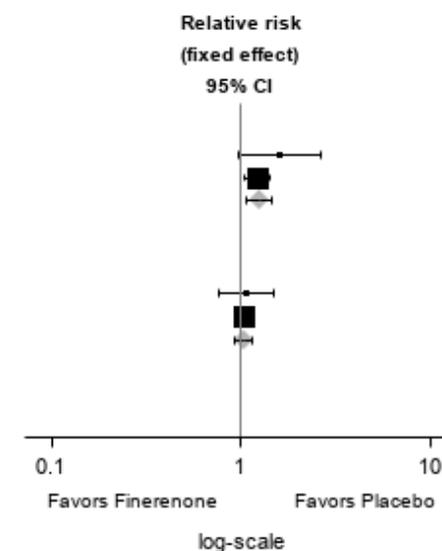


Abbildung 288: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
< 65					
FIDELIO-DKD	8 / 98	8 / 96	9.9	0.98 [0.38,2.50]	Z=1.43, p=0.1540
FIGARO-DKD	85 / 1416	67 / 1420	90.1	1.27 [0.93,1.74]	
Total	93 / 1514	75 / 1516		1.24 [0.92,1.67]	
Heterogeneity:	Q=0.27 (df=1)	p=0.6045	I ² =0.0%		
>= 65					
FIDELIO-DKD	10 / 112	5 / 125	28.6	2.23 [0.79,6.33]	Z=5.68, p<.<.0001
FIGARO-DKD	64 / 910	10 / 882	71.4	6.20 [3.21,12.00]	
Total	74 / 1022	15 / 1007		4.89 [2.83,8.45]	
Heterogeneity:	Q=2.67 (df=1)	p=0.1022	I ² =62.6%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=18.65 (df=1)	p=<.0001	I ² =94.6%		

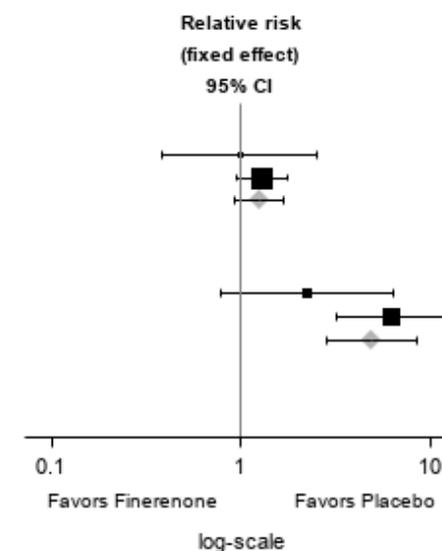


Abbildung 289: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studienbezeichnung	Quelle
FIDELIO-DKD	CSR (Bayer AG 2020) Zusatzauswertungen (Bayer AG 2022a) Registereinträge (ClinicalTrialsGOV 2021; EU-CTR 2021) Publikationen und sonstige Quellen (Agarwal 2022; Bakris 2020; Filippatos 2021a; Filippatos 2021b; Filippatos 2022d; Rossing 2022a; Rossing 2022d; Rossing 2022e; Ruilope 2022a)
FIGARO-DKD	CSR (Bayer AG 2021b) Zusatzauswertungen (Bayer AG 2022c) Registereinträge (ClinicalTrialsGOV 2022; EU-CTR 2022) Publikationen und sonstige Quellen (Filippatos 2022a; Pitt 2021; Ruilope 2022b)
FIDELITY	CSR (Bayer AG 2021a) Zusatzauswertungen (Bayer AG 2022b) Publikationen und sonstige Quellen (Agarwal 2021; Bakris 2022; Filippatos 2022b; Filippatos 2022c; Pitt 2022; Rossing 2022b; Rossing 2022c)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon in der vorliegenden Indikation liegen die beiden randomisierten, doppelblinden, parallelen, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III-Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor. Gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entsprechen die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib (BMG 2010).

Bei beiden Studien erfolgte die Randomisierung durch geeignete Methoden, sodass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren in eine der beiden Behandlungsgruppen jeweils adäquat war. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung während der gesamten Studiendauer verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, liegen nicht vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die den Endpunkten Gesamtmortalität, kombinierter Nierenendpunkt, Beginn von Nierenversagen, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, schwere HF-bedingte Ereignisse, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Gesamthospitalisierung zugrunde liegenden Ereignisse von Interesse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Clinical Event Committee (CEC) bewertet und demnach anhand eindeutiger, objektiver bzw. standardisierter Kriterien erfasst. Auch die Erfassung der Endpunkte zu UE erfolgte nach internationalen Standards. Folglich weisen diese Endpunkte ein

niedriges Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ist auch das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und KDQoL-36 als niedrig einzustufen.

Die Ergebnisse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden mittels IPD-Meta-Analyse zusammengefasst. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon stellt die IPD-Meta-Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet der CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM dar. Die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der vom G-BA benannten zVT basiert damit auf den Ergebnissen der meta-analytischen Zusammenfassung zweier qualitativ hochwertiger RCT, auf deren Basis Aussagen zum Zusatznutzen von Finerenon im Vergleich zur zVT mit der Aussagesicherheit eines Belegs abgeleitet werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die CKD ist eine kontinuierlich fortschreitende und irreversible Nierenerkrankung, die zu einer allmählichen Verschlechterung bis hin zum Verlust der Nierenfunktion führt (KDIGO 2013a).

Zur Stadieneinteilung und Risikobewertung einer CKD stellen die Parameter eGFR, als Marker für die Nierenfunktion, und UACR, als Marker für strukturelle Nierenschädigungen, die zentralen Kriterien dar. Eine verringerte eGFR und eine erhöhte UACR sind mit einem wesentlich erhöhten Risiko für eine renale Krankheitsprogression sowie kardiovaskulär bedingte Mortalität und Morbidität verbunden (DEGAM 2019; KDIGO 2013a). Die eGFR ist der meistakzeptierte Parameter zur Messung der Nierenfunktion sowie zur Überwachung des klinischen Verlaufs und der Krankheitsprogression. Je geringer die eGFR, desto eingeschränkter ist die Filtrationsleistung der Nieren (KDIGO 2013a). Bereits bei einem partiellen Verlust der Nierenfunktion stellen schwerwiegende HF-bedingte Komplikationen, Myokardinfarkt sowie Schlaganfall häufige Komorbiditäten bei CKD-Patienten dar (Di Angelantonio 2010; Kottgen 2007; Masson 2015). Die fortschreitende Abnahme der eGFR ist darüber hinaus mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. So weisen Patienten mit verringerter eGFR im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Nierenfunktion ein bis zu 13,5-fach höheres kardiovaskulär bedingtes Mortalitätsrisiko auf (Matsushita 2010).

Die im vorliegenden Modul 4B untersuchte Zielpopulation umfasst Erwachsene mit CKD in den Stadien 1 und 2 in Verbindung mit T2DM und gleichzeitiger Albuminurie. Die Patientengruppe, die von Finerenon profitiert, ist damit klar definiert: Für eine Therapie mit Finerenon kommen Patienten in Frage, bei denen neben einem T2DM eine CKD in den Stadien 1 und 2 mit persistierender Albuminurie diagnostiziert wurde. Dementsprechend liegt bei den Patienten in der Zielpopulation neben einem T2DM sowohl eine eingeschränkte Nierenfunktion als auch eine strukturelle Nierenschädigung vor. Bereits die Anfangsstadien der CKD in Verbindung mit T2DM sind mit wesentlichen Einbußen hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität verbunden (Cruz 2011; Wen 2017). Mit zunehmender Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lage der Patienten hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität deutlich. Ein gleichzeitig vorliegender T2DM verstärkt die negativen Auswirkungen der CKD zusätzlich (Afkarian 2013; Wen 2017; Zhao 2019). Insbesondere erhöhen CKD und T2DM voneinander unabhängig das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Afkarian 2013). Darüber hinaus verschlechtert das gleichzeitige Auftreten von Albuminurie als Ausdruck der strukturellen Nierenschädigung die Prognose der Betroffenen nochmals (Gansevoort 2013). Die vom Anwendungsgebiet von Finerenon umfasste Population weist somit erhöhte renale und kardiovaskuläre Risiken und Komplikationen auf. Bei der Zielpopulation von Finerenon handelt es sich demnach um ein besonders vulnerables Patientenkollektiv.

Aufgrund des chronisch-progredienten Verlaufs der Erkrankung weisen Patienten mit CKD ein wesentlich erhöhtes Risiko für das Erreichen einer ESRD mit Bedarf einer Dialysebehandlung oder Nierentransplantation auf (Astor 2011). Insbesondere sind die Morbidität und die Mortalität unter CKD-Patienten aber auch durch kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und Ereignisse bestimmt (Bello 2017; Wanner 2020). Die wechselseitige Beeinflussung der Nieren und des Herz-Kreislauf-Systems ist so stark, dass dafür der Begriff des kardierenalen Syndroms geprägt wurde (Eckardt 2013). Mit zunehmender Progression der CKD verschlechtert sich die Prognose der Betroffenen deutlich. Das gemeinsame Auftreten von CKD und T2DM ist dabei mit einer höheren Morbidität und einem stärkeren Verlust an Lebenserwartung assoziiert.

Die Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts ist von zentraler Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit CKD. Darüber hinaus sind die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse bzw. die Verzögerung der Progression bereits manifesterter kardiovaskulärer Folgekomplikationen durch eine adäquate Behandlung der CKD für Betroffene von größter Relevanz. Mit der Zulassung von Finerenon, dem ersten selektiven nsMRA, der speziell für die Behandlung von Patienten mit CKD mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM entwickelt wurde, steht den Patienten im Anwendungsgebiet nun eine neue Behandlungsoption mit innovativem Wirkansatz zur Verfügung, die sowohl hinsichtlich renaler als auch kardiovaskulärer Ereignisse einen signifikanten Nutzen zeigt (Bakris 2020; Pitt 2021).

Zur Abbildung der patientenrelevanten Therapieziele in der vorliegenden Indikation wurden in den Zulassungsstudien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD Endpunkte zum Nachweis der renalen und kardiovaskulären Wirksamkeit von Finerenon erhoben: Der kombinierte Nierenendpunkt, der Endpunkt Beginn von Nierenversagen als kombinierter Endpunkt mit den Komponenten ESRD und bestätigter Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ sowie der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt wurden a priori festgelegt und umfassen jeweils schwere oder schwerwiegende renale bzw. kardiovaskuläre Ereignisse. Die vom Endpunkt Beginn von Nierenversagen umfassten Komponenten ESRD und anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ spiegeln die dramatische Verschlechterung der renal bedingten Morbidität wider und stellen somit patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere dar. Der kombinierte Nierenendpunkt besteht aus den Einzelkomponenten Beginn von Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline und renal bedingter Tod und umfasst damit alle im CSP präspezifizierten renalen Endpunkte. Eine anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline ist für einen Großteil der Patienten in den Studien gleichbedeutend mit der Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 (schwere Nierenfunktionseinschränkung) oder sogar zu Stadium 5 (ESRD)²² und bildet damit eine schwere bzw. schwerwiegende Verschlechterung der Morbidität ab. Insgesamt stellen demnach alle Einzelkomponenten des kombinierten Nierenendpunkts patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere dar. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt fasst die für das Indikationsgebiet typischen schwerwiegenden kardiovaskulären Folgekomplikationen kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall sowie HF-bedingte Hospitalisierung zusammen, die ebenfalls jeweils patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere darstellen. In den Auswertungen der Einzelkomponenten aller kombinierter Endpunkte zeigten sich in der IPD-Meta-Analyse der Daten aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD jeweils gleichgerichtete Behandlungseffekte, sodass eine sinnvolle Interpretation der kombinierten Ergebnisse gewährleistet ist.

Neben dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt werden zur Abbildung der kardiovaskulären Wirksamkeit von Finerenon darüber hinaus die Endpunkte schwere HF-bedingte Ereignisse, Myokardinfarkt und Schlaganfall dargestellt. Diese Endpunkte bilden

²² Die mediane eGFR zu Baseline der Gesamtpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 betrug in beiden Studien $77,7 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

jeweils tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Komplikationen ab, die im Zusammenhang mit CKD häufig auftreten (Di Angelantonio 2010; Kottgen 2007; Masson 2015).

Weitere patientenrelevante Therapieziele in der vorliegenden Indikation wurden in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD durch die Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamthospitalisierung, EQ-5D VAS, KDQoL-36 und UE abgebildet.

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen demnach die im Folgenden aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte zugrunde (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2):

- Mortalität: Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Renal bedingte Morbidität
 - Kombiniertes Nierenendpunkt
 - Beginn von Nierenversagen
 - Kardiovaskulär bedingte Morbidität
 - Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt
 - Schwere HF-bedingte Ereignisse
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Gesamthospitalisierung
 - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: KDQoL-36
- UE
 - Gesamtraten der UE
 - UE nach SOC und PT

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der relevanten Teilpopulation der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Mit den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse liegt der Nutzenbewertung valide Evidenz aus zwei qualitativ hochwertigen RCT zugrunde. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon stellt die IPD-Meta-Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet der CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM dar, auf deren Basis Aussagen zum Zusatznutzen von Finerenon im Vergleich zur zVT mit der Aussagesicherheit eines Belegs abgeleitet werden können.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zVT sind in Tabelle 4-86

zusammengefasst. Die für die Ableitung des Zusatznutzens fazitrelevanten Ergebnisse werden anschließend beschrieben.

Tabelle 4-86: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	183/2.538 (7,2) vs. 225/2.525 (8,9) HR: 0,80 [0,66; 0,98]; 0,0278	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität		
Renal bedingte Morbidität		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kombinierter Nierenendpunkt	80/2.538 (3,0) vs. 124/2.525 (4,9) HR: 0,63 [0,48; 0,84]; 0,0013	
Beginn von Nierenversagen	24/2.538 (0,9) vs. 46/2.525 (1,8) HR: 0,52 [0,32; 0,85]; 0,0079	
Kardiovaskulär bedingte Morbidität		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	297/2.538 (11,7) vs. 324/2.525 (12,8) HR: 0,91 [0,78; 1,06]; 0,2381	
Schwere HF-bedingte Ereignisse	71/2.538 (2,8) vs. 110/2.525 (4,4) HR: 0,64 [0,47; 0,86]; 0,0032	
Myokardinfarkt	74/2.538 (2,9) vs. 63/2.525 (2,5) HR: 1,18 [0,84; 1,66]; 0,3291	
Schlaganfall	93/2.538 (3,7) vs. 87/2.525 (3,4) HR: 1,07 [0,80; 1,43]; 0,6471	
Gesamthospitalisierung	990/2.538 (39,0) vs. 1.012/2.525 (40,1) HR: 0,97 [0,89; 1,06]; 0,4526	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte 774/2.538 (30,5) vs. 785/2.525 (31,1) RR: 0,98 [0,90; 1,06]; 0,6295 Verbesserung um ≥ 15 Punkte 657/2.538 (25,9) vs. 628/2.525 (24,9) RR: 1,04 [0,94; 1,14]; 0,4447	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KDQoL-36		Zusatznutzen nicht belegt
PCS	Verschlechterung um ≥ 8 Punkte 854/2.538 (33,6) vs. 835/2.525 (33,1) RR: 1,02 [0,94; 1,10]; 0,6864 Verbesserung um ≥ 8 Punkte 514/2.538 (20,2) vs. 552/2.525 (21,9) RR: 1,10 [1,00; 1,22]; 0,0561	

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
MCS	Verschlechterung um ≥ 9 Punkte 822/2.538 (32,4) vs. 861/2.525 (34,1) RR: 0,95 [0,88;1,03]; 0,1854 Verbesserung um ≥ 9 Punkte ^b FIDELIO-DKD 54/211 (25,6) vs. 34/221 (15,4) RR: 1,68 [1,14; 2,46]; 0,0082 FIGARO-DKD 510/2.327 (21,9) vs. 488/2.304 (21,2) RR: 1,04 [0,93; 1,16]; 0,5074	
Krankheitslast der Nierenerkrankung	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte 930/2.538 (36,6) vs. 952/2.525 (37,7) RR: 0,97 [0,90;1,04]; 0,4318 Verbesserung um ≥ 15 Punkte 766/2.538 (30,2) vs. 759/2.525 (30,1) RR: 1,00 [0,92;1,09]; 0,9280	
Symptome und Probleme	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte 516/2.538 (20,3) vs. 502/2.525 (19,9) RR: 1,02 [0,91;1,14]; 0,7349 Verbesserung um ≥ 15 Punkte 377/2.538 (14,9) vs. 310/2.525 (12,3) RR: 1,21 [1,05;1,39]; 0,0071	
Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte 562/2.538 (22,1) vs. 638/2.525 (25,3) RR: 0,87 [0,79;0,97]; 0,0077 Verbesserung um ≥ 15 Punkte 410/2.538 (16,2) vs. 390/2.525 (15,4) RR: 1,05 [0,92;1,19]; 0,4864	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Jegliche UE	2.120/2.536 (83,6) vs. 2.115/2.523 (83,8) RR: 1,00 [0,97; 1,02]; 0,8105	
Schwere UE	384/2.536 (15,1) vs. 448/2.523 (17,8) RR: 0,85 [0,75; 0,97]; 0,0124	
SUE	731/2.536 (28,8) vs. 771/2.523 (30,6) RR: 0,94 [0,87; 1,03]; 0,1792	
UE, die zum Therapieabbruch führen	95/2.536 (3,7) vs. 105/2.523 (4,2) RR: 0,90 [0,69; 1,18]; 0,4538	

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^c		Beleg für einen geringen Zusatznutzen
PT Herzinsuffizienz	24/2.536 (0,9) vs. 42/2.523 (1,7) RR: 0,57 [0,35; 0,94]; 0,0262	
PT Dickdarmpolyp	25/2.536 (1,0) vs. 42/2.523 (1,7) RR: 0,59 [0,36; 0,97]; 0,0358	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	368/2.536 (14,5) vs. 423/2.523 (16,8) RR: 0,87 [0,76; 0,98]; 0,0274	
PT Ödem peripher	121/2.536 (4,8) vs. 184/2.523 (7,3) RR: 0,65 [0,52; 0,82]; 0,0002	
PT COVID-19 ^d	FIGARO-DKD 17/2.326 (0,7) vs. 33/2.302 (1,4) RR: 0,51 [0,29; 0,91]; p=0,0234	
PT Erysipel	14/2.536 (0,6) vs. 31/2.523 (1,2) RR: 0,45 [0,24; 0,84]; 0,0126	
PT Pneumonie	95/2.536 (3,7) vs. 135/2.523 (5,4) RR: 0,70 [0,54; 0,90]; 0,0062	
PT Diabetes mellitus	71/2.536 (2,8) vs. 90/2.523 (3,6) RR: 0,77 [0,62; 0,94]; 0,0123	
PT Hypokaliämie	27/2.536 (1,1) vs. 54/2.523 (2,1) RR: 0,50 [0,31; 0,79]; 0,0028	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	271/2.536 (10,7) vs. 336/2.523 (13,3) RR: 0,80 [0,69; 0,93]; 0,0043	
PT Diabetische Nephropathie	11/2.536 (0,4) vs. 30/2.523 (1,2) RR: 0,36 [0,18; 0,72]; 0,0040	
PT Dysurie	14/2.536 (0,6) vs. 27/2.523 (1,1) RR: 0,52 [0,27; 0,99]; 0,0455	
PT Hämaturie	20/2.536 (0,8) vs. 37/2.523 (1,5) RR: 0,54 [0,31; 0,92]; 0,0247	
PT Dyspnoe	49/2.536 (1,9) vs. 76/2.523 (3,0) RR: 0,64 [0,45; 0,91]; 0,0138	
PT Hypertonie	159/2.536 (6,3) vs. 226/2.523 (9,0) RR: 0,70 [0,58; 0,85]; 0,0004	
PT Kalium im Blut erhöht	36/2.536 (1,4) vs. 17/2.523 (0,7) RR: 2,13 [1,20; 3,78]; 0,0098	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	760/2.536 (30,0) vs. 687/2.523 (27,2) RR: 1,10 [1,01; 1,20]; 0,0292	

Endpunkt ^a	Intervention vs. Kontrolle n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT Hyperkaliämie	167/2.536 (6,6) vs. 90/2.523 (3,6) RR: 1,85 [1,44; 2,37]; <0,0001	
PT Hyperurikämie	118/2.536 (4,7) vs. 77/2.523 (3,1) RR: 1,53 [1,15; 2,02]; 0,0032	
PT Hyponatriämie	27/2.536 (1,1) vs. 10/2.523 (0,4) RR: 2,68 [1,30; 5,53]; 0,0076	
PT Hypotonie	82/2.536 (3,2) vs. 38/2.523 (1,5) RR: 2,16 [1,47; 3,15]; <0,0001	
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT		Zusatznutzen nicht belegt
Für keines der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^c		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT Pneumonie	45/2.536 (1,8) vs. 70/2.523 (2,8) RR: 0,64 [0,44; 0,92]; 0,0175	
<p>a: Vor dem Hintergrund, dass anhand der Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Effektmodifikatoren identifiziert wurden, ist der Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT für die Gesamtpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse belegt.</p> <p>b: Aufgrund von bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien werden bei der Ableitung des Zusatznutzens die Einzelstudienresultate berücksichtigt.</p> <p>c: Dargestellt sind Ereignisse, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht.</p> <p>d: UE mit dem PT COVID-19 traten nur in der Studie FIGARO-DKD auf.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Mortalität: Gesamtmortalität

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,98]; p=0,0278). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultiert in einer Verringerung des Gesamtmortalitätsrisikos um 20% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Fazit zur Gesamtmortalität

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und damit eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für den Endpunkt **Gesamtmortalität** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (BMG 2010).

Morbidität

Renal bedingte Morbidität

Für den kombinierten Nierenendpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,84]; p=0,0013). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für renal bedingte Ereignisse um 37% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Hinsichtlich des Endpunkts Beginn von Nierenversagen zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,85]; p=0,0079). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos des Beginns von Nierenversagen um 48% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Fazit zur renal bedingten Morbidität

Der kombinierte Nierenendpunkt spiegelt eine patientenrelevante Verschlechterung der renal bedingten Morbidität wider. Die durch den Endpunkt zusammengefassten Einzelkomponenten bilden schwerwiegende Komplikationen der CKD ab. Die statistisch signifikante Reduktion des Risikos für renal bedingte Ereignisse, nachgewiesen anhand des kombinierten Nierenendpunkts stellt eine klinisch bedeutsame, bisher nicht erreichte Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Finerenon dar. Die ergänzend durchgeführte Auswertung des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5, die ebenfalls einen signifikante Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon zeigt, unterstreicht die Patientenrelevanz der Ergebnisse in Bezug auf die Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts. Durch die Behandlung mit Finerenon kann das Risiko für die Progression der CKD zu einer mindestens moderaten, häufig aber sogar schweren Nierenfunktionseinschränkung deutlich reduziert werden. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt Beginn von Nierenversagen, dass selbst bei Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 durch die Behandlung mit Finerenon auch ein Nierenversagen verhindert werden kann. Die durch die Behandlung mit Finerenon erzielte Risikoverringerung für den Beginn von Nierenversagen allein ist von großer klinischer Bedeutung und angesichts der damit in Verbindung stehenden Folgen (Dialysepflicht, Nierenersatztherapie) unmittelbar patientenrelevant. Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine deutliche, bisher nicht erreichte Verbesserung hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung und damit verbunden auch die Vermeidung schwerer renal bedingter Ereignisse erreicht werden. Die gezeigten Vorteile sind vor dem Hintergrund des chronisch-progredienten Verlaufs der CKD als klinisch äußerst relevant einzustufen und stellen für Betroffene eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der Verzögerung der Krankheitsprogression dar.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **renal bedingte Morbidität** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (BMG 2010).

Kardiovaskulär bedingte Morbidität

Für den Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,47; 0,86]; $p=0,0032$). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für schwere HF-bedingte Ereignisse um 36% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Fazit zur kardiovaskulär bedingten Morbidität

Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse bildet eines der kardiovaskulären Risiken ab, das besonders häufig mit CKD assoziiert ist (Beck 2015; Kottgen 2007). In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD waren schwere HF-bedingte Ereignisse noch vor Myokardinfarkten und Schlaganfällen der größte kardiovaskuläre Risikofaktor für die eingeschlossenen Patienten. Da nur ein geringer Anteil aller Patienten der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD bereits zu Baseline eine HF aufwies (Bayer AG 2020, 2021b), handelt es sich bei den anhand des Endpunkts schwere HF-bedingte Ereignisse erfassten Ereignissen HF-bedingte Hospitalisierung und HF-bedingter Tod zudem wahrscheinlich überwiegend um Ereignisse im Zusammenhang mit der Erstmanifestation einer HF. Dies wird durch statistisch signifikante Vorteile von Finerenon hinsichtlich der Neudiagnose von HF unterstützt (siehe Anhang 4-I). Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität im Sinne einer klinisch äußerst relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender HF-bedingter Ereignisse erreicht werden.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **kardiovaskulär bedingte Morbidität** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (BMG 2010).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: KDQoL-36

In beiden Behandlungsarmen zeigen sich überwiegend vergleichbare Ereignisse für die Domänen des KDQoL-36. Hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität zeigt sich für die Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,21 [1,05; 1,39]; $p=0,0071$). In Bezug auf die Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich für die Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,97]; $p=0,0077$). Bei bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, aber gleichgerichteten Effekten, zeigt sich in der Studie FIDELIO-DKD hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität für die Domäne MCS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,68 [1,14; 2,46]; $p=0,0082$), während in der Studie FIGARO-DKD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht.

Fazit zum KDQoL-36

Da es sich bei der CKD um eine chronische, kontinuierlich fortschreitende Erkrankung handelt, ist ein wesentliches Therapieziel, die gesundheitsbezogene Lebensqualität Betroffener durch die Verlangsamung der Progression der Nierenschädigung zu erhalten. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bewertet anhand der Domänen des KDQoL-36, zeigen sich mehrheitlich vergleichbare Ergebnisse für Finerenon und die zVT. Die unter der Behandlung mit Finerenon beobachteten Vorteile hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität in den Domänen Symptome und Probleme der Nierenerkrankung und MCS sowie hinsichtlich der Verschlechterung der Lebensqualität in der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben spiegeln positive Auswirkungen der Behandlung mit Finerenon auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wider. Insgesamt zeigt sich jedoch über die Domänen des KDQoL-36 hinweg kein einheitliches Bild eines Vorteils für Finerenon im Vergleich zur zVT. Darüber hinaus zeigt auch die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung des KDQoL-36 für alle Domänen vergleichbare Ergebnisse für Finerenon und die zVT.

Insgesamt ergeben sich daher bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine konsistenten Anhaltspunkte für einen Unterschied zwischen Finerenon und der zVT. Für den Endpunkt **KDQoL-36** ist der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Für die Gesamtrate jeglicher UE (RR [95%-KI]: 1,00 [0,97; 1,02]; p=0,8105), SUE (RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,03]; p=0,1792) sowie UE, die zum Therapieabbruch führen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,69; 1,18]; p=0,4538) zeigen sich für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse. Für schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,85 [0,75; 0,97]; p=0,0124).

Fazit zu Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Unter der Behandlung mit Finerenon wurden im Vergleich zur Behandlung mit der zVT statistisch signifikant weniger schwere UE beobachtet. Die Vermeidung schwerer UE stellt einen für die Patienten gegenüber der zVT relevanten Zusatznutzen von Finerenon dar. Nachteilige Effekte der Behandlung mit Finerenon im Vergleich zur zVT zeigen sich in Bezug auf die Gesamtraten der UE nicht.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine bedeutsame Vermeidung schwerer Nebenwirkungen erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen, ergibt sich für die **Gesamtraten der UE** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (BMG 2010).

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene jeglicher UE nach SOC und PT wurden im Vergleich zur zVT sowohl Ereignisse, die unter der Behandlung mit Finerenon + SoC seltener als auch solche, die häufiger auftraten,

identifiziert. Es zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich UE aus den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie hinsichtlich UE mit den PT Herzinsuffizienz, Dickdarmpolyp, Ödem peripher, COVID-19, Erysipel, Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Diabetische Nephropathie, Dysurie, Hämaturie, Dyspnoe und Hypertonie. Demgegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie hinsichtlich UE mit den PT Kalium im Blut erhöht, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hyponatriämie und Hypotonie.

Fazit zu jeglichen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Durch die enge physiologische Verbindung mit den Nieren reagieren auch andere Organsysteme sensibel auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Aufgrund der Bedeutung der Nieren hinsichtlich des Ausscheidens harnpflichtiger Substanzen über den Urin, der Regulierung des Salz- und Wasserhaushalts im Körper, der Regulierung des Blutdrucks und damit letztlich als terminierendes Organ für den gesamten Körper, kann eine CKD Auswirkungen auf nahezu alle anderen Organe haben. Aufgrund der physiologisch zentralen Rolle der Nieren ist daher anzunehmen, dass im Rahmen der Dokumentation von UE in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD auch eine Vielzahl von Symptomen und Folgekomplikationen der CKD erfasst wurden, die nicht direkt die Nieren, sondern andere Organe betrafen. Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon hinsichtlich UE aus den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie hinsichtlich UE mit den PT Herzinsuffizienz, Dickdarmpolyp, Ödem peripher, COVID-19, Erysipel, Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Diabetische Nephropathie, Dysurie, Hämaturie, Dyspnoe und Hypertonie stehen daher vermutlich in Zusammenhang mit dem medizinischen Nutzen, den Finerenon hinsichtlich der renal bedingten Morbidität bietet. Die unter der Behandlung mit Finerenon statistisch signifikant seltener aufgetretenen UE mit den PT Herzinsuffizienz und Hypertonie unterstreichen zudem die Wirksamkeit von Finerenon in Bezug auf die Verzögerung der kardiovaskulären Krankheitsprogression und die Verbesserung der kardiovaskulär bedingten Symptomatik.

Unter der Behandlung mit Finerenon wurden nicht nur statistisch signifikant weniger UE mit dem PT Pneumonie, sondern auch statistisch signifikant weniger SUE mit dem PT Pneumonie (siehe Abschnitt SUE nach SOC und PT) beobachtet. Der Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Finerenon und der Reduktion behandlungsbedürftiger Pneumonien wurde im Rahmen weiterer Auswertungen der Daten aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD untersucht: Der positive Effekt von Finerenon in Bezug auf die Vermeidung von Pneumonien ist demnach möglicherweise auf die entzündungshemmende und antifibrotische Wirkung von Finerenon zurückzuführen (Pitt 2022). Da Pneumonien eine häufige Komorbidität bei Patienten mit CKD darstellen (Chou 2014), ist die statistisch signifikante Reduktion der Pneumonien durch Finerenon im Vergleich zur zVT von hoher klinischer Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet.

Die unter der Behandlung mit Finerenon statistisch signifikant häufiger aufgetretenen UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und UE mit den PT Kalium im Blut erhöht, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hyponatriämie und Hypotonie waren überwiegend leicht bis moderat. Bei der Hyperkaliämie handelt es sich um eine bekannte und gut behandelbare Nebenwirkung der Behandlung mit Finerenon, die durch regelmäßige Verlaufskontrollen gut kontrolliert und adäquat gesteuert werden kann. Das Risiko für Hyperkaliämien ist durch Dosisanpassungen und ggf. temporäre Therapieunterbrechungen gut beherrschbar. In der Fachinformation von Finerenon sind entsprechende Hinweise zur Behandlung und Maßnahmen zur Risikominimierung enthalten (Bayer AG 2023). Auch die unter der Behandlung mit Finerenon häufiger aufgetretenen UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie UE mit den PT Hyperurikämie, Hyponatriämie und Hypotonie sind bekannte, in der Fachinformation von Finerenon gelistete Nebenwirkungen, denen mit den dort und im RMP festgelegten Maßnahmen begegnet werden kann (Bayer AG 2023; EMA 2023).

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon auf Ebene jeglicher UE nach SOC und PT wenige Nachteile durch die Behandlung mit Finerenon gegenüber, sodass die positiven Effekte überwiegen. Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich in Abwägung der Ergebnisse somit für **jegliche UE nach SOC und PT** insgesamt ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (BMG 2010).

Schwere UE nach SOC und PT

Auf Ebene der schweren UE nach SOC und PT zeigt sich für keines der schweren UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Fazit zu schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Für **schwere UE nach SOC und PT** ist der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT **nicht belegt**.

SUE nach SOC und PT

Auf Ebene der SUE nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich SUE mit dem PT Pneumonie.

Fazit zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Der statistisch signifikante Vorteil von Finerenon gegenüber der zVT hinsichtlich SUE mit dem PT Pneumonie unterstützt die Rationale für eine entzündungshemmende und antifibrotische Wirkung von Finerenon (Pitt 2022). Angesichts der Tatsache, dass Pneumonien die am häufigsten gemeldeten SUE in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD waren (Agarwal 2021; Pitt 2022) und generell eine häufige Komorbidität bei Patienten mit CKD darstellen (Chou 2014), ist die statistisch signifikante Reduktion insbesondere der

schwerwiegenden Pneumonien durch Finerenon im Vergleich zur zVT von hoher klinischer Relevanz für die Patienten im Anwendungsgebiet.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für **SUE nach SOC und PT** somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (BMG 2010).

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Mit den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse liegt der Nutzenbewertung valide Evidenz aus zwei qualitativ hochwertigen RCT zugrunde. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon stellt die IPD-Meta-Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet der CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM dar. Das Patientenkollektiv der IPD-Meta-Analyse bildet die demografischen und klinischen Charakteristika der deutschen Versorgungsrealität ab, sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Vor dem Hintergrund, dass anhand der Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Effektmodifikatoren identifiziert wurden, ist der Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT für die Gesamtpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse belegt.

Finerenon weist für Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der Mortalität sowie Morbidität auf. Besonders hervorzuheben ist, dass durch Finerenon ein statistisch signifikanter Mortalitätsvorteil im Vergleich zur zVT erreicht wird und außerdem sowohl die renale als auch die kardiovaskulär bedingte Morbidität durch die Vermeidung schwerwiegender bzw. schwerer Symptome bzw. Folgekomplikationen der CKD positiv beeinflusst wird.

Finerenon zeigt demnach eine klinisch äußerst relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens im Sinne einer deutlichen Reduktion der Mortalität, die einer Verlängerung der Lebensdauer im Sinne der AM-NutzenV entspricht, sowie von schweren bzw. schwerwiegenden renalen und kardiovaskulären Ereignissen, die jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen von Finerenon belegen.

Weitere positive Effekte von Finerenon zeigen sich in statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich zahlreicher UE. Besonders die statistisch signifikanten Vorteile von Finerenon gegenüber der zVT hinsichtlich SUE mit dem PT Pneumonie stehen möglicherweise in einem Zusammenhang mit der entzündungshemmenden und antifibrotischen Wirkung von Finerenon. Zudem konnte unter der Behandlung mit Finerenon im Vergleich zur zVT das Risiko für schwere UE insgesamt sowie für zahlreiche UE aus verschiedenen SOC signifikant verringert werden.

Die bekannten und mit den in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen gut kontrollierbaren Nebenwirkungen traten unter Finerenon erwartungsgemäß häufiger auf als

unter der zVT. Hervorzuheben ist, dass weder bei der Betrachtung der SUE nach SOC und PT noch bei der Betrachtung schwerer UE nach SOC und PT ein Unterschied zuungunsten von Finerenon im Vergleich zur zVT festgestellt wurde. Auch die Rate an Therapieabbrüchen war unter Finerenon im Vergleich zur zVT nicht erhöht.

Nach Abwägen der Ergebnisse aller nutzenbewertungsrelevanter Endpunkte sind die deutlichen Vorteile durch Finerenon hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der renal bedingten und der kardiovaskulär bedingten Morbidität hervorzuheben. Ergänzt und bestätigt werden diese Vorteile durch weitere positive Effekte, die hinsichtlich der Vermeidung schwerer UE und zahlreicher spezifischer UE nach SOC und PT (insbesondere schwerwiegender Pneumonien) beobachtet wurden. Diese positiven Effekte überwiegen in der Dimension UE gegenüber den bekannten Nebenwirkungen von Finerenon, sodass auch hinsichtlich dieser Dimension insgesamt ein Zusatznutzen von Finerenon belegt ist.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und insbesondere schwerwiegenden Nebenwirkungen im Sinne der AM-Nutzen erreicht werden. In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse ergibt sich somit für Patienten in den CKD-Stadien 1 und 2 ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (BMG 2010).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 1 und 2 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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 2013. *Standards of medical care in diabetes-2013*. Diabetes care 36 Suppl 1, S. S11-66.
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.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4. Agarwal R., Filippatos G., Pitt B. et al. 2021. *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.
5. Agarwal R., Joseph A., Anker S. D. et al. 2022. *Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 33 (1), S. 225–237.
6. Andersen P. K. und Gill R. D. 1982. *Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study*. The Annals of Statistics 10 (4), S. 1100–1120.
7. Astor B. C., Matsushita K., Gansevoort R. T. et al. 2011. *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts*. Kidney international 79 (12), S. 1331–1340.
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: 04.01.2023.
9. 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.
10. Bakris G. L., Ruilope L. M., Anker S. D. et al. 2022. *A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes*. Kidney international k. A., S. k. A.
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 2021a. *CSR FIDELITY 2021: Integrated analysis of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD*.
13. Bayer AG 2021b. *CSR FIGARO-DKD 2021: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, eventdriven 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*.
14. Bayer AG 2021c. *SAP FIDELITY 2021: Integrated analysis of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD*.
15. Bayer AG 2022a. *Zusatzauswertungen zur Studie FIDELIO-DKD*.
16. Bayer AG 2022b. *Zusatzauswertungen zur Studie FIDELITY*.
17. Bayer AG 2022c. *Zusatzauswertungen zur Studie FIGARO-DKD*.

18. Bayer AG 2023. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023.*
19. Bayer Vital GmbH 2020. *Epidemiology and healthcare resource utilization of patients with type 2 Diabetes Mellitus and chronic kidney disease in Germany.*
20. Beck H., Titze S. I., Hübner S. et al. 2015. *Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study.* PloS one 10 (4), S. e0122552.
21. Bello A. K., Alrukhaimi M., Ashuntantang G. E. et al. 2017. *Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action.* Kidney international supplements 7 (2), S. 122–129.
22. 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: 04.01.2023.
23. Chao S., Yen M., Lin T.-C. et al. 2016. *Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life-36 Questionnaire (KDQOL-36™).* Western journal of nursing research 38 (8), S. 1067–1082.
24. Chou C.-Y., Wang S.-M., Liang C.-C. et al. 2014. *Risk of pneumonia among patients with chronic kidney disease in outpatient and inpatient settings: a nationwide population-based study.* Medicine 93 (27), S. e174.
25. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease: NCT02540993 / 2015-000990-11.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540993>, abgerufen am: 16.12.2022.
26. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease: NCT02545049 / 2015-000950-39.* Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545049>, abgerufen am: 16.12.2022.
27. Coresh J., Turin T. C., Matsushita K. et al. 2014. *Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality.* JAMA 311 (24), S. 2518–2531.
28. Cruz M. C., Andrade C., Urrutia M. et al. 2011. *Quality of life in patients with chronic kidney disease.* Clinics (Sao Paulo, Brazil) 66 (6), S. 991–995.
29. DEGAM 2019. *Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis.* Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0481_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz__2021-01.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
30. Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N. et al. 2010. *Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study.* BMJ (Clinical research ed.) 341, S. c4986.

31. 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.
32. EMA 2016a. *Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
33. EMA 2016b. *ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
34. EMA 2023. *Risk Management Plan Summary KERENDIA®*.
35. EU-CTR 2021. *Efficacy and safety of finerenone in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease: 2015-000990-11 / BAY94-8862/16244*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000990-11, abgerufen am: 16.12.2022.
36. EU-CTR 2022. *Efficacy and safety of finerenone in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease: 2015-000950-39 / BAY94-8862/17530*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000950-39, abgerufen am: 16.12.2022.
37. EuroQoL Research Foundation 2019. *EQ-5D-5L User Guide: Version 3.0*. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>, abgerufen am: 04.01.2023.
38. Ewnetu Tarekegn G., Dersseh Gezie L., Yemanu Birhan T. et al. 2021. *Health-Related Quality of Life Among Heart Failure Patients Attending an Outpatient Clinic in the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital Northwest, Ethiopia, 2020: Using Structural Equation Modeling Approach*. Patient related outcome measures 12, S. 279–290.
39. Filippatos G., Anker S. D., Agarwal R. et al. 2021a. *Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. Circulation 143 (6), S. 540–552.
40. Filippatos G., Anker S. D., Agarwal R. et al. 2022a. *Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial*. Circulation 145 (6), S. 437–447.
41. Filippatos G., Anker S. D., Pitt B. et al. 2022b. *Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes*. JACC. Heart failure 10 (11), S. 860–870.
42. Filippatos G., Anker S. D., Pitt B. et al. 2022c. *Finerenone efficacy in patients with chronic kidney disease, type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease*. European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy 9 (1), S. 85–93.

43. Filippatos G., Bakris G. L., Pitt B. et al. 2021b. *Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. *Journal of the American College of Cardiology* 78 (2), S. 142–152.
44. Filippatos G., Pitt B., Agarwal R. et al. 2022d. *Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial*. *European journal of heart failure* 24 (6), S. 996–1005.
45. 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.
46. G-BA 2019. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2))*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_TrG.pdf, abgerufen am: 07.08.2022.
47. G-BA 2021a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-013. Finerenon zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung*. Data on File.
48. G-BA 2021b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf, abgerufen am: 12.07.2022.
49. G-BA 2021c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumasiran (Hyperoxalurie)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7656/2021-07-01_AM-RL-XII_Lumasiran_D-622_TrG.pdf, abgerufen am: 09.06.2022.
50. G-BA 2022a. *Tragende Gründe zum 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) - Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf, abgerufen am: 09.06.2022.
51. G-BA 2022b. *Tragende Gründe zum 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) - Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Vericiguat_D-714_TrG.pdf, abgerufen am: 09.06.2022.

ba.de/downloads/40-268-8323/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_TrG.pdf, abgerufen am: 09.06.2022.

52. G-BA 2022c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf, abgerufen am: 12.07.2022.
53. G-BA 2022d. *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.
54. Go A. S., Chertow G. M., Fan D. et al. 2004. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. The New England journal of medicine 351 (13), S. 1296–1305.
55. Greene S. J., Gheorghiade M., Borlaug B. A. et al. 2013. *The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction*. Journal of the American Heart Association 2 (6), S. e000536.
56. Hays R. D., Kallich J., Mapes D. et al. 1997. *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF ™), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring*. RAND Corporation, Santa Monica, CA.
57. Hays R. D., Kallich J. D., Mapes D. L. et al. 1994. *Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument*. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 3 (5), S. 329–338.
58. Heerspink H. J. L., Stefánsson B. V., Correa-Rotter R. et al. 2020. *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*. The New England journal of medicine 383 (15), S. 1436–1446.
59. Inker L. A., Lambers Heerspink H. J., Mondal H. et al. 2014. *GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 64 (6), S. 848–859.
60. Jin X., Chandramouli C., Allocco B. et al. 2020. *Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017*. Circulation 141 (7), S. 540–548.
61. Juenger J., Schellberg D., Kraemer S. et al. 2002. *Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables*. Heart (British Cardiac Society) 87 (3), S. 235–241.
62. KDIGO 2012a. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.

63. KDIGO 2012b. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>, abgerufen am: 04.01.2023.
64. KDIGO 2013a. *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.
65. KDIGO 2013b. *KDIGO 2013 Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease*. Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
66. 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.
67. Khan S. U., Khan M. Z., Raghu Subramanian C. et al. 2020. *Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review*. JAMA network open 3 (5), S. e205202.
68. Kottgen A., Russell S. D., Loehr L. R. et al. 2007. *Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 18 (4), S. 1307–1315.
69. Lambers Heerspink H. J., Tighiouart H., Sang Y. et al. 2014. *GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 64 (6), S. 860–866.
70. Levey A. S., Gansevoort R. T., Coresh J. et al. 2020. *Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 75 (1), S. 84–104.
71. Levey A. S., Inker L. A., Matsushita K. et al. 2014. *GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 64 (6), S. 821–835.
72. Masson P., Webster A. C., Hong M. et al. 2015. *Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 30 (7), S. 1162–1169.
73. Matsushita K., van der Velde M., Astor B. C. et al. 2010. *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in*

- general population cohorts: a collaborative meta-analysis.* Lancet (London, England) 375 (9731), S. 2073–2081.
74. Packer M., Anker S. D., Butler J. et al. 2020. *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure.* The New England journal of medicine 383 (15), S. 1413–1424.
75. Peipert J. D., Bentler P. M., Klicko K. et al. 2018. *Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 71 (4), S. 461–468.
76. Pitt B., Agarwal R., Anker S. D. et al. 2022. *Association of Finerenone Use With Reduction in Treatment-Emergent Pneumonia and COVID-19 Adverse Events Among Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A FIDELITY Pooled Secondary Analysis.* JAMA network open 5 (10), S. e2236123.
77. 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.
78. Ricardo A. C., Hacker E., Lora C. M. et al. 2013. *Validation of the Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 (KDQOL-36) US Spanish and English versions in a cohort of Hispanics with chronic kidney disease.* Ethnicity & disease 23 (2), S. 202–209.
79. Rossing P., Agarwal R., Anker S. D. et al. 2022a. *Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial.* Diabetes, obesity & metabolism 24 (1), S. 125–134.
80. Rossing P., Agarwal R., Anker S. D. et al. 2022b. *Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use.* Diabetes, obesity & metabolism k. A., S. 1–10.
81. Rossing P., Anker S. D., Filippatos G. et al. 2022c. *Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis.* Diabetes care 45 (12), S. 2991–2998.
82. Rossing P., Burgess E., Agarwal R. et al. 2022d. *Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD Study.* Diabetes care 45 (4), S. 888–897.
83. Rossing P., Filippatos G., Agarwal R. et al. 2022e. *Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy.* Kidney International Reports 7 (1), S. 36–45.
84. Ruilope L. M., Agarwal R., Anker S. D. et al. 2022a. *Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes.* Hypertension (Dallas, Tex. : 1979) 79 (12), S. 2685–2695.

85. Ruilope L. M., Pitt B., Anker S. D. et al. 2022b. *Kidney outcomes with finerenone: An analysis from the FIGARO-DKD study*. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 0, S. 1–12.
86. Sosinsky A. Z., Rich-Edwards J. W., Wiley A. et al. 2022. *Enrollment of female participants in United States drug and device phase 1-3 clinical trials between 2016 and 2019*. *Contemporary clinical trials* 115, S. 106718.
87. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. 2006. *Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review*. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 17 (7), S. 2034–2047.
88. USRDS 2018. *Annual Data Report 2018. Chronic Kidney Disease (CKD) in the United States - Chapter 4: Cardiovascular Disease in Patients with CKD*. Verfügbar unter: https://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/USRDS/2018-Previous-ADR/Volume-1/Chapter/v1_c04_ckd_cvd_18_usrds.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
89. Wanner C. und Lopau K. 2020. *Diabetische Nephropathie: Die neue Rolle der Niere*. *Deutsches Ärzteblatt Online* 117, S. 4–7.
90. Ware J., Kosinski M. und Keller S. 1995. *SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales (Second Edition)*, 2. Aufl. The Health Institute, New England Medical Center, Boston.
91. Ware J., Kosinski M. und Keller S. D. 1996. *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity*. *Medical care* 34 (3), S. 220–233.
92. Wen C. P., Chang C. H., Tsai M. K. et al. 2017. *Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years*. *Kidney international* 92 (2), S. 388–396.
93. Zhao Z., Huo L., Wang L. et al. 2019. *Survival of Chinese people with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a cohort of 12 -year follow-up*. *BMC public health* 19 (1), S. 1498.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2022	
Zeitsegment	1974 bis 15.12.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp finerenone/	563
2	(finerenon* or kerendia* or firalta* or BAY 94-8862* or BAY94-8862* or BAY-94-8862* or BAY 948862* or BAY948862* or BAY 94 8862*).mp.	614
3	1050477-31-0.mp.	0
4	1050477-31-0.rn.	508
5	1 or 2 or 3 or 4	614
6	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.140.058
7	5 and 6	212

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2022	
Zeitsegment	1946 bis 15.12.2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(finerenon* or kerendia* or firalta* or BAY 94-8862* or BAY94-8862* or BAY-94-8862* or BAY 948862* or BAY948862* or BAY 94 8862*).mp.	273
2	1050477-31-0.mp.	0
3	1050477-31-0.rn.	0
3	1 or 2 or 3	273
4	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.099.622
5	4 and 5	92

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2022	
Zeitsegment	Dezember 2022	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(finerenon* or kerendia* or firialta* or BAY 94-8862* or BAY94-8862* or BAY-94-8862* or BAY 948862* or BAY948862* or BAY948862* or BAY 94 8862*).mp.	119
2	1050477-31-0.mp.	14
3	1 or 2	119

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.12.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Finerenone OR Finerenon OR Kerendia OR Firalta OR BAY 94-8862 OR BAY94-8862 OR BAY-94-8862 OR BAY 948862 OR BAY948862 OR BAY 94 8862 OR 1050477-31-0 [intervention/treatment]
Treffer	25

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.12.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Finerenone OR Finerenon OR Kerendia OR Firalta OR (BAY 94-8862) OR BAY94-8862 OR BAY-94-8862 OR (BAY 948862) OR BAY948862 OR (BAY 94 8862) OR 1050477-31-0
Treffer	19

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.12.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Finerenone OR Finerenon OR Kerendia OR Firalta OR BAY 94-8862 OR BAY94-8862 OR BAY-94-8862 OR BAY 948862 OR BAY948862 OR BAY 94 8862 OR 1050477-31-0
Treffer	44

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	24	22 (Nr. 1 bis 22)	2
EU-CTR	18	16 (Nr. 23 bis 38)	2
ICTRP	7	7 (Nr. 39 bis 45)	0
Summe	49	45	4

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1)	NCT02957396	Study of Finerenone to Investigate a Paediatric Formulation in Healthy Male Subjects: NCT02957396 / 2016-002813-24. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957396 , abgerufen am 16.12.2022.	A3
2)	NCT02956109	Study of Finerenone to Investigate a Paediatric Formulation in Healthy Male Volunteers: NCT02956109 / 2016-002895-29. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956109 , abgerufen am 16.12.2022.	A3
3)	NCT04881994	A Study to Learn How Finerenone (BAY94-8862) Moves Into, Through and Out of the Body, How it Affects the Body, and How Safe it is in Adult Participants With Different Degrees of Reduced Liver Function and in Healthy Participants With Similar Age, Weight and Gender Distribution: NCT04881994 / 2013-005089-21. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881994 , abgerufen am 16.12.2022.	A5
4)	NCT01955694	Phase IIb Safety and Efficacy Study of BAY94-8862 in Subjects With Worsening Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction and Either Type 2 Diabetes Mellitus With or Without Chronic Kidney Disease or Moderate Chronic Kidney Disease Alone: NCT01955694. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955694 , abgerufen am 16.12.2022.	A7

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
5)	NCT01807221	Phase IIb Safety and Efficacy Study of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Subjects With Worsening Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction and Either Type 2 Diabetes Mellitus With or Without Chronic Kidney Disease or Chronic Kidney Disease Alone: NCT01807221 / 2012-002627-15. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807221 , abgerufen am 16.12.2022.	A6
6)	NCT01968668	Safety and Efficacy of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Nephropathy (ARTS-DN Japan): NCT01968668. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968668 , abgerufen am 16.12.2022.	A6
7)	NCT01874431	Safety and Efficacy of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Nephropathy: NCT01874431 / 2012-004179-38. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874431 , abgerufen am 16.12.2022.	A6
8)	NCT05348733	A Study Called FINE-REAL to Learn More About the Use of the Drug Finerenone in a Routine Medical Care Setting: NCT05348733. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05348733 , abgerufen am 16.12.2022.	A5
9)	NCT05552339	A Study Called SMART-Finder to Look for People With Increased Amounts of Albumin in the Urine (UACR Level) in a Group of Type 2 Diabetes Mellitus Patients: NCT05552339. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05552339 , abgerufen am 16.12.2022.	A5
10)	NCT04477707	A Study That Uses Data From Routine Eye Examinations of Patients Participating in Studies FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD to Explore Whether Finerenone Can Delay the Progression of a Diabetes Complication That Affects the Eyes (Diabetic Retinopathy, DR). NCT04477707. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477707 , zuletzt aktualisiert am 29.06.2022, zuletzt geprüft am 16.12.2022.	A5
11)	NCT05254002	A Study to Learn How Well the Treatment Combination of Finerenone and Empagliflozin Works and How Safe it is Compared to Each Treatment Alone in Adult Participants With Long-term Kidney Disease (Chronic Kidney Disease) and Type 2 Diabetes: NCT05254002 / 2021-003037-11. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05254002 , abgerufen am 16.12.2022.	A3
12)	NCT04908436	A Study to Learn How BAY94-8862 Moves Into, Through and Out of the Body, How Safe it is and How it Affects the Body in Adult Participants With Reduced Kidney Function and in Healthy Participants With Similar Age, Weight and Gender Distribution: NCT04908436 / 2010-022321-16. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908436 , abgerufen am 16.12.2022.	A5

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
13)	NCT05457283	A Study to Learn More About How Safe the Study Treatment Finerenone is in Long-term Use When Taken With an ACE Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Over 18 Months of Use in Children and Young Adults From 1 to 18 Years of Age With Chronic Kidney Disease and Proteinuria: NCT05457283 / 2021-002905-89. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457283 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
14)	NCT05196035	A Study to Learn More About How Well the Study Treatment Finerenone Works, How Safe it is, How it Moves Into, Through, and Out of the Body, and the Effects it Has on the Body When Taken With an ACE Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker in Children With Chronic Kidney Disease and Proteinuria: NCT05196035 / 2021-002071-19. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05196035 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
15)	NCT05047263	A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney Disease: NCT05047263 / 2021-000421-27. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047263 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
16)	NCT05013008	An add-on Study to the FIGARO-DKD Study Called FIGARO-BM to Learn About the Link Between Biomarkers (Substances in the Blood Used as Indicators of Biological Processes, Disease Processes or Responses to Medication) and Finerenone in FIGARO-DKD Participants: NCT05013008 / 2021-003053-37. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013008 , abgerufen am 16.12.2022.	A5
17)	NCT05526157	An Observational Study, Called FINEGUST, to Learn More About How People With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Are Treated and How the Introduction of New Treatment Options, Like Finerenone, Impacts Clinical Practice: NCT05526157. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526157 , abgerufen am 16.12.2022.	A5
18)	NCT05640180	An Observational Study Called FLAMINGO to Learn More About the Treatment Combination of Finerenone and SGLT2 Inhibitors in People With Long-term Kidney Disease (Chronic Kidney Disease) Together With Type 2 Diabetes by Using Routine Medical Care Data and Past Clinical Study Results: NCT05640180. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05640180 , abgerufen am 16.12.2022.	A5
19)	NCT01345656	BAY94-8862 Dose Finding Trial in Subjects With Chronic Heart Failure and Mild (Part A) or Moderate (Part B) Chronic Kidney Disease: NCT01345656 / 2011-000301-45. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345656 , abgerufen am 16.12.2022.	A4
20)	NCT01687920	Dose Proportionality Study With BAY94-8862 IR (Immediate Release) Tablets: NCT01687920 / 2012-003055-10. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687920 , abgerufen am 16.12.2022.	A4

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
21)	NCT04435626	Study to Evaluate the Efficacy (Effect on Disease) and Safety of Finerenone on Morbidity (Events Indicating Disease Worsening) & Mortality (Death Rate) in Participants With Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction (Proportion of Blood Expelled Per Heart Stroke) Greater or Equal to 40%: NCT04435626 / 2020-000306-29. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435626 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
22)	NCT01473108	Study to Investigate the Natriuretic Effects, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BAY94-8862: NCT01473108 / 2010-018500-90. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473108 , abgerufen am 16.12.2022.	A4
EU-CTR			
23)	2021-002071-19	A 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and PK/PD of an age-and body weight-adjusted oral finerenone regimen, in addition to an AC: 2021-002071-19. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002071-19 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
24)	2020-003865-20	A clinical trial collecting Data from routine ophthalmological examinations of patients who were randomized to either finerenone or placebo in the two Bayer-sponsored Phase 3 clinical trials FIDELI: 2020-003865-20. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003865-20 , abgerufen am 16.12.2022.	A5
25)	2020-000306-29	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone on morbidity and mortality in participants with heart failure (NY: 2020-000306-29. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000306-29 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
26)	2020-000384-23	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 764198 administered orally once daily f: 2020-000384-23. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000384-23 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
27)	2015-002168-17	A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone compared to eplerenone on morbidity and mortality in: 2015-002168-17. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002168-17 , abgerufen am 16.12.2022.	A1

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
28)	2021-003037-11	A parallel-group treatment, Phase 2, double-blind, three-arm study to assess efficacy and safety of finerenone plus empagliflozin compared with either finerenone or empagliflozin in participants with: 2021-003037-11. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003037-11 , abgerufen am 16.12.2022.	A2
29)	2021-001911-96	A Phase 3, International, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Chronic Kidney Disease (CKD) Progression in Participants with: 2021-001911-96. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001911-96 , abgerufen am 16.12.2022.	A2
30)	2012-004179-38	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the safety and efficacy of different oral doses of BAY 94-8862 in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinica: 2012-004179-38. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004179-38 , abgerufen am 16.12.2022.	A6
31)	2021-000421-27	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter Phase 3 study to investigate the efficacy and safety of Finerenone, in addition to standard of care, on the progression of: 2021-000421-27. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000421-27 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
32)	2012-002627-15	A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center study to assess safety and efficacy of BAY 94-8862 in subjects with emergency presentation at the hospital because of worsening chronic heart: 2012-002627-15. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002627-15 , abgerufen am 16.12.2022.	A6
33)	2011-000301-45	A randomized, double-blind, multi-center study to assess safety and tolerability of different oral doses of BAY 94-8862 in subjects with stable chronic heart failure with left ventricular systolic: 2011-000301-45. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000301-45 , abgerufen am 16.12.2022.	A6
34)	2021-002905-89	An 18-month, open-label, single-arm safety extension study of an age-and bodyweight-adjusted oral finerenone regimen, in addition to an ACEI or ARB, for the treatment of children and young adults with: 2021-002905-89. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002905-89 , abgerufen am 16.12.2022.	A1

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
35)	2021-001661-21	Feasibility of Aggressive Albuminuria Reduction in Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy - A Pilot Study: 2021-001661-21. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001661-21 , abgerufen am 16.12.2022.	A5
36)	2016-002895-29	Relative bioavailability study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of single oral doses of finerenone 1.25 mg and 5 x 0.25 mg oro-dispersible tablet (pediatric formulatio: 2016-002895-29. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002895-29 , abgerufen am 16.12.2022.	A2
37)	2016-002813-24	Relative bioavailability study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of finerenone 20 mg as suspension (pediatric formulation), intact tablet and crushe: 2016-002813-24. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002813-24 , abgerufen am 16.12.2022.	A2
38)	2022-000740-29	Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors or Mineralocorticoid receptor antagonists for the treatment of Albuminuric Chronic Kidney Disease - A randomized controlled trial: 2022-000740-29. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000740-29 , abgerufen am 16.12.2022.	A3
ICTRP			
39)	EUCTR2016-002813-24-DE	Phase I relative bioavailability and food effect study: 2016-002813-24. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002813-24-DE , abgerufen am 16.12.2022.	A3
40)	EUCTR2015-002168-17-FI	Efficacy and safety of finerenone in subjects with chronic heart failure at high risk of recurrent heart failure decompensation: 2015-002168-17. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002168-17-FI , abgerufen am 16.12.2022.	A1
41)	EUCTR2020-000306-29-GB	A study to gather information on the influence of study drug finerenone on the number of deaths and hospitalizations in participants with heart failure: 2020-000306-29. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000306-29-GB , abgerufen am 16.12.2022.	A1
42)	CTRI/2021/03/032071	A clinical study to assess safety and efficacy of finerenone in patients of Heart Failure and with preserved ejection fraction: 2020-000306-29. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032071 , abgerufen am 16.12.2022.	A1
43)	JPRN-jRCT2071210061	A Non-blinded Retrospective Biomarker add-on Study to FIGARO-DKD for Bioprofiling the Pharmacodynamic Response to Finerenone in FIGARO-DKD Subjects: NCT05013008. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071210061 , abgerufen am 16.12.2022.	A4

Nr.	Studien-ID	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
44)	DRKS00006491	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Assess the Safety and Efficacy of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Nephropathy: NCT01874431 / 2012-004179-38. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006491 , abgerufen am 16.12.2022.	A6
45)	DRKS00006406	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Multi-center Study to Assess Safety and Efficacy of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Subjects With Emergency Presentation at the Hospital Because of Worsening Chronic Heart Failure With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Either Type 2 Diabetes Mellitus With or Without Chronic Kidney Disease or Chronic Kidney Disease Alone Versus Eplerenone: NCT01807221 / 2012-002627-15. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006406 , abgerufen am 16.12.2022.	A6

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIDELIO-DKD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon im Vergleich zu Placebo und jeweils zusätzlich zur SoC hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung bei Patienten mit T2DM und klinisch diagnostizierter DKD
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und 1:1-Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Protokoll vom 10.06.2015 wurde insgesamt viermal wie folgt geändert:</p> <p>Lokales Amendment 1, 18.08.2015, Japan</p> <ul style="list-style-type: none"> Um den Anforderungen der japanischen Gesundheitsbehörden (Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte und Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales) gerecht zu werden, wurden Einzelheiten zur Dokumentation und Meldung von (S)UE in Japan festgelegt. Nur in Japan wurden Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt, HF-bedingte Hospitalisierung, das Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern und andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen sowohl als Outcome-Ereignisse als auch als (S)UE dokumentiert. Um die Integrität der Studie zu wahren, wurden die aus diesen Ereignissen abgeleiteten SUSAR von der Entblindung ausgenommen. Die verblindeten SUSAR-Berichte wurden an die japanischen Behörden geschickt, um die lokalen regulatorischen Anforderungen zu erfüllen. <p>Lokales Amendment 2, 29.07.2016, Türkei</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung des Namens des Sponsors <p>Amendment 3, 02.05.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> Um der unerwartet niedrigen Rekrutierungsrate Rechnung zu tragen, wurden die Studiendauer und die Anzahl der weltweit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erforderlichen Standorte erhöht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um ein erneutes Screening zu einem früheren Zeitpunkt zu ermöglichen, auch wenn der Grund für das Versagen des ersten Screenings ein erhöhter Kaliumwert im Blut war, wurden die Regeln für das erneute Screening geändert. • Um die Randomisierung von Patienten zu ermöglichen, bei denen in jüngerer Zeit eine kardiovaskuläre Erkrankung aufgetreten ist (d. h. Schlaganfall, transitorische ischämische Hirnattacke, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite), wurde das entsprechende Ausschlusskriterium geändert. • Um eine Aufdosierung des Studienmedikaments zu jedem Zeitpunkt während der Studie (ab Visite 2) zu ermöglichen, wurden die Anweisungen für die Aufdosierung geändert. Außerdem wurde die Anforderung hinzugefügt, im eCRF den Grund für die Nichtverabreichung der 20 mg-Dosis anzugeben. • Aktualisierung der empfohlenen Blutdruckziele nach der Randomisierung entsprechend der neuesten Literatur • Hinzufügen der Definition des Endpunkts Beginn von Nierenversagen • Administrative Änderungen (z. B. Aktualisierung des Namens des Sponsors) • Verbesserung der Klarheit und Korrektur von Tippfehlern oder Unstimmigkeiten <p>Amendment 4, 26.02.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Belastung für die Patienten, die Prüfzentren und den Sponsor zu minimieren, wurde die Nachuntersuchung für alle Patienten mit Ausnahme derjenigen, die an der Iohexol-Clearance-Teilstudie teilnehmen, als telefonischer Kontakt anstelle einer Visite vor Ort durchgeführt. Diese Änderung beeinträchtigte weder die Sicherheit der Patienten noch den wissenschaftlichen Wert. • Festlegung von Baseline-Werten, um den Umgang mit Patienten zu klären, die bei der Randomisierung nicht sofort mit der Behandlung mit dem Studienmedikament begonnen haben • Um der langwierigeren Natur der Entwicklung und Diagnose der klinischen Outcome-Ereignissen von Interesse, die im Zusammenhang mit der Behandlung sind, besser Rechnung zu tragen, wurde das Zeitfenster für on-treatment Wirksamkeitsanalysen von 3 auf 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments verlängert • Präzisere Formulierung der Art des Abbruchs; von besonderem Interesse sind die Auswirkungen eines dauerhaften Abbruchs des Studienmedikaments • Präzisierung der Definition von behandlungsbedingten UE,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>um zulässige Unterbrechungen der Studienmedikation (d. h. vorübergehende Unterbrechungen) zu berücksichtigen, die über längere Zeiträume erfolgt sein können</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung der Unterbrechung der Studienbehandlung in ähnlicher Weise wie bei der Darstellung der UE für die Analyse von Laborparametern • Streichung einiger Laboranalysen (absoluter Wert des Serumkaliumwerts >5,0 mmol/L, relative Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ gegenüber Baseline und Anstieg des Serumkreatinins um >0,3 mg/dL und >0,5 mg/dL gegenüber Baseline), die keine zusätzlichen klinisch relevanten Informationen liefern • Verbesserung der Klarheit und Korrektheit
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung, die vor allen studienspezifischen Verfahren unterzeichnet wurde 2. Männer oder Frauen im Alter von 18 Jahren und älter; die untere Altersgrenze konnte höher liegen, wenn dies in dem teilnehmenden Land gesetzlich vorgeschrieben ist 3. Frauen im gebärfähigen Alter konnten nur in die Studie aufgenommen werden, wenn ein Schwangerschaftstest bei der Screening-Visite negativ ausfiel und sie sich bereit erklärten, eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden. Angemessene Empfängnisverhütung wurde definiert als eine Kombination von mindestens zwei wirksamen Verhütungsmethoden, von denen mindestens eine physische Barriere darstellt (z. B. Kondome mit hormoneller Empfängnisverhütung oder Implantate oder kombinierte orale Verhütungsmittel, bestimmte Intrauterinpressare). Frauen galten als postmenopausal und nicht im gebärfähigen Alter, wenn sie 12 Monate lang eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit einem geeigneten klinischen Profil (z. B. altersentsprechend) oder sechs Monate lang spontane Amenorrhoe mit Serumspiegeln des follikelstimulierenden Hormons von >40 mIU/mL (nur für die USA: Spiegel des follikelstimulierenden Hormons von >40 mIU/mL und Estradiol <20 pg/mL) oder eine chirurgische Behandlung wie bilaterale Tubenligatur, bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie hatten. 4. Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association 5. Patienten mit einer klinischen Diagnose einer DKD basierend auf einem der folgenden Kriterien bei der Run-in- und der Screening-Visite: <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltend hohe Albuminurie, definiert als UACR von ≥ 30 mg/g ($\geq 3,4$ mg/mmol) aber <300 mg/g (<33,9 mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entleerungsproben und eGFR von ≥ 25 aber < 60 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) und Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie in der Anamnese Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit hoher Albuminurie und Vorliegen einer diabetischen Retinopathie in der Anamnese wurde auf etwa 10% der Gesamtpopulation beim Screening begrenzt.</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltend sehr hohe Albuminurie, definiert als UACR von ≥ 300 mg/g ($\geq 33,9$ mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von ≥ 25 aber < 75 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit einer eGFR von ≥ 60 bis < 75 mL/min/1,73 m² und sehr hoher Albuminurie wurde auf etwa 10% der Gesamtpopulation mit sehr hoher Albuminurie beim Screening begrenzt. <p>Anmerkung: Eine erneute Bestimmung der eGFR und des UACR war bei der Run-in- und Screening-Visite zulässig. Wenn eine der drei UACR-Messungen fehlte, die anderen beiden aber gültig waren, konnten diese Werte zur Beurteilung der Eignung des Patienten für diese Studie herangezogen werden.</p> <p>6. Vorbehandlung mit ACEi und ARB wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einem ACEi und/oder ARB für mindestens vier Wochen vor der Run-in-Visite • Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite • Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis (jedoch nicht unter der minimalen zugelassenen Dosis), vorzugsweise ohne Anpassung der Dosis oder der Wahl des Wirkstoffs oder einer anderen blutdruck- oder blutzuckersenkenden Behandlung für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite <p>7. Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/L sowohl bei der Run-in- als auch der Screening-Visite Anmerkung: Eine erneute Bestimmung des Kaliums war bei der Run-in- und der Screening-Visite zulässig.</p> <p>8. Fähigkeit, studienbezogene Anweisungen zu verstehen und zu befolgen</p> <p>Ausschlusskriterien Medizinische und chirurgische Vorgeschichte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte signifikante nicht diabetische Nierenerkrankung, einschließlich klinisch relevanter Nierenarterienstenose 2. UACR von > 5.000 mg/g (> 565 mg/mmol) bei der Run-in- oder Screening-Visite Anmerkung: Eine erneute Bewertung war zulässig, bei einem UACR von > 5.000 mg/g in einer der drei Urinproben, die bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Run-in- und Screening-Visiten gesammelt wurden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. HbA1c von >12% (>108 mmol/mol) bei der Run-in- oder Screening-Visite 4. Unkontrollierte arterielle Hypertonie mit mittlerem sitzenden SBP von ≥ 170 mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von ≥ 110 mmHg bei der Run-in-Visite oder mittlerem sitzenden SBP von ≥ 160 mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von ≥ 100 mmHg bei der Screening-Visite 5. Mittlerer SBP von <90 mmHg bei der Run-in- oder Screening-Visite 6. Patienten mit klinischer Diagnose einer chronischen HF_{rEF} und anhaltenden Symptomen (NYHA-Klasse II bis IV) bei der Run-in-Visite (1A-Empfehlung für MRA) 7. Schlaganfall, transitorischer ischämischer Hirninfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite 8. Dialyse aufgrund akuten Nierenversagens innerhalb der letzten 12 Wochen vor der Run-in-Visite 9. Vorhandenes Nieren-Allotransplantat oder geplante Nierentransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate ab der Run-in-Visite 10. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienbehandlung (Wirkstoff oder Hilfsstoffe) 11. Addison-Krankheit 12. Leberinsuffizienz klassifiziert als Child-Pugh C <p>Medikation und Medikamenteneinnahme</p> <ol style="list-style-type: none"> 13. Begleitende Therapie mit Eplerenon, Spironolacton, einem Renin-Inhibitor oder einem kaliumsparenden Diuretikum, das nicht mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite abgesetzt werden konnte 14. Begleitende Therapie mit ACEi und ARB, die für den Zweck der Studie nicht abgesetzt werden konnte 15. Begleitende Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren (mindestens sieben Tage vor der Randomisierung abzusetzen) <p>Weiteres</p> <ol style="list-style-type: none"> 16. Jede andere Erkrankung oder Therapie, die den Patienten für diese Studie ungeeignet gemacht hätte und eine Teilnahme während des gesamten geplanten Studienzeitraums nicht ermöglicht hätte (z. B. aktive bösartige Erkrankung oder andere Erkrankung, die die Lebenserwartung auf weniger als 12 Monate begrenzt) 17. Schwangere oder Stillende oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden 18. Frühere Teilnahme an einer Behandlung im Rahmen dieser Studie oder der Studie FIGARO-DKD 19. Vorherige (innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie (d. h. klinische Studien der Phasen I-III) mit Prüfpräparat(en), mit Ausnahme der Teilnahme an der Run-in- und Screening-Phase der Studie FIGARO-DKD</p> <p>20. Enge Verbindung mit der Prüfstelle, z. B. ein naher Verwandter des Prüfarztes, abhängige Person (z. B. Angestellter oder Student des Studienzentrums)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1.024 Zentren in den folgenden Ländern: Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Slowakei, Türkei, Ukraine, Kanada, Puerto Rico, Vereinigte Staaten von Amerika, China, Hong Kong, Israel, Japan, Malaysia, Philippinen, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand, Vietnam, Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Mexiko, Australien, Neuseeland, Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Finerenon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zwischen 25 und <60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von ≥60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) <p>Placebo</p> <p>Placebo, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um ≥40% gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, HF-bedingter Hospitalisierung und kardiovaskulär bedingtem Tod • Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache • Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache • Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4 • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um ≥57%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod</p> <p>Andere explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Beginn von Nierenversagen • Zeit bis zur ESRD • Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² • Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥40% gegenüber Baseline • Zeit bis zur einer über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline • Zeit bis zum kardiovaskulär bedingten Tod • Zeit bis zum nicht kardiovaskulär bedingten und nicht renal bedingten Tod • Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung (entweder HF-bedingte Hospitalisierung, andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung oder ein diagnostiziertes kardiovaskuläres Ereignis in Verbindung mit einer Hospitalisierung) • Zeit bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten nicht tödlichen Schlaganfall • Zeit bis zum ersten nicht tödlichen Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod • Anzahl der Patienten mit Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern • Anzahl der Patienten mit Neudiagnose einer HF • Veränderung des UACR gegenüber Baseline • Veränderung der eGFR gegenüber Baseline • Regression von einer stark erhöhten zu einer mäßig erhöhten Albuminurie und von einer mäßig erhöhten zu einer normalen Albuminurie, begleitet von einem Rückgang des UACR um ≥ 30% gegenüber Baseline • Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um ≥ 30% gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline • Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um ≥ 50% gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQoL-36 und des EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine relevanten Änderungen der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Stichprobengröße wurde durch den primären Endpunkt bestimmt.</p> <p>Bei einer Gesamtzahl von 1.068 Ereignissen des primären Endpunkts wird eine Power von mindestens 90% erreicht um, anhand eines Log-Rank-Tests mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 3,3333% und unter der Annahme einer relativen Risikoreduktion von 20% (entspricht einem wahren HR von 0,80), die Überlegenheit von Finerenon gegenüber Placebo zu zeigen. Die Studie endet, wenn mindestens 1.068 Ereignisse des primären Endpunkts über beide Behandlungsarmen hinweg auftraten.</p> <p>Bei einer anzunehmenden Behandlungsdauer von 44 Monaten und unter den Annahmen einer jährlichen Ereignisrate von 12% im Kontrollarm, einer jährlichen Lost to Follow-up Rate von 0,7% über beide Behandlungsarme hinweg, einer jährlichen Abbruchrate von 5% im Interventionsarm sowie der Annahme, dass die Abbrüche im Kontrollarm das Risiko nicht verändern, wird die geplante Gesamtzahl der zu randomisierenden Patienten auf 4.690 Patienten geschätzt. Es sollten 4.800 Patienten randomisiert werden, wobei ein gewisser Ramp-up während der Rekrutierung erwartet wurde. Unter der Annahme einer 50% Screening Failure Rate war geplant, 9.600 Patienten zu screenen. Aufgrund des minimalen Effektes der Interimanalyse auf die Gesamtpower der Studie wurde eine Adjustierung der Stichprobengröße als vernachlässigbar eingestuft.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Interimanalyse nach Auftreten von 2/3 der benötigten Gesamtzahl von Ereignissen des primären Endpunkts war geplant und wurde durchgeführt. Am 25.09.2019 teilte das DMC die Entscheidung, die Studie wie geplant ohne Änderungen des Protokolls fortzuführen, mit.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> 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])

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> 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)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Zuteilung mittels IVRS/IWRS
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?</p>	Jedem Patienten wurde durch das IVRS/IWRS automatisch eine individuelle Identifikationsnummer zugewiesen.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Die Verblindung wurde durch identisch aussehende Medikamente gewährleistet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo, das der aktiven Medikation optisch gleich und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Analyse des primären Endpunkts</p> <p>Alle Ereignisse des primären Endpunkts mussten von einem unabhängigen CEC positiv adjudiziert werden.</p> <p>Die primäre Analyse des primären Endpunktes wurde auf Basis des FAS durchgeführt.</p> <p>In die Analyse gehen alle Ereignisse aus dem Zeitraum zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag der EoS-Visite nach Entscheidung über das EoS oder dem Tag der Benachrichtigung über das EoS + 4 Wochen, falls keine EoS-Visite stattgefunden hat, ein. Im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs ohne weiteren Follow-up werden renale Ereignisse bis zum Tag der letzten Visite, zu der alle Information hinsichtlich der Komponenten des primären Endpunkts erhoben wurden, mit einer zusätzlichen Regel für Ereignisse, die nach diesem Zeitpunkt auftraten, gezählt. Um Ereignisse für die Komponenten Beginn</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Nierenversagen und renal bedingter Tod zu berücksichtigen, die nach der letzten Dokumentation der eGFR im Rahmen einer klinischen Visite auftraten, werden solche Ereignisse in die Analyse eingeschlossen, falls diese bis zu einen Tag vor der nächsten geplanten Visite auftreten (maximaler Zeitraum von fünf Monaten). Sollte ein Patient in diesem Zeitraum einen nicht renal bedingten Tod erleiden, wird der Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Visite, zu der alle Information hinsichtlich der Komponenten des primären Endpunkts erhoben wurden, einschließlich der EoS-Visite (falls diese dieser Regel entspricht) oder dem Zeitpunkt des nicht renal bedingten Todes innerhalb des maximalen Zeitraums zwischen zwei Visiten, falls die nächste Visite geplant war, zensiert. Patienten ohne jegliche Informationen hinsichtlich des primären Endpunkts nach Baseline werden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Zur Schätzung des HR mit zweiseitigem 95%-KI wird ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet. Zur Beurteilung des Gruppenunterschieds wird der p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test herangezogen. Kaplan-Meier Kurven werden dargestellt.</p> <p>Primäre Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Die primäre Analyse der sekundären Endpunkte wurde auf Basis des FAS durchgeführt.</p> <p>Die Analyse der Ereigniszeit-Endpunkte wird, mit Modifikationen der Zensierungsregeln, analog zur Analyse des primären Endpunkts durchgeführt.</p> <p>Zur Analyse der Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4 wird ein ANCOVA-Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings und dem logarithmierten UACR zu Baseline als Kovariate, herangezogen. Zugehörige zweiseitige 95%-KI werden berechnet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Subgruppenanalysen wurden für den primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Die Analysen umfassen deskriptive Statistiken, grafische Darstellung der geschätzten Behandlungseffekt mit 95%-KI in einem Forest-Plot und einen statistischen Test auf Interaktion.</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden im CSP präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere) • 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) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis <300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) • Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Serumkaliumwert zu Baseline ($\leq 4,5$ mmol/L vs. $> 4,5$ mmol/L) • SBP zu Baseline (< 130 mmHg vs. 130 bis < 160 mmHg vs. ≥ 160 mmHg) <p>Darüber hinaus wurden die folgenden, üblicherweise erforderlichen, Subgruppen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Finerenon</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 2.866 b) 2.827 c) 2.833 <p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 2.868 b) 2.831 c) 2.841
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart (Abbildung 290)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>erster Patient, erste Visite: 17.09.2015</p> <p>letzter Patient, letzte Visite: 14.04.2020</p> <p>EoS: 14.04.2020</p> <p>finaler Database-Lock: 29.07.2020</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<p>a: Nach CONSORT 2010.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

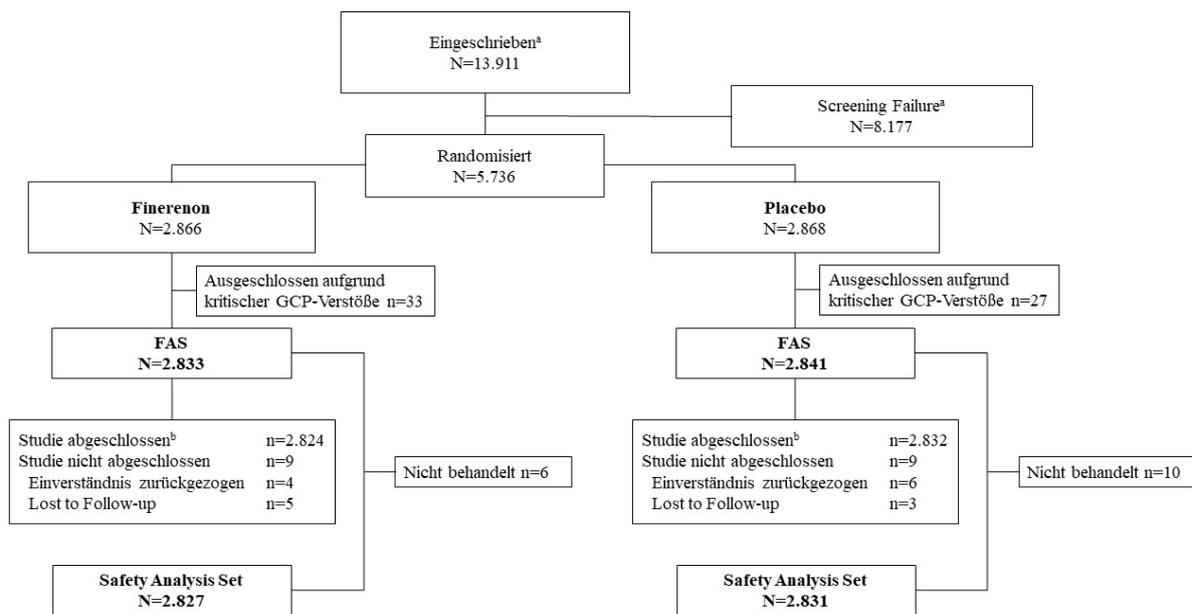


Abbildung 290 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FIDELIO-DKD

a: Die Anzahl der eingeschriebenen Patienten entspricht der Anzahl der Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben, einschließlich der Patienten, die von der Studie FIGARO-DKD in die Studie FIDELIO-DKD wechselten.

b: Die Studie gilt als abgeschlossen, sofern nach Benachrichtigung über das EoS ein weiterer Kontakt (Visite vor Ort, telefonischer Kontakt, Information aus öffentlichen Aufzeichnungen usw.) stattgefunden hat oder der Patient verstorben war.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGARO-DKD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon im Vergleich zu Placebo und jeweils zusätzlich zur SoC hinsichtlich kardiovaskulär bedingter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit T2DM und klinisch diagnostizierter DKD
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und 1:1-Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Protokoll vom 10.06.2015 wurde insgesamt viermal wie folgt geändert:</p> <p>Lokales Amendment 1, 18.08.2015, Japan</p> <ul style="list-style-type: none"> Um den Anforderungen der japanischen Gesundheitsbehörden (Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte und Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales) gerecht zu werden, wurden Einzelheiten zur Dokumentation und Meldung von (S)UE in Japan festgelegt. Nur in Japan wurden Tod, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt, HF-bedingte Hospitalisierung, das Neuauftreten von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern und andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen sowohl als Outcome-Ereignisse als auch als (S)UE dokumentiert. Um die Integrität der Studie zu wahren, wurden die aus diesen Ereignissen abgeleiteten SUSAR von der Entblindung ausgenommen. <p>Lokales Amendment 2, 29.07.2016, Türkei</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung des Namens des Sponsors <p>Amendment 3, 02.05.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> Um der unerwartet niedrigen Rekrutierungsrate Rechnung zu tragen, wurden die Studiendauer und die Anzahl der weltweit erforderlichen Standorte erhöht. Um ein erneutes Screening zu einem früheren Zeitpunkt zu ermöglichen, auch wenn der Grund für das Versagen des ersten Screenings ein erhöhter Kaliumwert im Blut war, wurden die Regeln für das erneute Screening geändert. Um die Randomisierung von Patienten zu ermöglichen, bei denen in jüngerer Zeit eine kardiovaskuläre Erkrankung aufgetreten ist (d. h. Schlaganfall, transitorische ischämische Hirnattacke, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite), wurde das entsprechende Ausschlusskriterium geändert. Um eine Aufdosierung des Studienmedikaments zu jedem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt während der Studie (ab Visite 2) zu ermöglichen, wurden die Anweisungen für die Aufdosierung geändert. Außerdem wurde die Anforderung hinzugefügt, im eCRF den Grund für die Nichtverabreichung der 20 mg-Dosis anzugeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der empfohlenen Blutdruckziele nach der Randomisierung entsprechend der neuesten Literatur • Hinzufügen der Definition des Endpunkts Nierenversagen und der Definition des Stratifizierungsfaktors kardiovaskuläre Vorgeschichte • Administrative Änderungen (z. B. Aktualisierung des Namens des Sponsors) • Verbesserung der Klarheit und Korrektur von Tippfehlern oder Unstimmigkeiten. <p>Amendment 4, 12.03.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Belastung für die Patienten, die Prüfbüros und den Sponsor zu minimieren, wird die Nachuntersuchung für alle Patienten mit Ausnahme derjenigen, die an der Iohexol-Clearance-Teilstudie teilnehmen, als telefonischer Kontakt anstelle einer Visite vor Ort durchgeführt. Diese Änderung beeinträchtigt weder die Sicherheit der Patienten noch den wissenschaftlichen Wert. • Festlegung von Baseline-Werten, um den Umgang mit Patienten zu klären, die bei der Randomisierung nicht sofort mit der Behandlung mit dem Studienmedikament begonnen haben • Um der langwierigeren Natur der Entwicklung und Diagnose der klinischen Outcome-Ereignisse von Interesse, die im Zusammenhang mit der Behandlung sind, besser Rechnung zu tragen, wurde das Zeitfenster für on-treatment Wirksamkeitsanalysen von drei auf 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments verlängert • Präzisere Formulierung der Art des Abbruchs; von besonderem Interesse sind die Auswirkungen eines dauerhaften Abbruchs des Studienmedikaments • Präzisierung der Definition von behandlungsbedingten UE, um zulässige Unterbrechungen der Studienmedikation (d. h. vorübergehende Unterbrechungen) zu berücksichtigen, die über längere Zeiträume erfolgt sein können • Spezifizierung der Unterbrechung der Studienbehandlung in ähnlicher Weise wie bei der Darstellung der UE für die Analyse von Laborparametern • Streichung einiger Laboranalysen (absoluter Wert des Serumkaliumwerts >5,0 mmol/L, relative Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ gegenüber Baseline und Anstieg des Serumkreatinins um >0,3 mg/dL und >0,5 mg/dL gegenüber Baseline), die keine zusätzlichen klinisch relevanten Informationen liefern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Klarheit und Korrektheit
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung, die vor allen studienspezifischen Verfahren unterzeichnet wurde 2. Männer oder Frauen im Alter von 18 Jahren und älter; die untere Altersgrenze konnte höher liegen, wenn dies in dem teilnehmenden Land gesetzlich vorgeschrieben ist 3. Frauen im gebärfähigen Alter konnten nur in die Studie aufgenommen werden, wenn ein Schwangerschaftstest bei der Screening-Visite negativ ausfiel und sie sich bereit erklärten, eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden. Angemessene Empfängnisverhütung wurde definiert als eine Kombination von mindestens zwei wirksamen Verhütungsmethoden, von denen mindestens eine physische Barriere darstellt (z. B. Kondome mit hormoneller Empfängnisverhütung oder Implantate oder kombinierte orale Verhütungsmittel, bestimmte Intrauterinpressare). Frauen galten als postmenopausal und nicht im gebärfähigen Alter, wenn sie 12 Monate lang eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit einem geeigneten klinischen Profil (z. B. altersentsprechend) oder sechs Monate lang spontane Amenorrhoe mit Serumspiegeln des follikelstimulierenden Hormons von >40 mIU/mL (nur für die USA: Spiegel des follikelstimulierenden Hormons von >40 mIU/mL und Estradiol <20 pg/mL) oder eine chirurgische Behandlung wie bilaterale Tubenligatur, bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie hatten. 4. Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association 5. Patienten mit einer klinischen Diagnose einer DKD basierend auf einem der folgenden Kriterien bei den Run-in- und Screening-Visiten: <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltend hohe Albuminurie, definiert als UACR von ≥ 30 mg/g ($\geq 3,4$ mg/mmol) aber <300 mg/g (<33,9 mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von ≥ 25 aber ≤ 90 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² und hoher Albuminurie wurde auf etwa 10% der Gesamtpopulation mit hoher Albuminurie beim Screening begrenzt. <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende sehr hohe Albuminurie, definiert als UACR von ≥ 300 mg/g ($\geq 33,9$ mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) <p>Anmerkung: Eine erneute Bestimmung der eGFR und des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>UACR war bei den Run-in- und Screening-Visiten zulässig. Wenn eine der drei UACR-Messungen fehlte, die anderen beiden aber gültig waren, konnten diese Werte zur Beurteilung der Eignung des Patienten für diese Studie herangezogen werden.</p> <p>6. Vorbehandlung mit ACEi und ARB wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einem ACEi und/oder ARB für mindestens vier Wochen vor der Run-in-Visite • Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite • Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis (jedoch nicht unter der minimalen zugelassenen Dosis), vorzugsweise ohne Anpassung der Dosis oder der Wahl des Wirkstoffs oder einer anderen blutdruck- oder blutzuckersenkenden Behandlung für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite <p>7. Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/L sowohl bei der Run-in- als auch der Screening-Visite Anmerkung: Eine erneute Bestimmung des Kaliums war bei den Run-in- und Screening-Visiten zulässig.</p> <p>8. Fähigkeit, studienbezogene Anweisungen zu verstehen und zu befolgen</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Medizinische und chirurgische Vorgeschichte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bekannte signifikante nicht diabetische Nierenerkrankung, einschließlich klinisch relevanter Nierenarterienstenose 2. UACR von >5000 mg/g (>565 mg/mmol) bei der Run-in- oder Screening-Visite Anmerkung: Eine erneute Bewertung war zulässig, bei einem UACR von >5.000 mg/g in einer der drei Urinproben, die bei den Run-in- und Screening-Visiten gesammelt wurden. 3. HbA1c von $>12\%$ (>108 mmol/mol) bei der Run-in- oder Screening-Visite 4. Unkontrollierte arterielle Hypertonie mit mittlerem sitzenden SBP von ≥ 170 mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von ≥ 110 mmHg bei der Run-in-Visite oder mittlerem sitzenden SBP ≥ 160 mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von ≥ 100 mmHg bei der Screening-Visite 5. Mittlerer SBP von <90 mmHg bei der Run-in- oder Screening-Visite 6. Patienten mit klinischer Diagnose einer chronischen HFrEF und anhaltenden Symptomen (NYHA-Klasse II bis IV) bei der Run-in-Visite (1A-Empfehlung für MRA) 7. Schlaganfall, transitorischer ischämischer Hirninfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Dialyse aufgrund akuten Nierenversagens innerhalb der letzten 12 Wochen vor der Run-in-Visite</p> <p>9. Vorhandenes Nieren-Allotransplantat oder geplante Nierentransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate ab der Run-in-Visite</p> <p>10. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienbehandlung (Wirkstoff oder Hilfsstoffe)</p> <p>11. Addison-Krankheit.</p> <p>12. Leberinsuffizienz klassifiziert als Child-Pugh C</p> <p>Medikation und Medikamenteneinnahme</p> <p>13. Begleitende Therapie mit Eplerenon, Spironolacton, einem Renin-Inhibitor oder einem kaliumsparenden Diuretikum, das nicht mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite abgesetzt werden konnte</p> <p>14. Begleitende Therapie mit ACEi und ARB, die für den Zweck der Studie nicht abgesetzt werden konnte</p> <p>15. Begleitende Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren (mindestens sieben Tage vor der Randomisierung abzusetzen)</p> <p>Weiteres</p> <p>16. Jede andere Erkrankung oder Therapie, die den Patienten für diese Studie ungeeignet gemacht hätte und eine Teilnahme während des gesamten geplanten Studienzeitraums nicht ermöglicht hätte (z. B. aktive bösartige Erkrankung oder andere Erkrankung, die die Lebenserwartung auf weniger als 12 Monate begrenzt)</p> <p>17. Schwangere oder Stillende oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden</p> <p>18. Frühere Teilnahme an einer Behandlung im Rahmen dieser Studie oder der Studie FIDELIO-DKD</p> <p>19. Vorherige (innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung) oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie (d. h. klinische Studien der Phasen I-III) mit Prüfpräparat(en), mit Ausnahme der Teilnahme an der Run-in- und Screening-Phase der Studie FIDELIO-DKD</p> <p>20. Enge Verbindung mit der Prüfstelle, z. B. ein naher Verwandter des Prüfarztes, abhängige Person (z. B. Angestellter oder Student des Studienzentrums)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1.019 Zentren in den folgenden Ländern: Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Slowakei, Türkei, Ukraine, Kanada, Puerto Rico, Vereinigte Staaten von Amerika, China, Hong Kong, Israel, Japan, Malaysia, Philippinen, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand, Vietnam, Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Mexiko, Australien, Neuseeland, Südafrika

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Finerenon</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zwischen 25 und <60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> 20 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von ≥60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) <p>Placebo</p> <p>Placebo, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, HF-bedingter Hospitalisierung und kardiovaskulär bedingtem Tod</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um ≥40% gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4 Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod <p>Andere explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum Beginn von Nierenversagen Zeit bis zur ESRD Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥40% gegenüber Baseline Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² Zeit bis zum kardiovaskulär bedingten Tod Zeit bis zum nicht kardiovaskulär bedingten und nicht renal bedingten Tod Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung (entweder HF-bedingte Hospitalisierung, andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung oder ein diagnostiziertes kardiovaskuläres Ereignis in Verbindung mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer Hospitalisierung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten nicht tödlichen Myokardinfarkt • Zeit bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten nicht tödlichen Schlaganfall • Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich oder nicht tödlich) • Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich oder nicht tödlich) • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod aufgrund von HF und HF-bedingter Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung und nicht tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod • Anzahl der Patienten mit Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern • Anzahl der Patienten mit Neudiagnose einer HF • Veränderung des UACR gegenüber Baseline • Veränderung der eGFR gegenüber Baseline • Regression von einer stark erhöhten zu einer mäßig erhöhten Albuminurie und von einer mäßig erhöhten zu einer normalen Albuminurie, begleitet von einem Rückgang des UACR um $\geq 30\%$ gegenüber Baseline • Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um $\geq 30\%$ gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline • Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQoL-36 und des EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine relevanten Änderungen der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße wurde durch den primären Endpunkt bestimmt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei einer Gesamtzahl von 970 und 976 Ereignissen des primären Endpunkts wird eine Power von 90% erreicht um, anhand eines Log-Rank-Tests mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 5,0% und unter der Annahme einer relativen Risikoreduktion von 20% (entspricht einem wahren HR von 0,80), die Überlegenheit von Finerenon gegenüber Placebo zu zeigen. Die Studie endet, wenn ungefähr 976 Ereignisse des primären Endpunkts über beide Behandlungsarmen hinweg auftraten.</p> <p>Bei einer anzunehmenden Behandlungsdauer von 44 und 48 Monaten und unter den Annahmen einer jährlichen Ereignisrate von 8% im Kontrollarm, einer jährlichen Lost to Follow-up Rate von 0,7% über beide Behandlungsarme hinweg, einer jährlichen Abbruchrate von 5% im Interventionsarm sowie der Annahme, dass die Abbrüche im Kontrollarm das Risiko nicht verändern, wird die geplante Gesamtzahl der zu randomisierenden Patienten auf 6.212 bzw. 6.286 Patienten geschätzt. Es sollten 6.400 Patienten randomisiert werden, wobei ein gewisser Ramp-up während der Rekrutierung erwartet wurde. Unter der Annahme einer 50% Screening Failure Rate war geplant, 12.800 Patienten zu screenen.</p> <p>Aufgrund des minimalen Effektes der Interimanalyse auf die Gesamtpower der Studie wurde eine Adjustierung der Stichprobengröße als vernachlässigbar eingestuft.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Interimanalyse nach Auftreten von 2/3 der benötigten Gesamtzahl von Ereignissen des primären Endpunkts geplant und durchgeführt. Am 17.01.2020 teilte das DMC die Entscheidung, die Studie wie geplant ohne Änderungen des Protokolls fortzuführen, mit.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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]) • 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) • Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Zuteilung mittels IVRS/IWRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Jedem Patienten wurde durch das IVRS/IWRS automatisch eine individuelle Identifikationsnummer zugewiesen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) ja e) ja f) ja Die Verblindung wurde durch identisch aussehende Medikamente gewährleistet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo, das der aktiven Medikation optisch gleich und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Analyse des primären Endpunkts</p> <p>Alle Ereignisse des primären Endpunkts mussten von einem unabhängigen CEC positiv adjudiziert werden.</p> <p>Die primäre Analyse des primären Endpunktes wurde auf Basis des FAS durchgeführt.</p> <p>In die Analyse gehen alle Ereignisse aus dem Zeitraum zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag der EoS-Visite nach Entscheidung über das EoS oder dem Tag der Benachrichtigung über das EoS + 4 Wochen, falls keine EoS-Visite stattgefunden hat, ein. Im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs ohne weiteren Follow-up werden Ereignisse bis zum Tag des Rückzugs des Einverständnisses oder dem Tag des nicht kardiovaskulär bedingten Todes gezählt. Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der Analyse werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes, einschließlich der EoS-Visite (falls diese dieser Regel entspricht) oder dem Zeitpunkt des nicht kardiovaskulär bedingten Todes zensiert. Patienten ohne jegliche Informationen hinsichtlich des primären Endpunkts nach Baseline werden zu Tag 1 zensiert.</p> <p>Zur Schätzung des HR mit zweiseitigem 95%-KI wird ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet. Zur Beurteilung des Gruppenunterschieds wird der p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test herangezogen. Kaplan-Meier</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kurven werden dargestellt.</p> <p>Primäre Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Die primäre Analyse der sekundären Endpunkte wurde auf Basis des FAS durchgeführt.</p> <p>Die Analyse der Ereigniszeit-Endpunkte wird, mit Modifikationen der Zensierungsregeln, analog zur Analyse des primären Endpunkts durchgeführt.</p> <p>Zur Analyse der Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4 wird ein ANCOVA-Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings und dem logarithmierten UACR zu Baseline als Kovariate, herangezogen. Zugehörige zweiseitige 95%-KI werden berechnet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Subgruppenanalysen wurden für den primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Die Analysen umfassen deskriptive Statistiken, grafische Darstellung der geschätzten Behandlungseffekt mit 95%-KI in einem Forest-Plot und einen statistischen Test auf Interaktion.</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden im CSP präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere) • 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) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis <300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) • Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Serumkaliumwert zu Baseline (≤4,5 mmol/L vs. >4,5 mmol/L) • SBP zu Baseline (<130 mmHg vs. 130 bis <160 mmHg vs. ≥160 mmHg) <p>Darüber hinaus wurden die folgenden, üblicherweise erforderlichen, Subgruppen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<p>Finerenon</p> <p>d) 3.723</p> <p>e) 3.686</p> <p>f) 3.686</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo d) 3.714 e) 3.658 f) 3.666
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart (Abbildung 291)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	erster Patient, erste Visite: 17.09.2015 letzter Patient, letzte Visite: 02.02.2021 EoS: 02.02.2021 finaler Database-Lock: 19.04.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: Nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

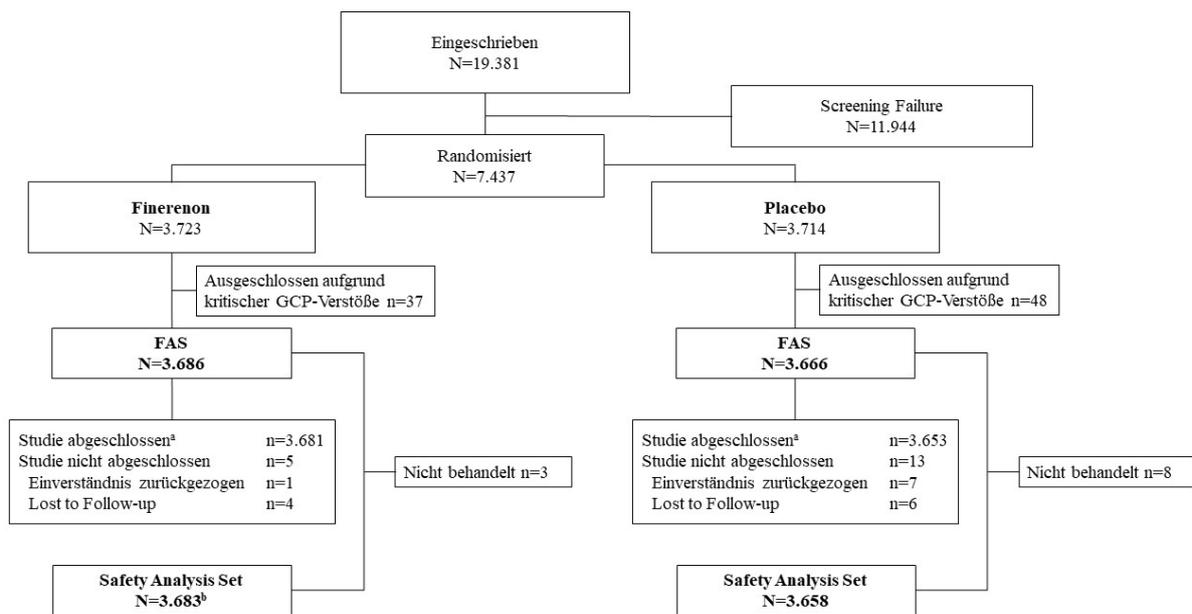


Abbildung 291 (Anhang): Flussdiagramm der Studien FIGARO-DKD

a: Die Studie gilt als abgeschlossen, sofern nach Benachrichtigung über das EoS ein weiterer Kontakt stattgefunden hat oder der Patient verstorben war.

b: Ein Patient wurde in den Placebo-Arm randomisiert, aber mit Finerenon behandelt.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIDELIO-DKD

Studie: FIDELIO-DKD**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
FIDELIO-DKD Studienprotokoll	FIDELIO-DKD CSP
FIDELIO-DKD Studienbericht	FIDELIO-DKD CSR
FIDELIO-DKD Statistischer Analyseplan	FIDELIO-DKD SAP
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten der Studie FIDELIO-DKD wurden zentral über ein IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings und UACR zum Zeitpunkt des Screenings. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung während der gesamten Behandlungsphase der Studie verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie FIDELIO-DKD als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kombiniertes Nierenendpunkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der kombinierte Nierenendpunkt wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Nierenendpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Beginn von Nierenversagen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Beginn von Nierenversagen wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Beginn von Nierenversagen als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt wurde in der Studie FIDELIO DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Myokardinfarkt wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Myokardinfarkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schlaganfall**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlaganfall wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaganfall als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamthospitalisierung als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als niedrig bewertet.

Endpunkt: KDQoL-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt KDQoL-36 wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt KDQoL-36 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt UE wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Analysis Set der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung eingenommen haben, umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als niedrig bewertet.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIGARO-DKD

Studie: FIGARO-DKD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
FIGARO-DKD Studienprotokoll	FIGARO-DKD CSP
FIGARO-DKD Studienbericht	FIGARO-DKD CSR
FIGARO-DKD Statistischer Analyseplan	FIGARO-DKD SAP
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten der Studie FIGARO-DKD wurden zentral über ein IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung während der gesamten Behandlungsphase der Studie verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie FIGARO-DKD als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kombiniertes Nierenendpunkt**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der kombinierte Nierenendpunkt wurde in der Studie FIGARO DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Nierenendpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Beginn von Nierenversagen**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Beginn von Nierenversagen wurde in der Studie FIGARO DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Beginn von Nierenversagen als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere HF-bedingte Ereignisse als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: Myokardinfarkt**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Myokardinfarkt wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Myokardinfarkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Schlaganfall**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Schlaganfall wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schlaganfall als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung**13. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamthospitalisierung als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als niedrig bewertet.

Endpunkt: KDQoL-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt KDQoL-36 wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2 umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt KDQoL-36 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt UE wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Analysis Set der Patienten in der relevanten Teilpopulation, das alle randomisierten Patienten¹⁸ mit CKD in den Stadien 1 und 2, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung eingenommen haben, umfasst, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Definition von Ereignissen

Anhang 4-G1: Definition und Kriterien zur Identifikation von Ereignissen für renal und kardiovaskulär bedingte Endpunkte

Die den renal und kardiovaskulär bedingten Endpunkten zugrunde liegenden Ereignisse von Interesse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet und nach ihrer Ursache kategorisiert. Die Identifikation relevanter Ereignisse erfolgte gemäß der im CEC Charter a priori festgelegten Kriterien (ACI Clinical 2019).

Anhang 4-G1.1: Definition und Kriterien zur Identifikation von Ereignissen für renal bedingte Endpunkte

Beginn von Nierenversagen

Der Beginn von Nierenversagen umfasst die Ereignisse ESRD und anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Die Kriterien zur Identifikation dieser Ereignisse sind weiter unten ausgeführt.

Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline

Die anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline über mindestens vier Wochen ist definiert als eine Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, die in zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Laboruntersuchungen bestätigt wird. Es war vorgesehen, die bestätigende Untersuchung mindestens vier Wochen nach der ersten Untersuchung, die eine Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline zeigte, durchzuführen. Eine Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, die nicht in einer nachfolgenden Untersuchung bestätigt werden kann, wird nur dann als relevantes Ereignis gewertet, wenn der betroffene Patient nach der ersten Untersuchung, die eine Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline zeigte, verstorben war oder eine Nierenersatztherapie erhalten hat.

Das Datum des Auftretens der anhaltenden Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline ist das Datum der ersten Untersuchung, bei der eine den Schwellenwert überschreitende Abnahme festgestellt wurde.

Renal bedingter Tod

Ein Todesfall wird als renal bedingter Tod klassifiziert, falls die folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Der Patient verstirbt
und
2. Der Patient hat (obwohl klinisch indiziert) zuvor keine Nierenersatztherapie erhalten²⁸
und
3. Es gibt keine andere wahrscheinliche Todesursache

Terminale Niereninsuffizienz

Die folgenden Ereignisse sind als ESRD definiert:

- 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; zum Zeitpunkt des Studienendes werden bis dahin 30 Tage andauernde Nierenersatztherapien ohne daraus resultierende erkennbare Verbesserung der Nierenfunktion als Nachweis der ESRD gewertet
- 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/1,73m²) indiziert, aber nicht verfügbar oder zugänglich ist, abgelehnt oder als aussichtslos betrachtet wird; die ESRD wird dann auch ohne Einleitung einer Nierenersatztherapie diagnostiziert
- Akute Nierenschädigung, die zur Dialyse oder zum Tod führen und während einer Dialysebehandlung auftreten

Das Datum des Auftretens der ESRD ist das Datum des Beginns der Nierenersatztherapie, falls zutreffend, oder das Datum, an dem ein relevantes Ereignis erstmals dokumentiert wurde.

Eine Nierenersatztherapie, die nach Einleitung nicht für mindestens 30 Tage fortgesetzt werden konnte, wird als ESRD gewertet, wenn der betroffene Patient verstorben war, eine Nierentransplantation erhalten hat oder eine aus der Nierenersatztherapie resultierende Verbesserung nicht erkennbar war. Das Datum des Auftretens der ESRD ist dann das Datum, an dem die Nierenersatztherapie eingeleitet wurde.

²⁸ Todesfälle aufgrund von fortschreitendem Nierenversagen sind als renal bedingt zu klassifizieren, wenn dem Patienten eine Dialyse verweigert wurde oder der Patient eine Dialyse abgelehnt hat und daraufhin verstirbt. Liegt ein Grund dafür vor, dass dem Patienten eine Nierenersatztherapie von vornherein verweigert wurde, ist eine andere näher liegende Todesursache zu ermitteln.

Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m²

Die anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² über mindestens vier Wochen ist definiert als eine Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m², die in zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Laboruntersuchungen bestätigt wird. Es war vorgesehen, die bestätigende Untersuchung mindestens vier Wochen nach der ersten Untersuchung, die eine Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² zeigte, durchzuführen. Eine Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m², die nicht in einer nachfolgenden Untersuchung bestätigt werden kann, wird nur dann als relevantes Ereignis gewertet, wenn der betroffene Patient nach der ersten Untersuchung, die eine Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² zeigte, verstorben war oder eine Nierenersatztherapie erhalten hat.

Das Datum des Auftretens der anhaltenden Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² ist das Datum der ersten Untersuchung, bei der eine den Schwellenwert überschreitende Abnahme festgestellt wurde.

Anhang 4-G1.2: Definition und Kriterien zur Identifikation von Ereignissen für kardiovaskulär bedingte Endpunkte**Kardiovaskulär bedingter Tod**

Als kardiovaskulär bedingter Tod werden die in Tabelle 4-92 aufgeführten Ereignisse klassifiziert.

Tabelle 4-92 (Anhang): Definition kardiovaskulär bedingter Todesfälle

Ereignis	Definition
Tod infolge eines akuten Myokardinfarkts ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Tod aufgrund eines beliebigen kardiovaskulären Mechanismus (z. B. Herzrhythmusstörungen, plötzlicher Tod, HF, Schlaganfall, Lungenembolie, periphere Arterienerkrankung) innerhalb von 30 Tagen nach einem Myokardinfarkt und im Zusammenhang mit den unmittelbaren Folgen des Myokardinfarkts (z. B. rezidivierende Herzrhythmusstörungen, fortschreitende HF) • Tod infolge eines Verfahrens zur Behandlung eines Myokardinfarkts (perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Operation) oder zur Behandlung einer Komplikation infolge eines Myokardinfarkts • Tod infolge eines elektiven Koronareingriffs zur Behandlung einer Myokardischämie (d. h. einer chronischen stabilen Angina) • Tod aufgrund eines Myokardinfarkts, der als direkte Folge einer kardiovaskulären Untersuchung/Prozedur/Operation eintritt
Plötzlicher Herztod	<p>Unerwarteter Tod, der nicht innerhalb von 30 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt eintritt und die folgenden Ereignisse umfasst</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeugter Tod, der sofort und ohne neue oder sich verschlimmernde Symptome eintritt • Bezeugter Tod, der innerhalb einer Stunde nach Auftreten neuer oder sich verschlimmernder kardialer Symptome eintritt, es sei denn, die Symptome deuteten auf einen akuten Myokardinfarkt hin

Ereignis	Definition
	<ul style="list-style-type: none"> • Bezeugter Tod, der auf eine identifizierte Arrhythmie zurückzuführen ist (z. B. aufgezeichnet auf einem Elektrokardiograph, auf einem Monitor beobachtet oder gefunden bei der Überprüfung eines implantierten Kardioverter-Defibrillators) • Tod nach erfolgloser Wiederbelebung bei Herzstillstand • Tod nach erfolgreicher Wiederbelebung bei Herzstillstand und ohne Identifikation einer spezifischen Ätiologie • Nicht bezeugter Tod ohne Hinweise auf eine spezifische nicht kardiovaskuläre Todesursache bei Patienten, die ≤ 24 Stunden zuvor lebend und klinisch stabil beobachtet wurden
Tod aufgrund unbestimmter Ursache ^b	Todesfälle ohne eine andere wahrscheinliche Todesursache bei Patienten, die nicht innerhalb von 24 Stunden vor dem Tod beobachtet wurden (z. B. Patienten, die tot im Bett aufgefunden werden und von Familienangehörigen nicht innerhalb von >24 Stunden gesehen wurden)
Tod aufgrund von HF ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Tod in Verbindung mit einer klinischen Verschlechterung der Symptome und/oder Anzeichen einer HF, ohne Hinweise auf eine andere Ursache und nicht infolge eines akuten Myokardinfarkts. Neue oder sich verschlechternde Symptome und/oder Anzeichen einer HF umfassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neue oder zunehmende Symptome und/oder Anzeichen einer HF, die die Einleitung oder Verstärkung der Behandlung der HF erfordern oder bei einem Patienten auftreten, der bereits eine Maximaltherapie für HF bekommt ○ Symptome oder Anzeichen von HF, die eine intravenöse Therapie oder chronische Verabreichung von Sauerstoff bei Hypoxie aufgrund eines Lungenödems erfordern ○ Bettlägerigkeit vorwiegend aufgrund von Symptomen der HF ○ Lungenödem, das Tachypnoe und Atemnot verursacht und nicht im Zusammenhang mit einem akuten Myokardinfarkt, einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder als Folge einer Arrhythmie eintritt ○ Kardiogener Schock, der nicht im Zusammenhang mit einem akuten Myokardinfarkt oder als Folge einer Arrhythmie eintritt • Plötzlicher Tod, der während einer Aufnahme wegen einer sich verschlimmernden HF eintritt • Tod aufgrund einer fortschreitenden HF oder kardiogenem Schock nach der Implantation eines mechanischen Hilfsgeräts • Tod aufgrund eines kardiogenen Schocks, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ SBP von <90 mmHg für mehr als eine Stunde, der nicht auf Flüssigkeitsreanimation und/oder Herzfrequenzkorrektur anspricht und als Folge einer Herzfunktionsstörung empfunden wird und mit mindestens einem der folgenden Anzeichen einer Hypoperfusion verbunden ist: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kühle, klamme Haut ▪ Oligurie (Urinausscheidung von <30 ml/Stunde) ▪ Verändertes Sensorium ▪ Kardialer Index von <2,2 L/min/m² <p>oder</p>

Ereignis	Definition
	<ul style="list-style-type: none"> ○ SBP von <90 mmHg, der, bei positiven inotropen oder vasopressorischen Substanzen allein und/oder in Kombination mit mechanischen Hilfsmitteln in weniger als einer Studie auf ≥ 90 mmHg ansteigt
Tod aufgrund eines Schlaganfalls ^d	Tod innerhalb von 30 Tagen nach einem Schlaganfall, der entweder eine direkte Folge des Schlaganfalls oder eine Komplikation des Schlaganfalls ist
Tod aufgrund kardiovaskulär bedingter Eingriffe	Tod innerhalb von 30 Tagen aufgrund der unmittelbaren Komplikationen eines kardiovaskulär bedingten Eingriffs
Tod aufgrund anderer kardiovaskulär bedingter Ursachen	Kardiovaskulär bedingter Tod, der nicht in den oben aufgelisteten Ereignissen umfasst ist (z. B. kardiovaskuläre Blutungen ^e , Lungenembolie oder periphere arterielle Erkrankung)
<p>a: Ein akuter Myokardinfarkt sollte möglichst durch Diagnosekriterien für einen akuten Myokardinfarkt oder eine Autopsie, die einen kürzlichen Myokardinfarkt oder eine kürzliche Koronarthrombose zeigt, bestätigt werden. Führt ein Myokardinfarkt nicht innerhalb von 30 Tagen zum Tod oder steht der Tod nicht in direktem Zusammenhang mit dem Myokardinfarkt, wird der Myokardinfarkt als nicht tödlich eingestuft.</p> <p>b: Unter Berücksichtigung der Zielpopulation und der konkurrierenden Todesursachen, wurde der Tod aufgrund unbestimmter Todesursache in der Regel als kardiovaskulär bedingter Tod klassifiziert.</p> <p>c: Ein Tod aufgrund von HF kann verschiedene Ätiologien haben, einschließlich einmaliger oder rezidivierender Myokardinfarkte (Spätfolge, d. h. >30 Tage), ischämische oder nicht-ischämische Kardiomyopathie, Hypertension oder Herzklappenerkrankung.</p> <p>d: Ein akuter Schlaganfall sollte möglichst anhand Diagnosekriterien für einen akuten Schlaganfall bestätigt werden. Führt ein Schlaganfall nicht innerhalb von 30 Tagen zum Tod oder steht der Tod nicht in direktem Zusammenhang mit dem Schlaganfall, wird der Schlaganfall als nicht tödlich eingestuft.</p> <p>e: Intrakranielle Blutungen ohne Schlaganfall, nicht prozedurale oder nicht traumatische Gefäßrupturen (z. B. Aortenruptur) oder Blutungen, die eine Herztamponade verursachen, werden als kardiovaskuläre Blutungen betrachtet; alle anderen Blutungen sollten als nicht kardiovaskulär bedingt betrachtet werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Die Diagnose eines Myokardinfarkts erfolgt durch den

- Nachweis einer Myokardnekrose (entweder anhand der Veränderungen kardialer Biomarker oder eines postmortalen pathologischen Befunds),
unterstützt durch
- Informationen aus der klinischen Untersuchung, elektrokardiografischen Veränderungen oder den Ergebnissen einer Myokard- oder Koronararterien-Bildgebung.

Bei der Diagnosestellung ist die Gesamtheit der klinischen, elektrokardiografischen und kardialen Biomarker-Informationen zu berücksichtigen. Insbesondere der Zeitpunkt und die Tendenzen der kardialen Biomarker und elektrokardiografischen Informationen sind sorgfältig zu analysieren.

Der Myokardinfarkt wird anhand der in Tabelle 4-93 aufgeführten Kriterien diagnostiziert.

Tabelle 4-93 (Anhang): Kriterien zur Diagnose des Myokardinfarkts

Ereignis	Kriterien
Akuter Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls von kardialen Biomarkern (vorzugsweise kardiales Troponin) mit mindestens einem Wert über dem 99. Perzentil der oberen Referenzgrenze oder mindestens einem Wert unter der lokalen Referenzgrenze für nicht hochsensitive Methoden, zusammen mit mindestens einem • Anzeichen einer Myokardischämie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptome einer Ischämie ○ Elektrokardiografische Veränderungen, die auf eine neue Ischämie hinweisen ○ Entwicklung pathologischer Q-Wellen im Elektrokardiogramm ○ Nachweis eines neuen Verlusts von lebensfähigem Myokard oder einer neuen regionalen Wandbewegungsanomalie aus der Bildgebung ○ Identifizierung eines intrakoronaren Thrombus durch Angiographie
Früherer Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Q-Wellen mit oder ohne Symptome, wenn keine ischämischen Ursachen vorliegen • Nachweis eines Bereichs mit Verlust von lebensfähigem Myokard, das verdünnt ist und nicht kontrahiert aus der Bildgebung, wenn keine ischämischen Ursachen vorliegen • Pathologischer Befund eines ausgeheilten oder heilenden Myokardinfarkts
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Führt ein Myokardinfarkt nicht innerhalb von 30 Tagen zum Tod oder steht der Tod nicht in direktem Zusammenhang mit dem Myokardinfarkt, wird der Myokardinfarkt als nicht tödlicher Myokardinfarkt klassifiziert.

Nicht tödlicher Schlaganfall

Der Schlaganfall ist definiert als akute Episode einer fokalen oder globalen neurologischen Dysfunktion, verursacht durch eine Verletzung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Netzhaut als Folge einer Blutung oder eines Infarkts mit einer Symptombdauer von 24 Stunden oder mehr. Episoden, die weniger als 24 Stunden andauern, werden als relevantes Ereignis gewertet, wenn eine Intervention zur Beendigung des Schlaganfalls (z. B. thrombotische Therapie) eingeleitet, der Schlaganfall diagnostisch bestätigt werden kann oder der betroffene Patient vorher verstirbt. Subdurale Hämatomate werden als intrakranielle hämorrhagische Ereignisse und nicht als Schlaganfall klassifiziert.

Als Schlaganfall werden die in Tabelle 4-94 aufgeführten Ereignisse klassifiziert.

Tabelle 4-94 (Anhang): Definition des Schlaganfalls

Ereignis	Definition
Ischämischer Schlaganfall	Akute Episode einer fokalen zerebralen, spinalen oder retinalen Funktionsstörung, verursacht durch einen Infarkt des Gewebes des zentralen Nervensystems
Hämorrhagischer Schlaganfall	Akute Episode einer fokalen oder globalen zerebralen oder spinalen Funktionsstörung, die durch eine intraparenchymale, intraventrikuläre oder subarachnoidale Blutung verursacht wurde
Schlaganfall unbekannter Ursache	Akute Episode einer fokalen oder globalen neurologischen Funktionsstörung, mutmaßlich verursacht durch eine vaskuläre Verletzung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Netzhaut infolge von Blutungen oder eines Infarkts, aber mit unzureichenden Informationen, um eine Einstufung als ischämisch oder hämorrhagisch zu ermöglichen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Führt ein Schlaganfall nicht innerhalb von 30 Tagen zum Tod oder steht der Tod nicht in direktem Zusammenhang mit dem Schlaganfall, wird der Schlaganfall als nicht tödlicher Schlaganfall klassifiziert.

Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Eine Hospitalisierung wird als HF-bedingte Hospitalisierung klassifiziert, falls die folgenden Kriterien alle erfüllt sind:

1. Der Patient wird mit der primären Diagnose HF hospitalisiert (gemäß CEC-Bewertung)
2. Die Dauer der Hospitalisierung des Patienten beträgt mindestens 24 Stunden
3. Der Patient zeigt neue Symptome oder eine Verschlechterung der HF-bedingten Symptome, einschließlich mindestens eines der folgenden Symptome:
 - a. Dyspnoe (Dyspnoe bei Anstrengung, Dyspnoe in Ruhe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe)
 - b. Verminderte Belastungsfähigkeit
 - c. Fatigue
 - d. Andere Symptome einer verschlechterten Durchblutung der Endorgane oder Volumenüberlastung
4. Der Patient zeigt objektive Hinweise einer Verschlechterung der HF, bestehend aus mindestens zwei Befunden aus physischen Untersuchungen oder einem Befund aus physischen Untersuchungen und mindestens einem Laborbefund, einschließlich einem der folgenden Befunde:
 - a. Befunde aus physischen Untersuchungen, die auf eine HF hinwiesen, einschließlich neuer oder sich verschlechternder Befunde:
 - i. Periphere Ödeme
 - ii. Zunehmende abdominale Distension oder Aszites (ohne Lebererkrankung)

- iii. Pulmonale Rasselgeräusche/Krächzen/Krepitationen
 - iv. Erhöhter jugulärer Venendruck und/oder hepatojugulärer Reflux
 - v. S₃-Galopp
 - vi. Klinisch signifikante oder rasche Gewichtszunahme, mutmaßlich infolge einer Flüssigkeitsretention
- b. Laborbefunde, die auf eine neue oder sich verschlechternde HF, sofern diese innerhalb von 24 Stunden nach der Hospitalisierung erhoben werden, einschließlich:
- i. Erhöhte Konzentrationen des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP)/N-terminales pro BNP oder des mittelregionalen pro-atrialen natriuretischen Peptids, die mit einer Dekompensation der HF einhergehen; bei Patienten mit chronisch erhöhten natriuretischen Peptiden ist eine signifikante Erhöhung gegenüber Baseline ausreichend
 - ii. Radiologischer Nachweis einer pulmonalen Stauung
 - iii. Nicht invasive oder invasive diagnostische Hinweise auf einen klinisch signifikant erhöhten links- oder rechtsventrikulären Füllungsdruck oder ein niedriges Herzzeitvolumen
5. Eine gegen die HF gerichtete Behandlung wird eingeleitet oder intensiviert, einschließlich mindestens einer der folgenden Behandlungen:
- a. Intravenöse diuretische, inotrope oder gefäßerweiternde Therapie
 - b. Mechanische oder chirurgische Intervention, einschließlich:
 - i. Mechanische Kreislaufunterstützung (z. B. intra-aortale Ballonpumpe, ventrikuläres Hilfsgerät)
 - ii. Mechanischer Flüssigkeitsentzug (z. B. Ultrafiltration, Hämofiltration, Dialyse)

Anhang 4-G2: Definition von Ereignissen für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse

Zur Identifikation von Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung schließen lassen, wurden die im FIDELITY SAP in die präspezifizierte Definition der Verschlechterung der Nierenfunktion eingeschlossenen PT herangezogen und um die im CEC Charter a priori festgelegten renalen Ereignisse zur Adjudikation durch das CEC ergänzt (ACI Clinical 2019; Bayer AG 2021c). Bei der Auswertung der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse wurden die in Tabelle 4-95 aufgeführten PT ausgeschlossen.

Tabelle 4-95 (Anhang): PT für die Definition progressionsbezogener UE

Gruppierung	Preferred Term
Verschlechterung der Nierenfunktion gemäß Definition im FIDELITY SAP	Akute Nierenschädigung, Akutes prärenales Nierenversagen, Kreatinin im Blut erhöht, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Postrenales Nierenversagen, Prärenales Versagen, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Renale Ereignisse zur Adjudikation gemäß Aufstellung im CEC Charter	Akute Nierenschädigung, Akute Phosphatnephropathie, Anurie, Azotämie, Kreatinin im Blut anomal, Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff anomal, Blutharnstoff erhöht, Harnstoff-Stickstoff/Creatinin-Verhältnis im Blut erhöht, Kontinuierliche Hämodiafiltration, Renale Creatinin-Clearance anomal, Renale Kreatininclearance vermindert, Kreatinin im Urin anomal, Kreatinin im Urin erniedrigt, Kristall-Nephropathie, Dialyse, Fetale Niereninsuffizienz, Fraktionelle Natriumausscheidung, Glomeruläre Filtrationsrate anomal, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Hämodialyse, Hämofiltration, Hypercreatininämie, Hyponatriurie, Intradialytische parenterale Ernährung, KIM-1, Nephritis, Nephropathie toxisch, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipokalin erhöht, Renales Ödem, Oligurie, Peritonealdialyse, Prärenales Versagen, Nierenversagen, Nierenfunktionstest anomal, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nierentransplantation, Nierentubuluserkrankung, Nierentubulusdysfunktion, Nierentubulusverletzung, Nierentubulusnekrose, Subakute Nierenschädigung, Tubulo-interstitielle Nephritis, Renale Harnstoffclearance erniedrigt, Urinausscheidung vermindert
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Anhang 4-H: Ergebnisse der präspezifizierten IPD-Meta-Analyse FIDELITY

Im Sinne einer vollumfänglichen Darstellung wurden auch die Ergebnisse der präspezifizierten IPD-Meta-Analyse FIDELITY gemäß der Vorgaben der Modulvorlage aufgearbeitet; diese werden im Folgenden dargestellt.

Anhang 4-H1: Studienpopulationen

Tabelle 4-96 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
Alter (Jahre)				
MW (SD)	65,4 (8,9)	65,7 (9,2)	64,1 (9,7)	64,1 (10,0)
Median (Min; Max)	66,0 (32,0; 90,0)	66,0 (28,0; 97,0)	65,0 (27,0; 89,0)	65,0 (23,0; 93,0)
Alter, n (%)				
<65 Jahre	1.205 (42,5)	1.174 (41,3)	1.753 (47,5)	1.757 (48,0)
≥65 Jahre	1.628 (57,5)	1.667 (58,6)	1.933 (52,4)	1.909 (52,0)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	1.953 (68,9)	2.030 (71,5)	2.528 (68,6)	2.577 (70,3)
Weiblich	880 (31,1)	811 (28,5)	1.158 (31,4)	1.089 (29,7)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	1.777 (62,7)	1.815 (63,9)	2.672 (72,5)	2.605 (71,1)
Schwarz	140 (4,9)	124 (4,4)	113 (3,1)	145 (4,0)
Asiatisch	717 (25,3)	723 (25,4)	715 (19,4)	739 (20,2)
Andere	199 (7,1)	179 (6,3)	186 (5,1)	177 (4,8)
Region, n (%)				
Nordamerika	467 (16,5)	477 (16,8)	559 (15,2)	548 (14,9)
Lateinamerika	295 (10,4)	298 (10,5)	424 (11,5)	417 (11,4)
Europa	1.182 (41,7)	1.176 (41,4)	1.754 (47,6)	1.750 (47,7)
Asien	790 (27,9)	789 (27,8)	810 (22,0)	815 (22,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
Andere	99 (3,5)	101 (3,6)	139 (3,8)	136 (3,7)
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, n (%)				
Vorhanden	1.303 (46,0)	1.302 (45,8)	1.676 (45,5)	1.654 (45,1)
Nicht vorhanden	1.530 (54,0)	1.539 (54,2)	2.010 (54,5)	2.012 (54,9)
eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (mL/min/1,73 m²)				
n	2.830	2.840	3.684	3.662
MW (SD)	44,0 (11,3)	44,2 (11,3)	68,0 (21,7)	68,1 (21,7)
Median (Min; Max)	43,4 (25,0; 80,8)	43,7 (21,6; 100,8)	68,5 (25,1; 147,0)	68,2 (22,9; 135,0)
eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, n (%)				
<25 mL/min/1,73 m ²	0	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
25 bis <45 mL/min/1,73 m ²	1.558 (55,0)	1.546 (54,4)	641 (17,4)	629 (17,2)
45 bis <60 mL/min/1,73 m ²	1.062 (37,5)	1.071 (37,7)	728 (19,8)	740 (20,2)
≥60 mL/min/1,73 m ²	210 (7,4)	222 (7,8)	2.315 (62,8)	2.292 (62,5)
eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m²)				
n	2.832	2.840	3.686	3.665
MW (SD)	44,4 (12,5)	44,3 (12,6)	67,6 (21,7)	68,0 (21,7)
Median (Min; Max)	43,0 (15,8; 107,2)	43,0 (15,8; 104,2)	67,4 (17,3; 137,1)	67,8 (17,6; 131,5)
eGFR zu Baseline, n (%)				
<25 mL/min/1,73 m ²	66 (2,3)	69 (2,4)	15 (0,4)	12 (0,3)
25 bis <45 mL/min/1,73 m ²	1.476 (52,1)	1.505 (53,0)	641 (17,4)	610 (16,6)
45 bis <60 mL/min/1,73 m ²	972 (34,3)	928 (32,7)	745 (20,2)	789 (21,5)
≥60 mL/min/1,73 m ²	318 (11,2)	338 (11,9)	2.285 (62,0)	2.254 (61,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
UACR zu Baseline (mg/g)				
n	2.831	2.840	3.686	3.664
MW (SD) ^a	798,8 (2,7)	814,7 (2,7)	284,3 (3,6)	288,9 (3,5)
Median (Min; Max)	832,7 (5,6; 7.692,3)	867,0 (7,4; 8.806,2)	302,4 (1,8; 7.630,5)	315,1 (1,8; 5.642,5)
UACR zu Baseline, n (%)				
<30 mg/g	11 (0,4)	12 (0,4)	109 (3,0)	98 (2,7)
30 bis <300 mg/g	350 (12,4)	335 (11,8)	1.726 (46,8)	1.688 (46,0)
≥300 mg/g	2.470 (87,2)	2.493 (87,8)	1.851 (50,2)	1.878 (51,2)
Serumkaliumwert zu Baseline (mmol/L)				
n	2.832	2.840	3.686	3.664
MW (SD)	4,4 (0,5)	4,4 (0,5)	4,3 (0,4)	4,3 (0,4)
Median (Min; Max)	4,4 (2,6; 6,2)	4,4 (2,6; 6,9)	4,3 (2,8; 6,3)	4,3 (2,6; 6,1)
Serumkaliumwert zu Baseline, n (%)				
≤4,5 mmol/L	1.881 (66,4)	1.861 (65,5)	2.643 (71,7)	2.612 (71,2)
>4,5 mmol/L	951 (33,6)	979 (34,5)	1.043 (28,3)	1.052 (28,7)
SBP zu Baseline (mmHg)				
n	2.830	2.839	3.686	3.666
MW (SD)	138,1 (14,3)	138,0 (14,4)	135,8 (14,0)	135,7 (14,1)
Median (Min; Max)	138,3 (77,0; 197,0)	138,3 (82,3; 195,3)	135,7 (82,7; 208,0)	136,0 (85,7; 200,0)
SBP zu Baseline, n (%)				
<130 mmHg	788 (27,8)	778 (27,4)	1.187 (32,2)	1.197 (32,7)
130 bis <160 mmHg	1.900 (67,1)	1.922 (67,7)	2.392 (64,9)	2.355 (64,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
≥160 mmHg	142 (5,0)	139 (4,9)	107 (2,9)	114 (3,1)
Dauer des Bestehens des T2DM (Jahre)				
n	2.827	2.836	3.682	3.663
MW (SD)	16,6 (8,8)	16,6 (8,8)	14,5 (8,6)	14,4 (8,4)
Median (Min; Max)	16,1 (0,2; 53,2)	16,2 (0,2; 62,1)	13,2 (0,0; 61,3)	13,9 (0,1; 54,1)
HbA1c zu Baseline (%)				
n	2.826	2.837	3.681	3.660
MW (SD)	7,7 (1,3)	7,7 (1,4)	7,7 (1,4)	7,7 (1,4)
Median (Min; Max)	7,5 (4,3; 12,5)	7,5 (3,8; 12,9)	7,5 (4,4; 14,5)	7,5 (4,5; 12,6)
a: Geometrischer MW mit geometrischer SD Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-97 (Anhang): Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
Behandlungsstatus, n (%)				
Behandlung begonnen	2.827 (99,8)	2.831 (99,6)	3.683 (99,9) ^a	3.658 (99,8)
Behandlung abgebrochen	822 (29,0)	801 (28,2)	1.009 (27,4)	1.014 (27,7)
Tod	130 (4,6)	157 (5,5)	214 (5,8)	251 (6,8)
Einverständnis zurückgezogen	157 (5,5)	169 (5,9)	244 (6,6)	214 (5,8)
Lost to Follow-up	5 (0,2)	4 (0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Schwangerschaft	0	1 (<0,1)	0	0
Non-Compliance mit der Studienmedikation	18 (0,6)	7 (0,2)	12 (0,3)	12 (0,3)
Entscheidung des Prüfarztes	148 (5,2)	109 (3,8)	143 (3,9)	123 (3,4)
Schwangerschaftswunsch	1 (<0,1)	0	0	4 (0,1)
Logistische Schwierigkeiten	32 (1,1)	32 (1,1)	42 (1,1)	59 (1,6)
Therapieumstellung	3 (0,1)	3 (0,1)	7 (0,2)	7 (0,2)
Schließung des Studienzentrums durch Gesundheitsbehörde	0	0	10 (0,3)	10 (0,3)
Protokollgesteuerter Entscheidungspunkt	5 (0,2)	3 (0,1)	0	0
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	1 (<0,1)	3 (0,1)	0	2 (<0,1)
Entscheidung des Sponsors	6 (0,2)	2 (<0,1)	3 (<0,1)	3 (<0,1)
Protokollverletzung	7 (0,2)	14 (0,5)	14 (0,4)	16 (0,4)
UE	309 (10,9)	294 (10,3)	275 (7,5)	272 (7,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
UE, das nicht mit der klinischen Progression der Krankheit verbunden ist	0	2 (<0,1)	0	0
UE, das mit der klinischen Progression der Krankheit verbunden ist	0	1 (<0,1)	0	0
Logistische Gründe	0	0	1 (<0,1)	0
Patientenentscheidung	0	0	6 (0,2)	5 (0,1)
Gründe im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie	0	0	37 (1,0)	35 (1,0)
Behandlung mit Studienende abgeschlossen	2.011 (71,0)	2.040 (71,8)	2.677 (72,6)	2.652 (72,3)
Studienstatus, n (%)				
Studie abgebrochen	9 (0,3)	9 (0,3)	5 (0,1)	13 (0,4)
Einverständnis zurückgezogen	4 (0,1)	6 (0,2)	1 (<0,1)	7 (0,2)
Lost to Follow-up	5 (0,2)	3 (0,1)	4 (0,1)	6 (0,2)
Studie abgeschlossen ^b	2.824 (99,7)	2.832 (99,7)	3.681 (99,9)	3.653 (99,6)
a: Ein Patient wurde in den Kontrollarm randomisiert, aber mit Finerenon + SoC behandelt.				
b: Die Studie gilt als abgeschlossen, sofern nach Benachrichtigung über das Studienende ein weiterer Kontakt (Visite vor Ort, telefonischer Kontakt, Information aus öffentlichen Aufzeichnungen) stattgefunden hat oder der Patient verstorben war.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-98 (Anhang): Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
Behandlungsdauer^a (Monate)				
N	2.827	2.831	3.683	3.658
MW (SD)	26,9 (12,4)	27,3 (12,2)	35,2 (14,9)	35,4 (14,6)
Median (Min; Max)	27,1 (0,03; 51,5)	27,2 (0,1; 51,5)	35,9 (0,03; 61,0)	35,9 (0,03; 61,4)
Beobachtungsdauer^b (Monate)				
N	2.833	2.841	3.686	3.666
MW (SD)	31,9 (9,9)	31,8 (10,0)	40,2 (11,7)	40,1 (11,9)
Median (Min; Max)	31,7 (0,03; 51,5)	31,7 (0,03; 51,5)	41,4 (0,85; 61,0)	41,0 (0,03; 61,6)
a: Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung.				
b: Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zur EoS-Visite oder dem letzten Kontakt, falls keine EoS-Visite stattgefunden hat.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-99 (Anhang): Standardtherapie der antidiabetischen und nicht-antidiabetischen Erkrankungen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
Antidiabetische Behandlungen, n (%)				
Insulin und Analoga	1.843 (65,1)	1.794 (63,1)	2.023 (54,9)	1.970 (53,7)
DDP-4-Inhibitoren	764 (27,0)	758 (26,7)	896 (24,3)	860 (23,5)
GLP-1-RA	189 (6,7)	205 (7,2)	308 (8,4)	242 (6,6)
SGLT2-Inhibitoren	124 (4,4)	135 (4,8)	314 (8,5)	304 (8,3)
Biguanide	1.251 (44,2)	1.239 (43,6)	2.561 (69,5)	2.506 (68,4)
Sulfonylharnstoffe	654 (23,1)	673 (23,7)	1.037 (28,1)	1.025 (28,0)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	163 (5,8)	161 (5,7)	160 (4,3)	172 (4,7)
Meglitinide	168 (5,9)	155 (5,5)	105 (2,8)	103 (2,8)
Thiazolidinedione	124 (4,4)	105 (3,7)	144 (3,9)	144 (3,9)
Nicht-antidiabetische Behandlungen, n (%)				
ARB	1.879 (66,3)	1.846 (65,0)	2.108 (57,2)	2.104 (57,4)
ACEi	950 (33,5)	992 (34,9)	1.576 (42,8)	1.561 (42,6)
Beta-Blocker	1.462 (51,6)	1.506 (53,0)	1.774 (48,1)	1.762 (48,1)
Diuretika	1.577 (55,7)	1.637 (57,6)	1.748 (47,4)	1.748 (47,7)
Statine	2.105 (74,3)	2.110 (74,3)	2.552 (69,2)	2.632 (71,8)
Kaliumsupplementierende Wirkstoffe	85 (3,0)	85 (3,0)	111 (3,0)	104 (2,8)
Kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)	70 (2,5)	66 (2,3)	24 (0,7)	22 (0,6)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-100 (Anhang): Neu begonnene antidiabetische und nicht-antidiabetische Begleitbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
Neu begonnene antidiabetische Begleitbehandlungen, n (%)				
Patienten mit mindestens einer neuen Begleitbehandlungen	1.792 (63,3)	1.841 (64,8)	2.259 (61,3)	2.302 (62,8)
Insulin und Analoga	1.335 (47,1)	1.384 (48,7)	1.527 (41,4)	1.509 (41,2)
DPP-4-Inhibitoren	472 (16,7)	474 (16,7)	603 (16,4)	570 (15,5)
GLP-1-RA	260 (9,2)	264 (9,3)	419 (11,4)	413 (11,3)
SGLT2-Inhibitoren	186 (6,6)	216 (7,6)	580 (15,7)	578 (15,8)
Biguanide	516 (18,2)	495 (17,4)	969 (26,3)	944 (25,8)
Sulfonylharnstoffe	301 (10,6)	334 (11,8)	479 (13,0)	480 (13,1)
Alpha-Glucosidase-Hemmer	119 (4,2)	116 (4,1)	137 (3,7)	123 (3,4)
Meglitinide	128 (4,5)	143 (5,0)	100 (2,7)	95 (2,6)
Thiazolidinedione	80 (2,8)	82 (2,9)	118 (3,2)	115 (3,1)
Neu begonnene nicht-antidiabetische Begleitbehandlungen, n (%)				
Patienten mit mindestens einer neuen Begleitbehandlungen	2.314 (81,7)	2.343 (82,5)	2.796 (75,9)	2.834 (77,3)
ACEi	428 (15,1)	430 (15,1)	531 (14,4)	567 (15,5)
ARB	747 (26,4)	822 (28,9)	850 (23,1)	889 (24,2)
RAAS-Inhibitoren	1.084 (38,3)	1.120 (39,4)	1.257 (34,1)	1.312 (35,8)
Beta-Blocker	767 (27,1)	855 (30,1)	895 (24,3)	920 (25,1)
Diuretika	1.213 (42,8)	1.288 (45,3)	1.243 (33,7)	1.325 (36,1)
Schleifendiuretika	921 (32,5)	989 (34,8)	783 (21,2)	866 (23,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
Thiaziddiuretika	296 (10,4)	324 (11,4)	363 (9,8)	423 (11,5)
Kaliumsupplementierende Wirkstoffe	190 (6,7)	246 (8,7)	245 (6,6)	298 (8,1)
Kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)	307 (10,8)	184 (6,5)	167 (4,5)	101 (2,8)
Alpha-Blocker	807 (28,5)	881 (31,0)	895 (24,3)	926 (25,3)
Kalziumkanalblocker	999 (35,3)	1.178 (41,5)	1.015 (27,5)	1.132 (30,9)
Zentral wirkende Antihypertensiva	197 (7,0)	254 (8,9)	159 (4,3)	187 (5,1)
Starke CYP3A4-Inhibitoren	163 (5,8)	150 (5,3)	186 (5,0)	186 (5,1)
Moderate CYP3A4-Inhibitoren	360 (12,7)	373 (13,1)	497 (13,5)	497 (13,6)
Schwache CYP3A4-Inhibitoren	1.144 (40,4)	1.210 (42,6)	1.339 (36,3)	1.355 (37,0)
Nicht klassifizierte CYP3A4-Inhibitoren	129 (4,6)	136 (4,8)	166 (4,5)	171 (4,7)
Starke CYP3A4-Induktoren	33 (1,2)	34 (1,2)	48 (1,3)	50 (1,4)
Moderate CYP3A4-Induktoren	178 (6,3)	209 (7,4)	269 (7,3)	275 (7,5)
Schwache CYP3A4-Induktoren	192 (6,8)	206 (7,3)	245 (6,6)	240 (6,5)
Nicht klassifizierte CYP3A4-Induktoren	130 (4,6)	122 (4,3)	146 (4,0)	138 (3,8)
Orale Antikoagulanzen	218 (7,7)	223 (7,8)	324 (8,8)	322 (8,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=2.833	Placebo + SoC N=2.841	Finerenon + SoC N=3.686	Placebo + SoC N=3.666
Acetylsalicylsäure und deren Salze	448 (15,8)	482 (17,0)	572 (15,5)	582 (15,9)
Statine	833 (29,4)	862 (30,3)	1.058 (28,7)	1.010 (27,6)
Erythropoetinstimulierende Wirkstoffe	177 (6,2)	210 (7,4)	58 (1,6)	53 (1,4)
NSAIDS (ohne Acetylsalicylsäure)	719 (25,4)	759 (26,7)	1.125 (30,5)	1.106 (30,2)
ARNI	8 (0,3)	13 (0,5)	7 (0,2)	6 (0,2)
Kaliumsparende Diuretika	141 (5,0)	172 (6,1)	199 (5,4)	225 (6,1)
Thrombozytenaggregationshemmer (außer Heparin)	670 (23,6)	693 (24,4)	858 (23,3)	846 (23,1)
Trimethoprim und Derivate	75 (2,6)	85 (3,0)	114 (3,1)	108 (2,9)
<p>Manche Arzneimittel können in mehrere Kategorien eingruppiert werden, sodass ggf. für einen Patienten dasselbe Arzneimittel in mehreren Kategorien gezählt wird.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

Anhang 4-H2: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte

Anhang 4-H2.1: Endpunkte

Anhang 4-H2.1.1: Gesamtmortalität

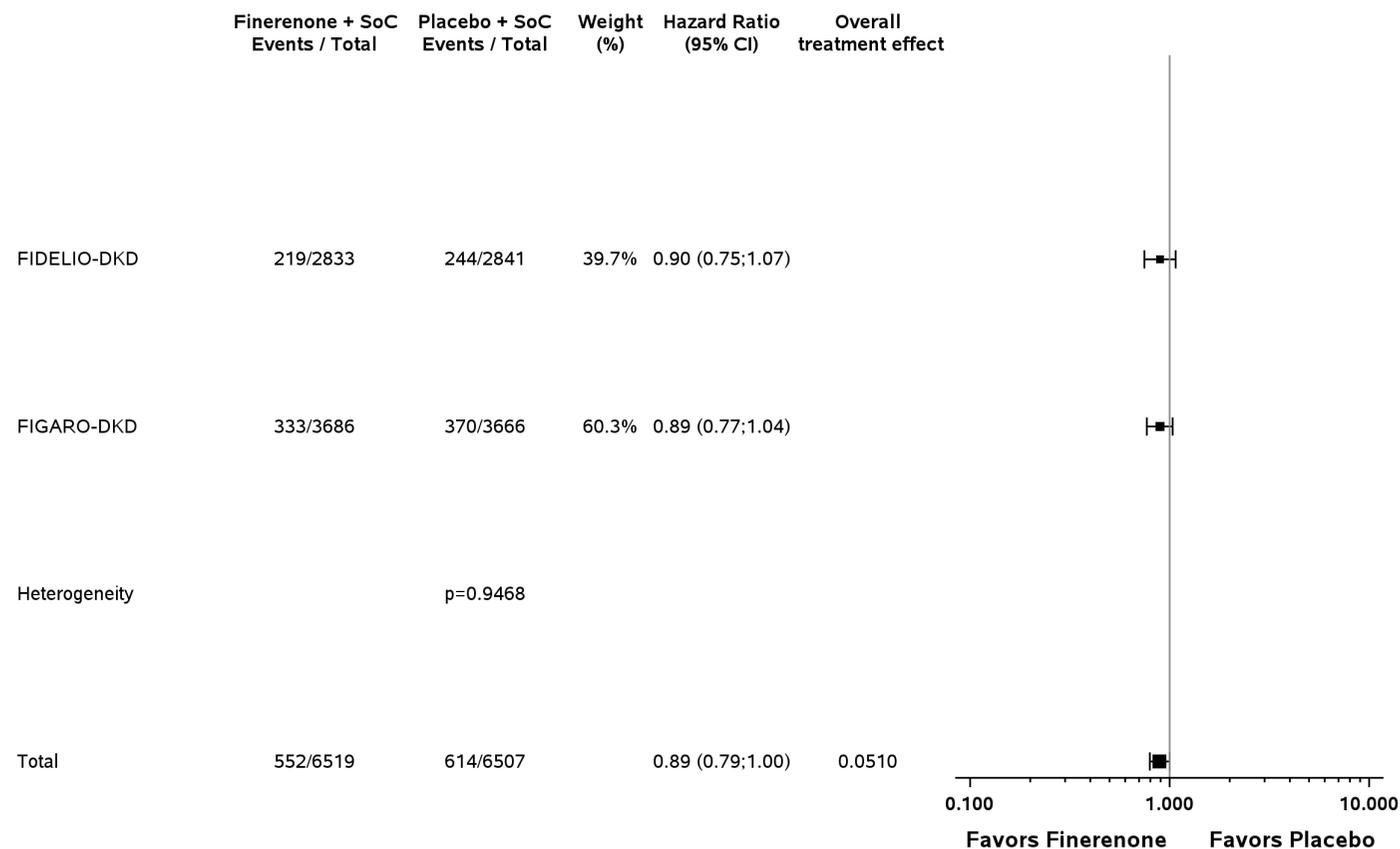
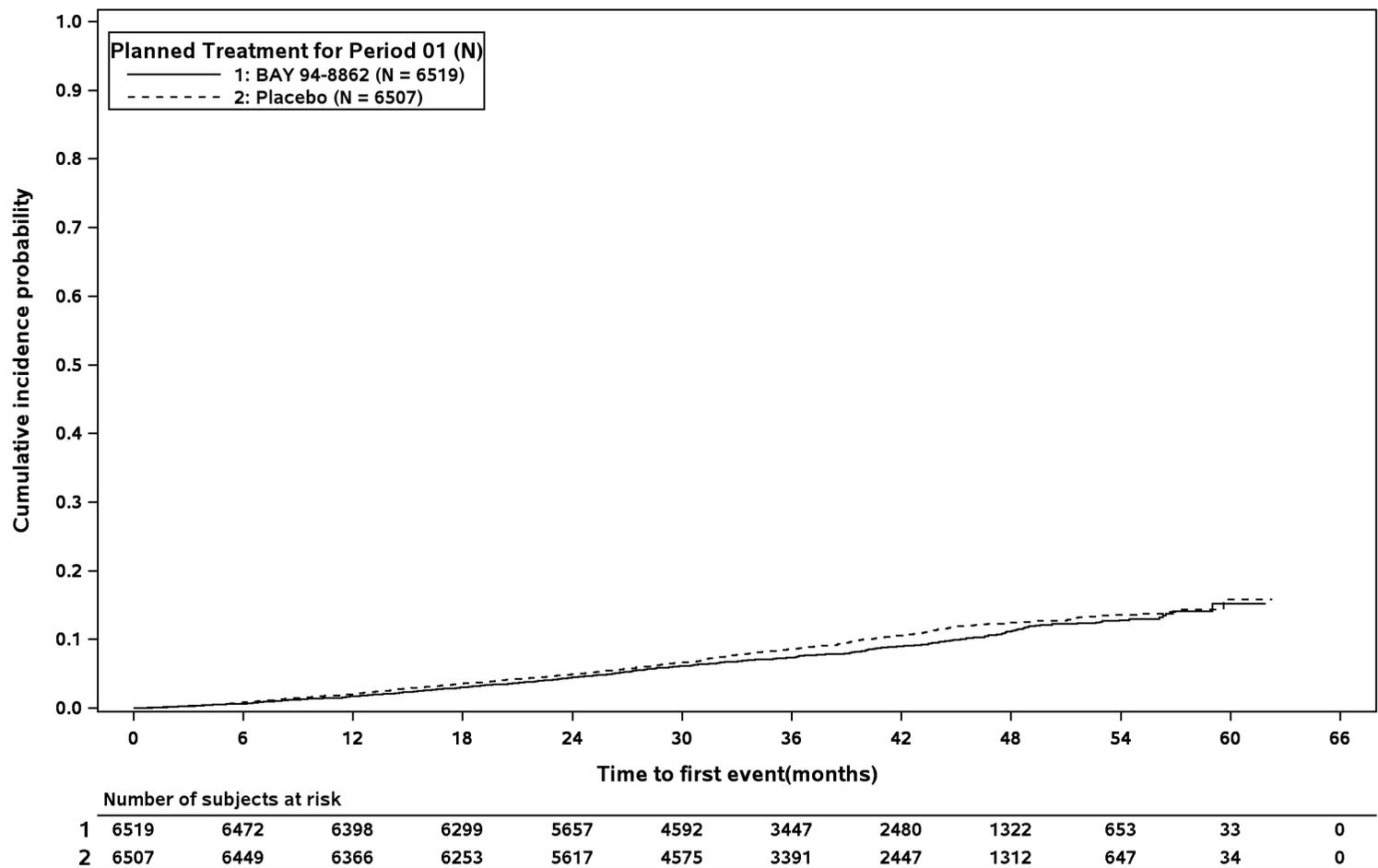


Abbildung 292 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 293 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-H2.1.2: Renal bedingte Morbidität

Anhang 4-H2.1.2.1: Kombiniertes Nierenendpunkt

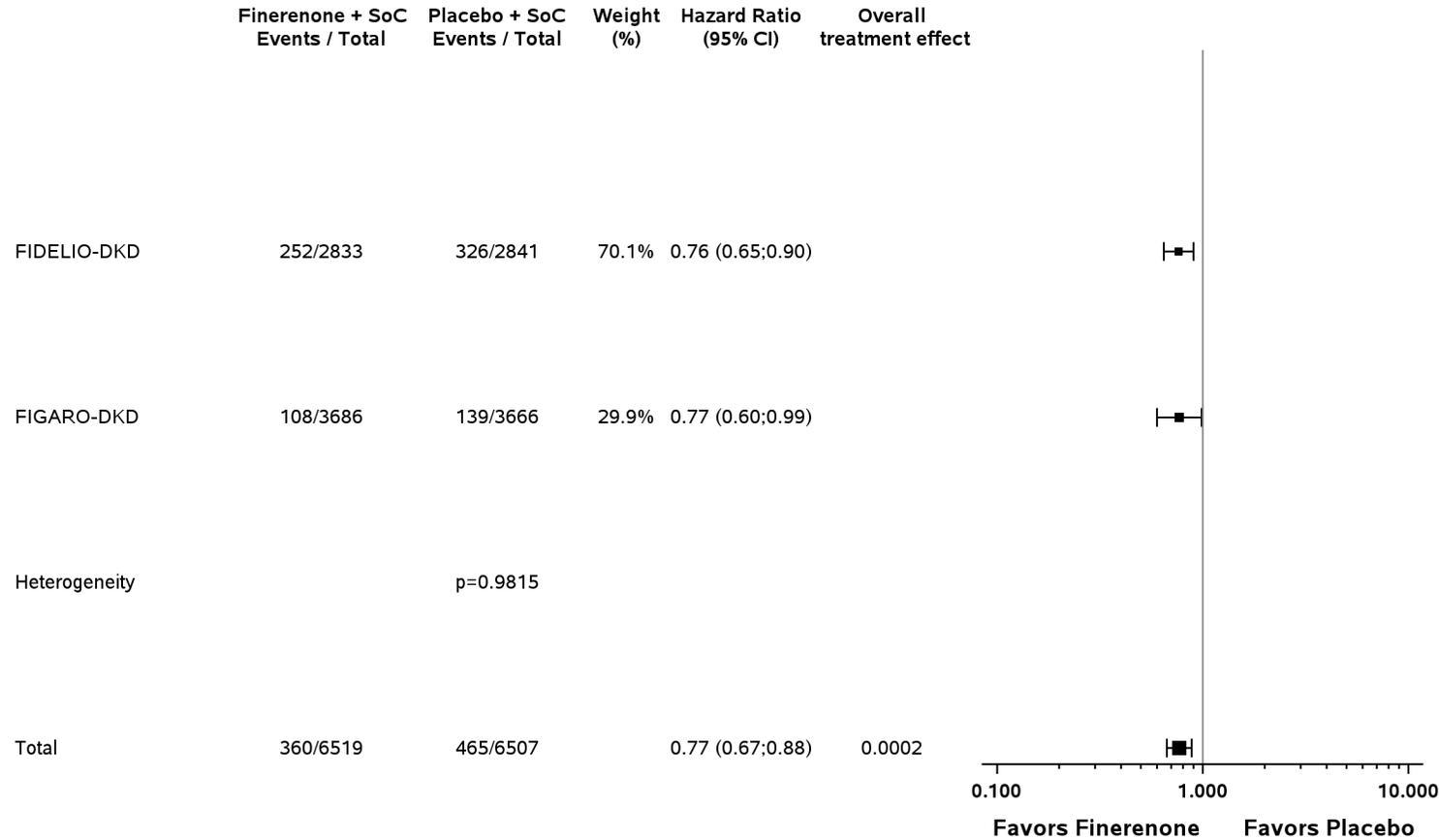


Abbildung 294 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

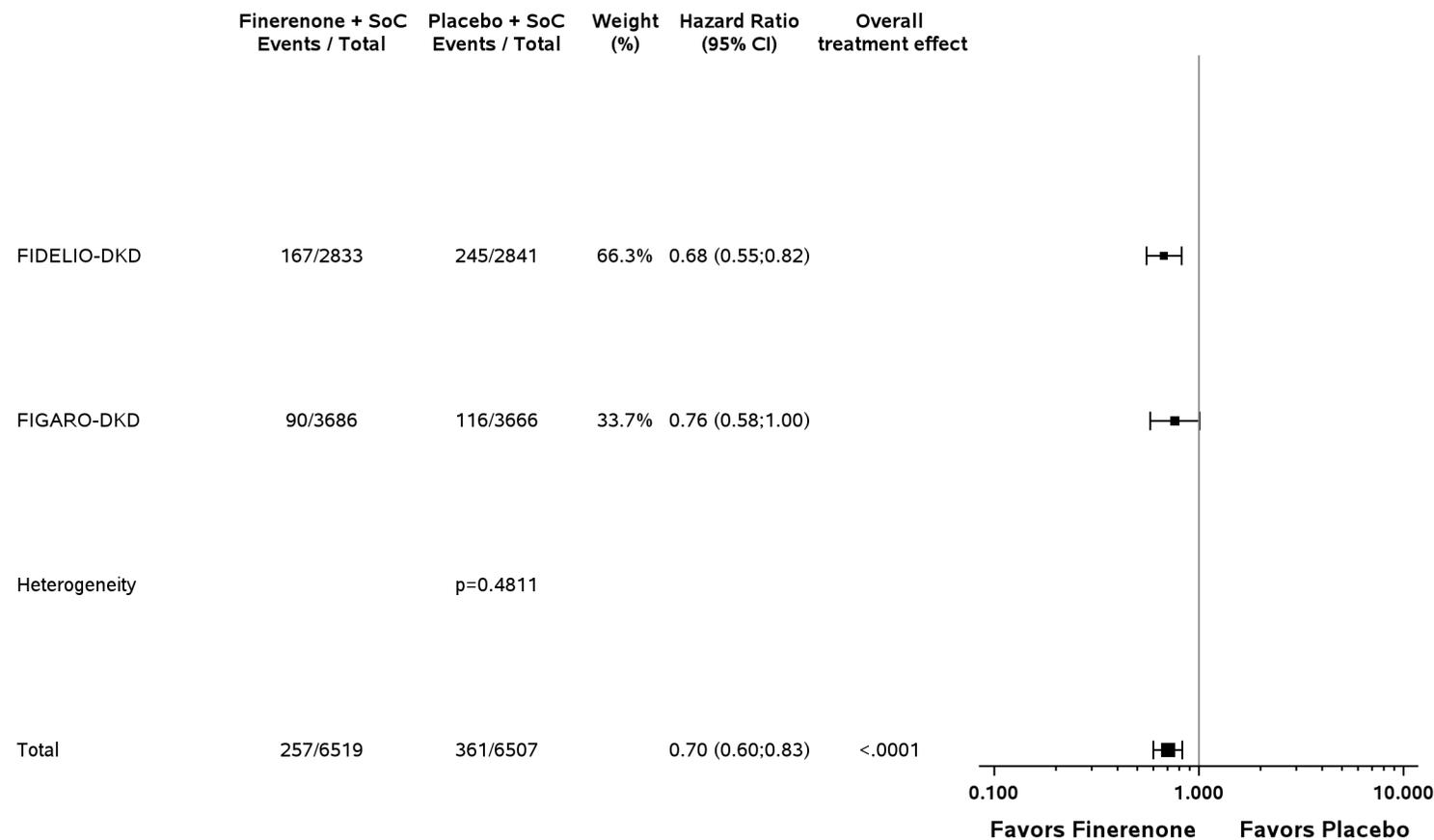
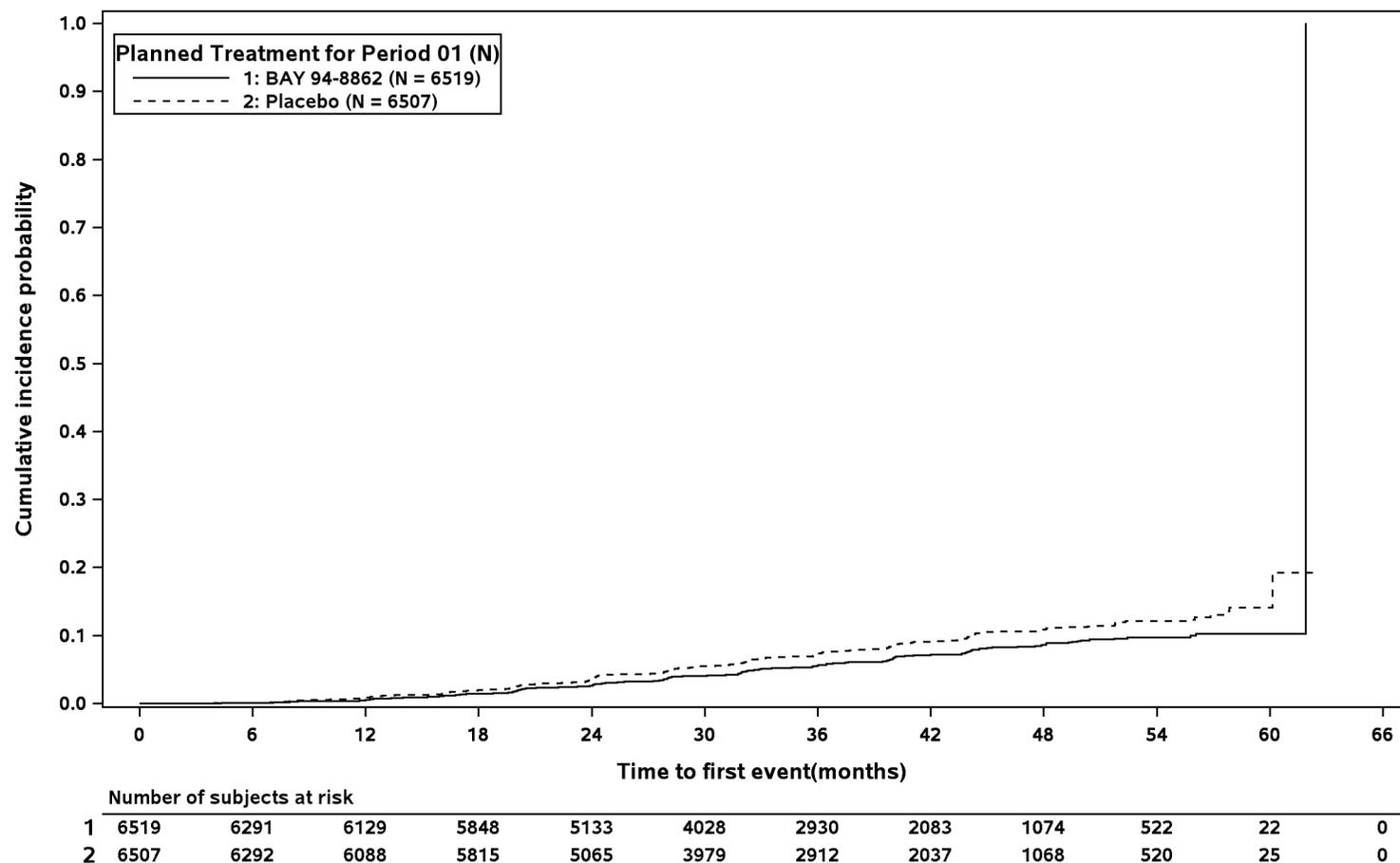


Abbildung 295 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

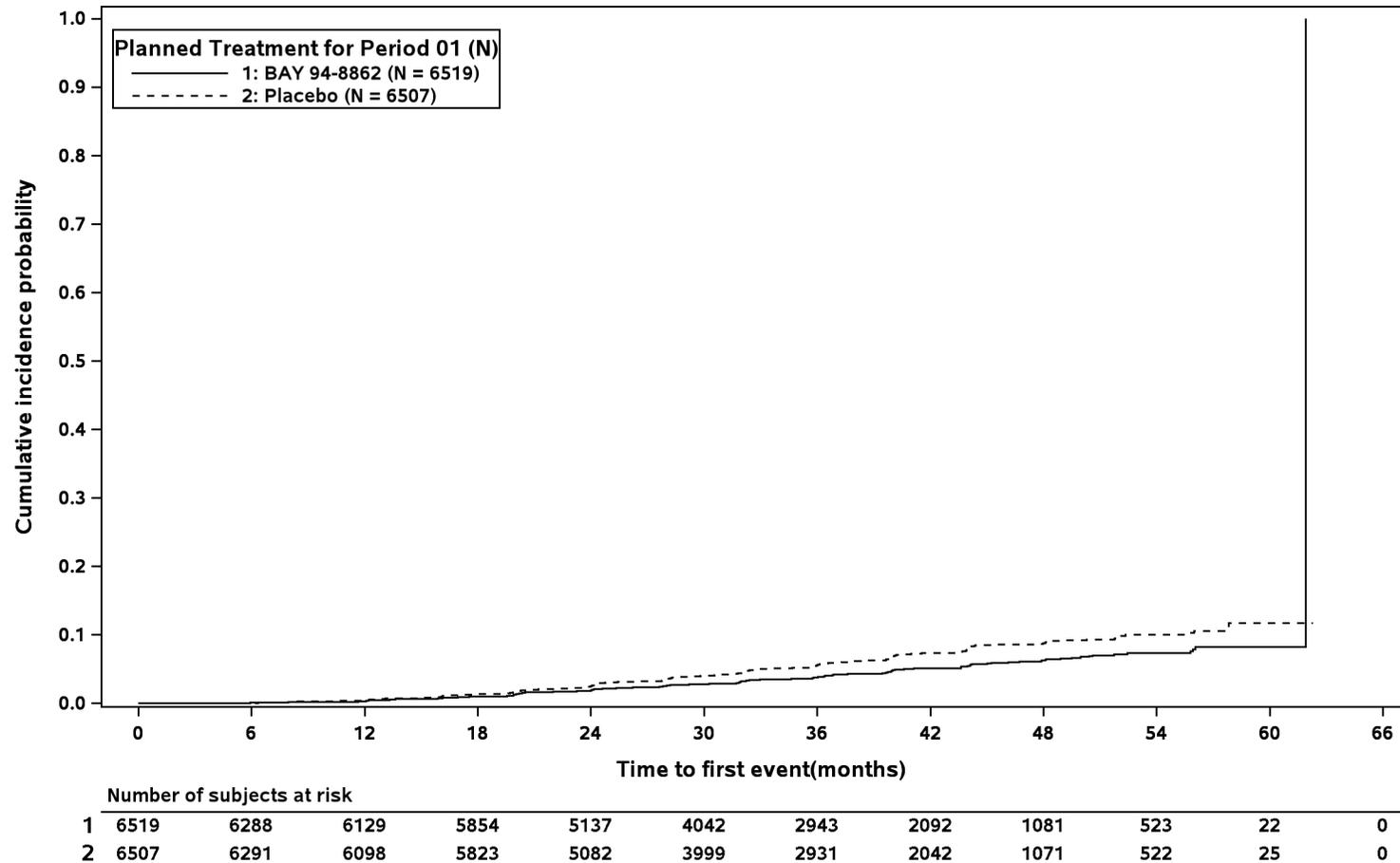


At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 296 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 297 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

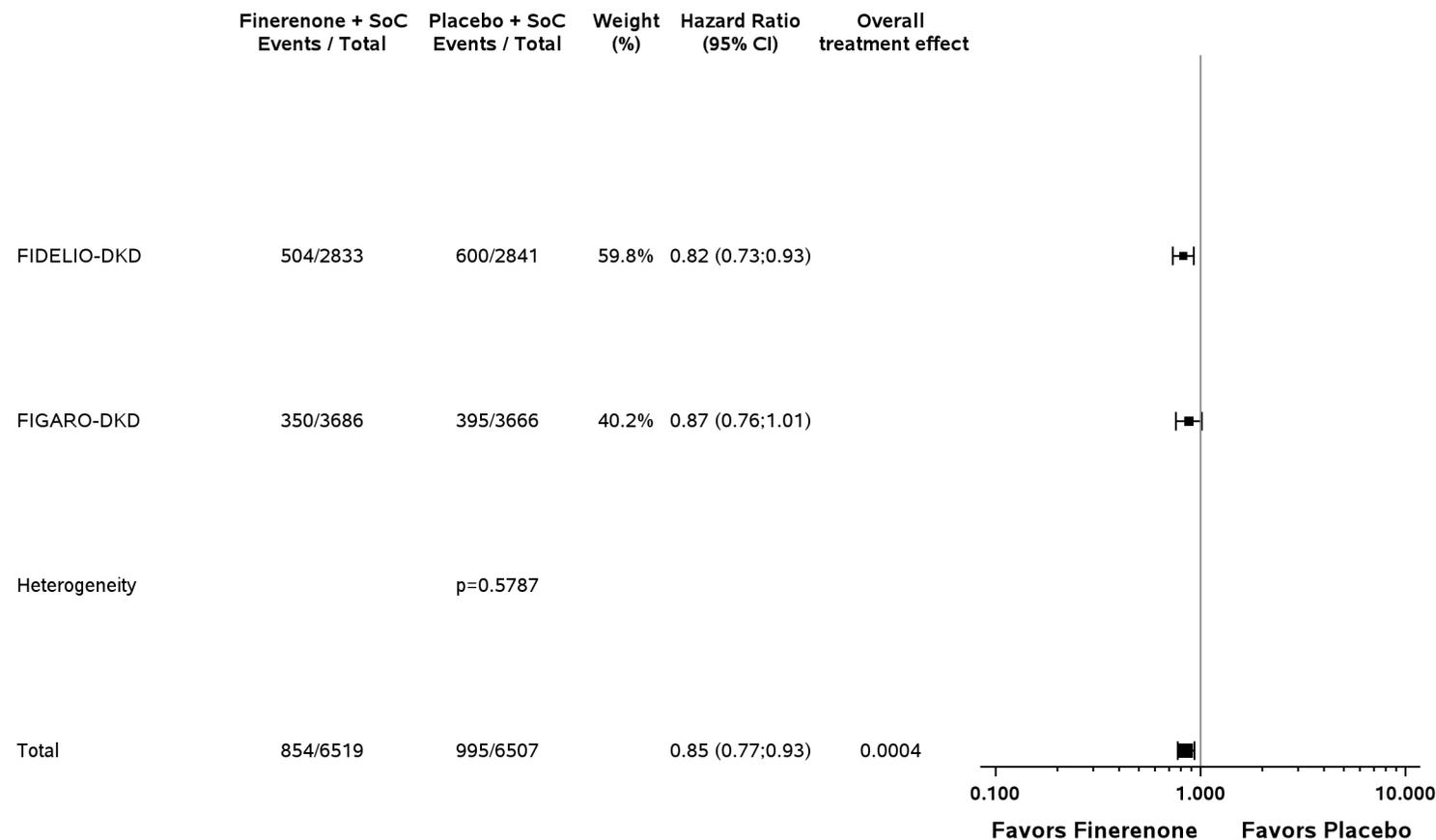
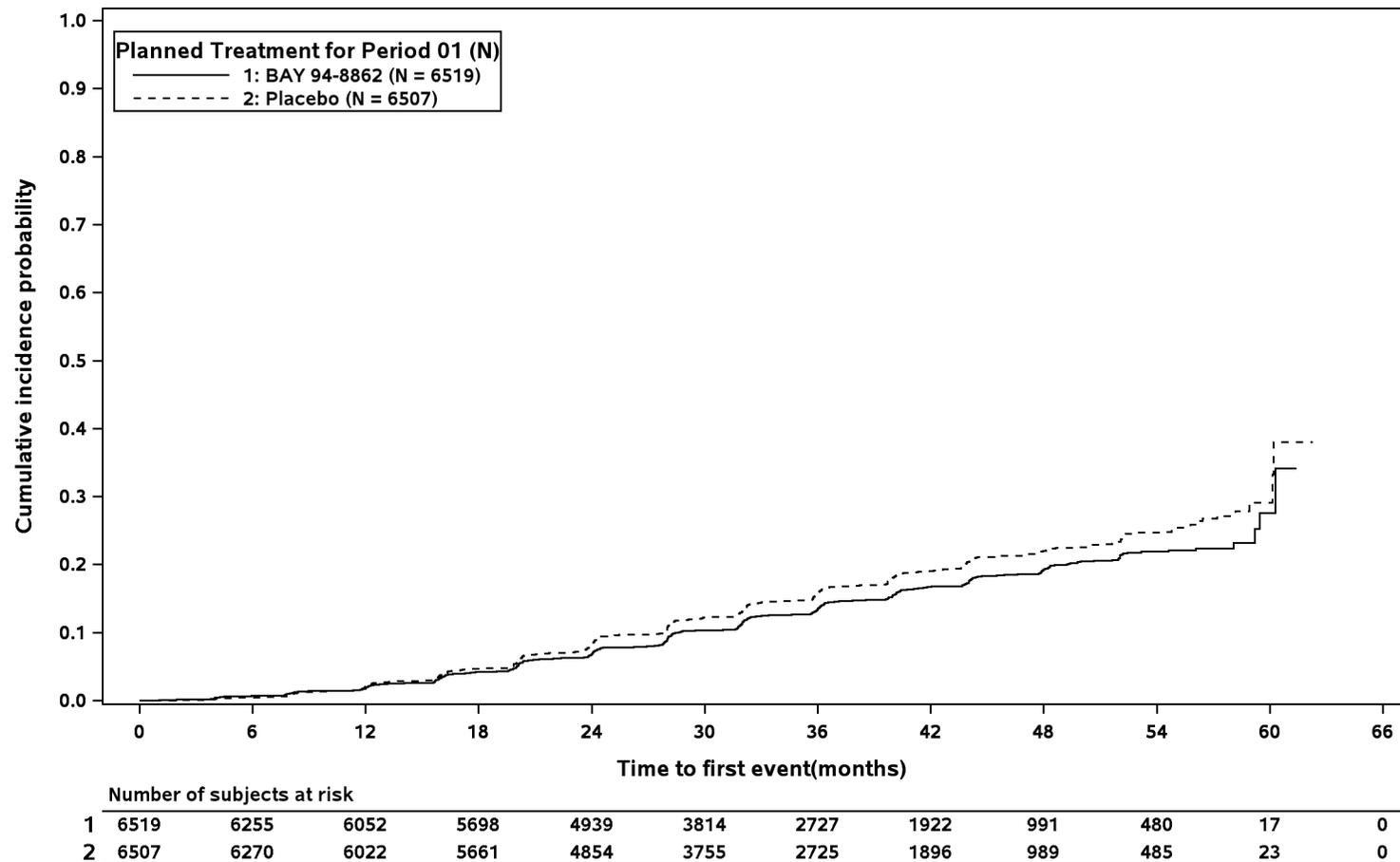


Abbildung 298 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 299 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

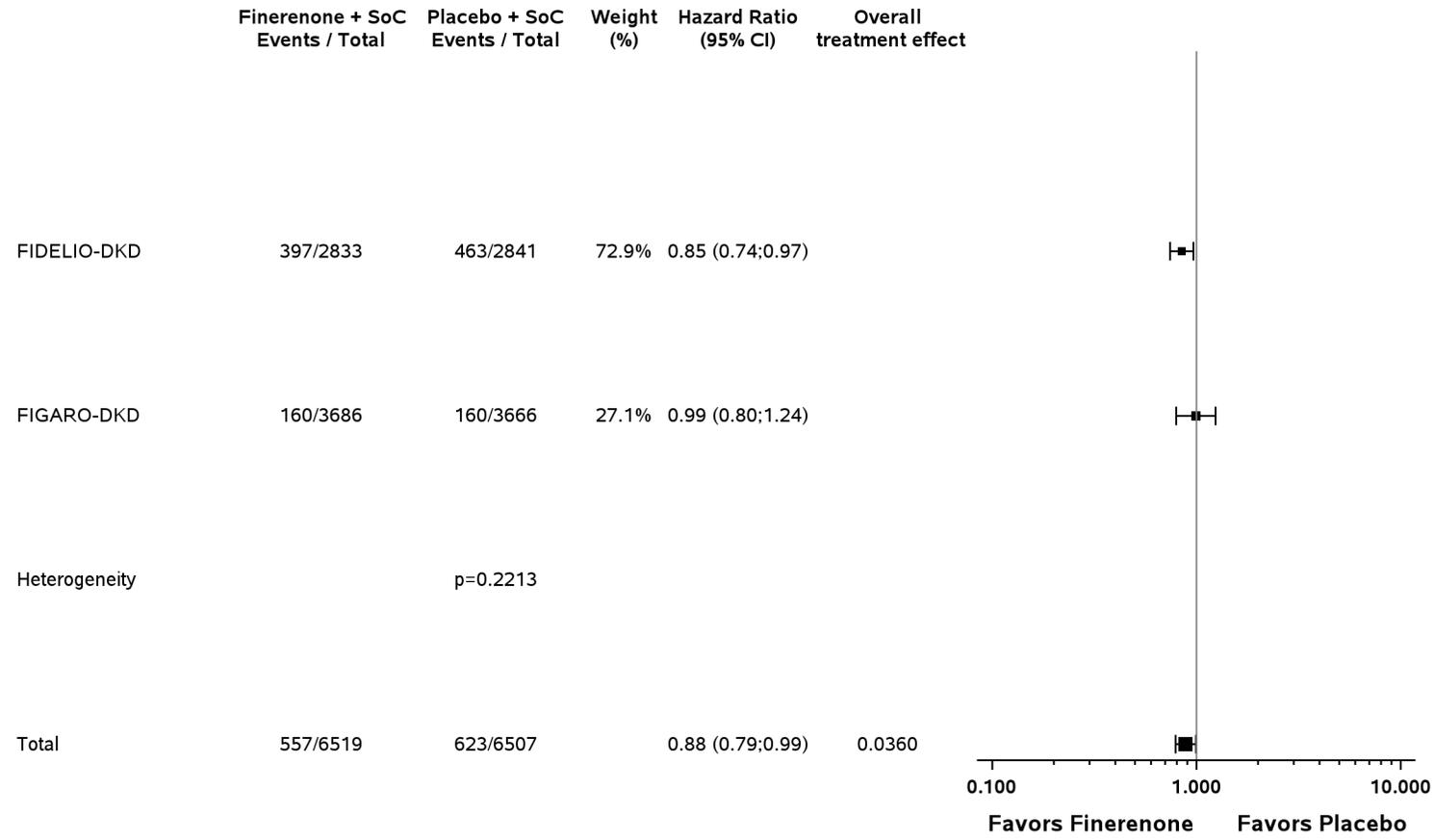
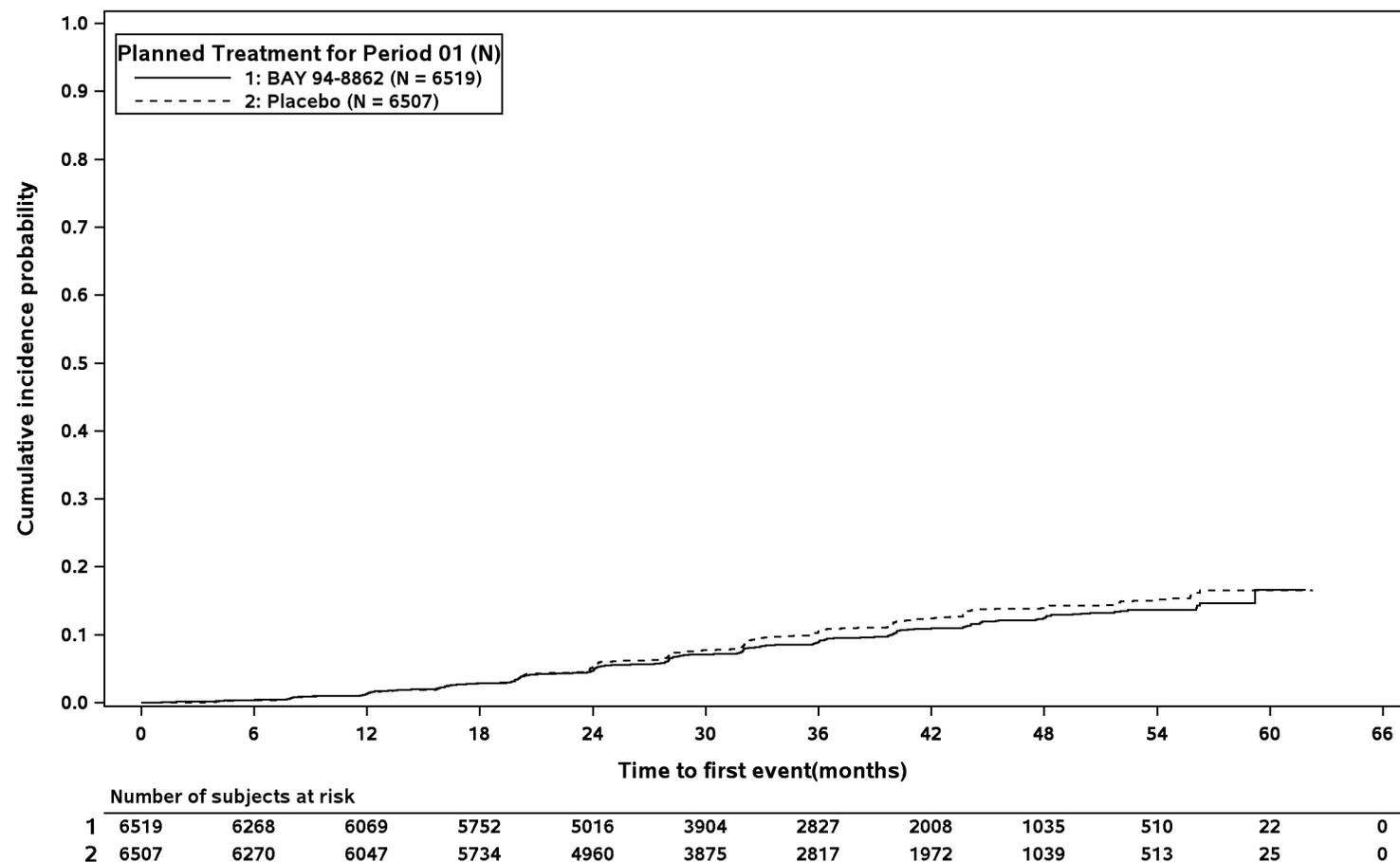


Abbildung 300 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 301 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.1.2.2: Beginn von Nierenversagen

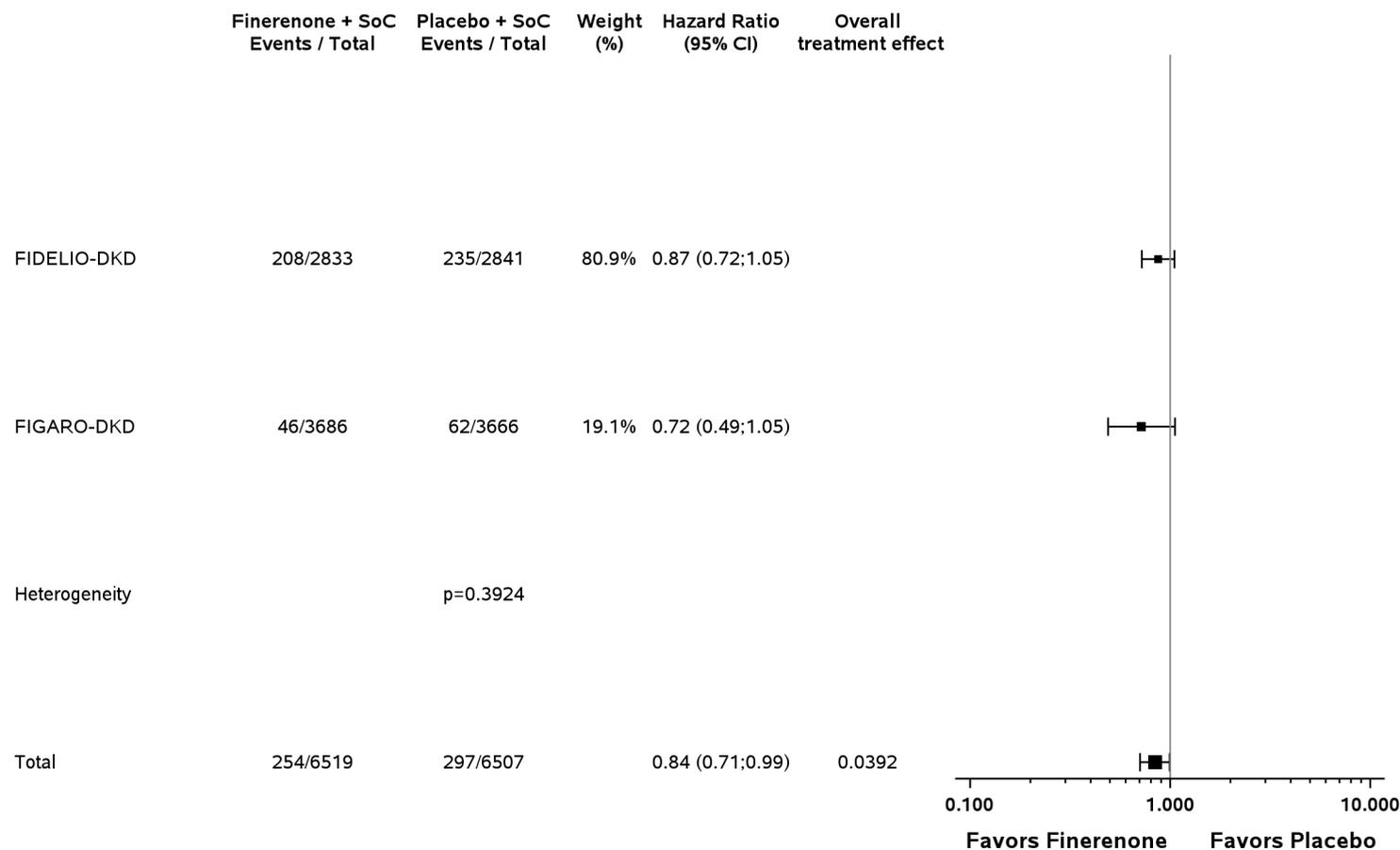


Abbildung 302 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

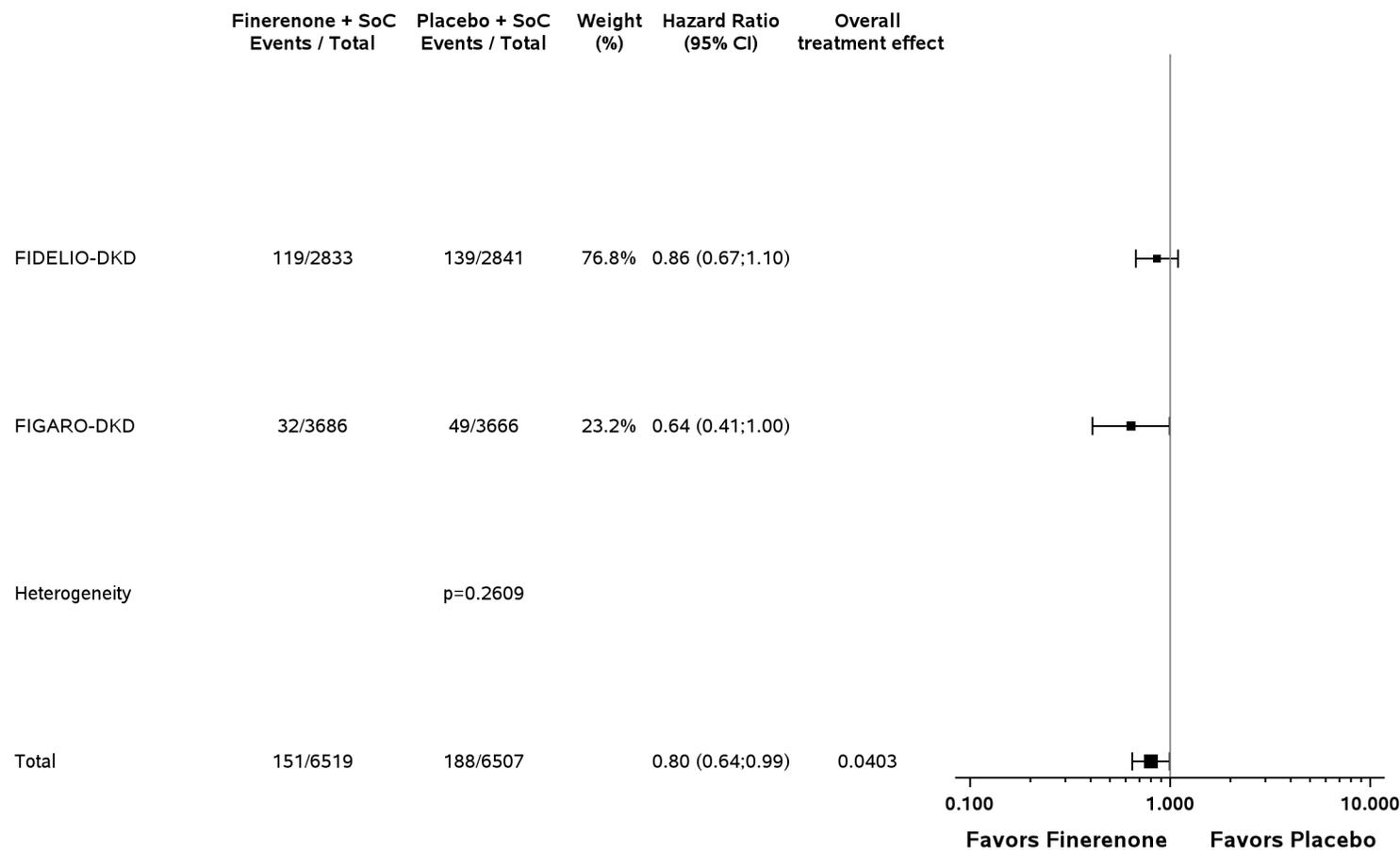


Abbildung 303 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

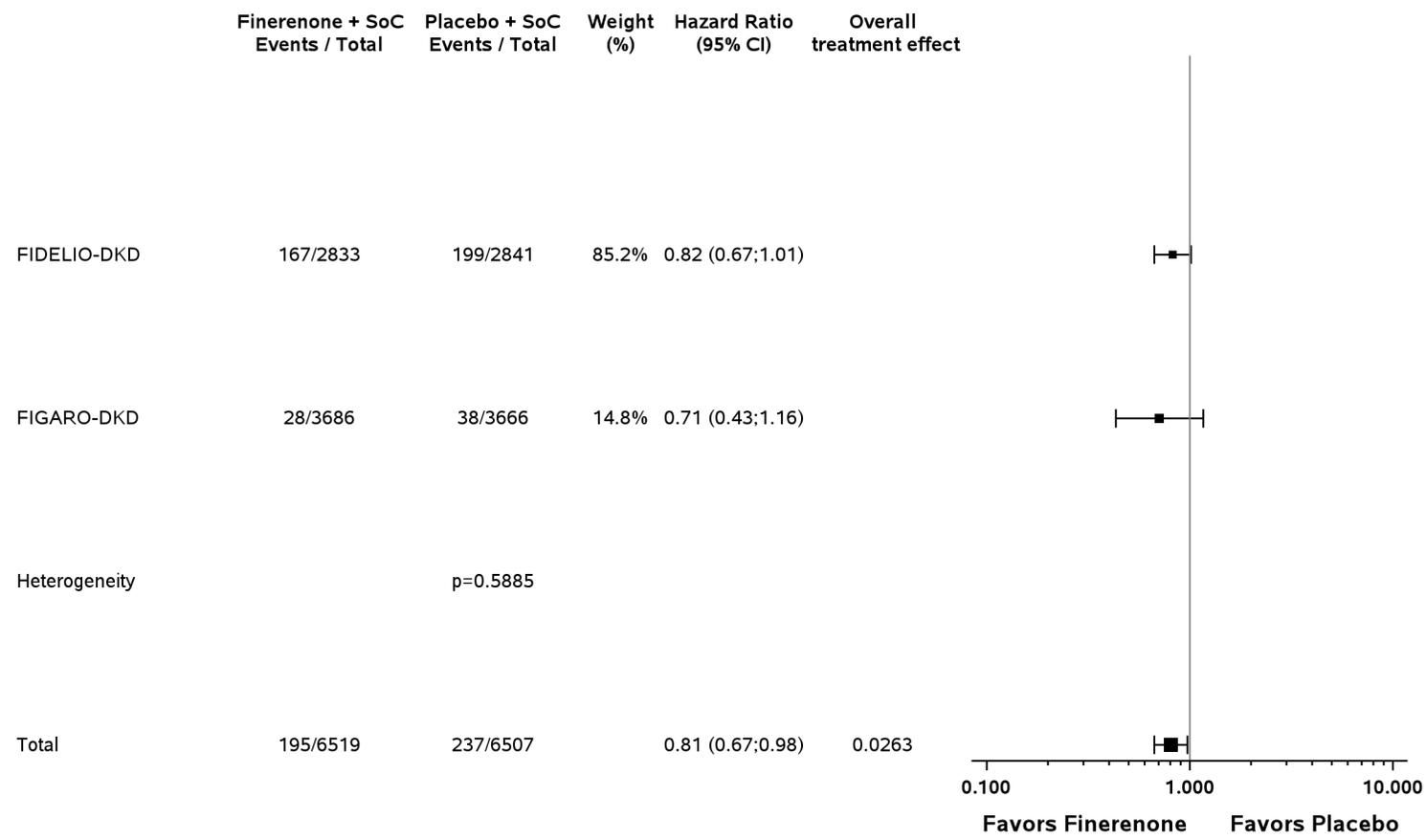
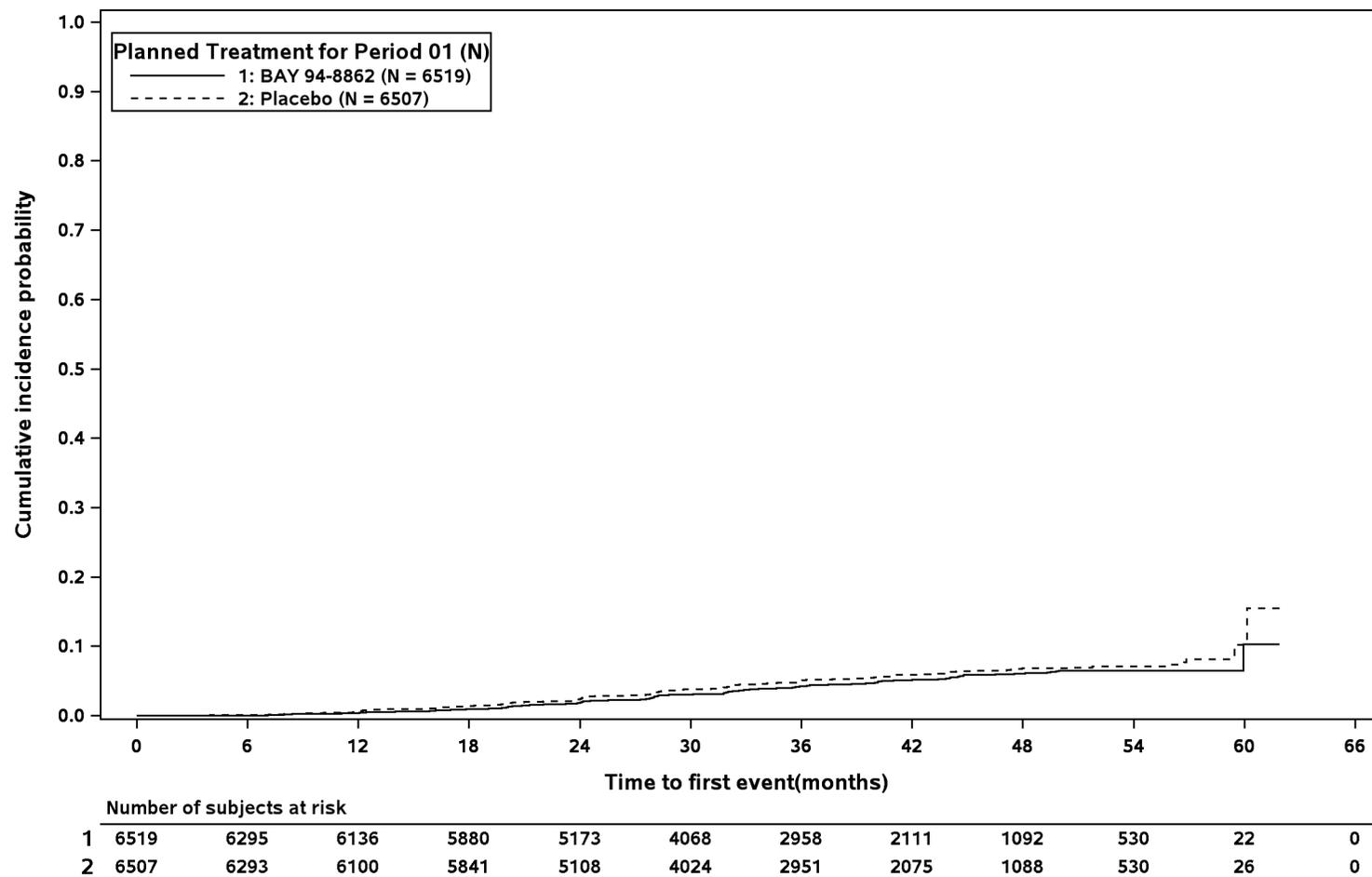


Abbildung 304 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 ml/min/1,73 m² (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

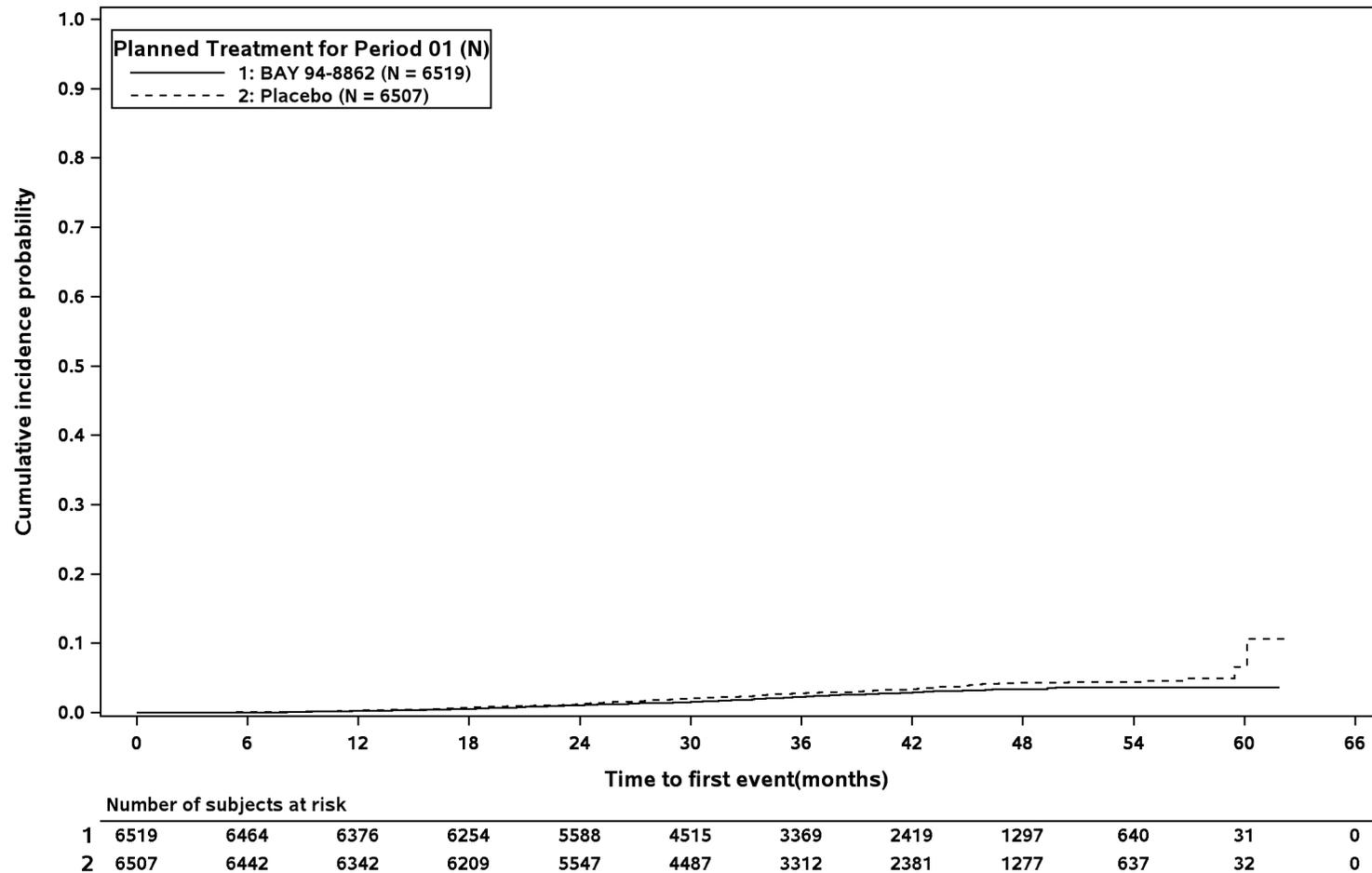


At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 305 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

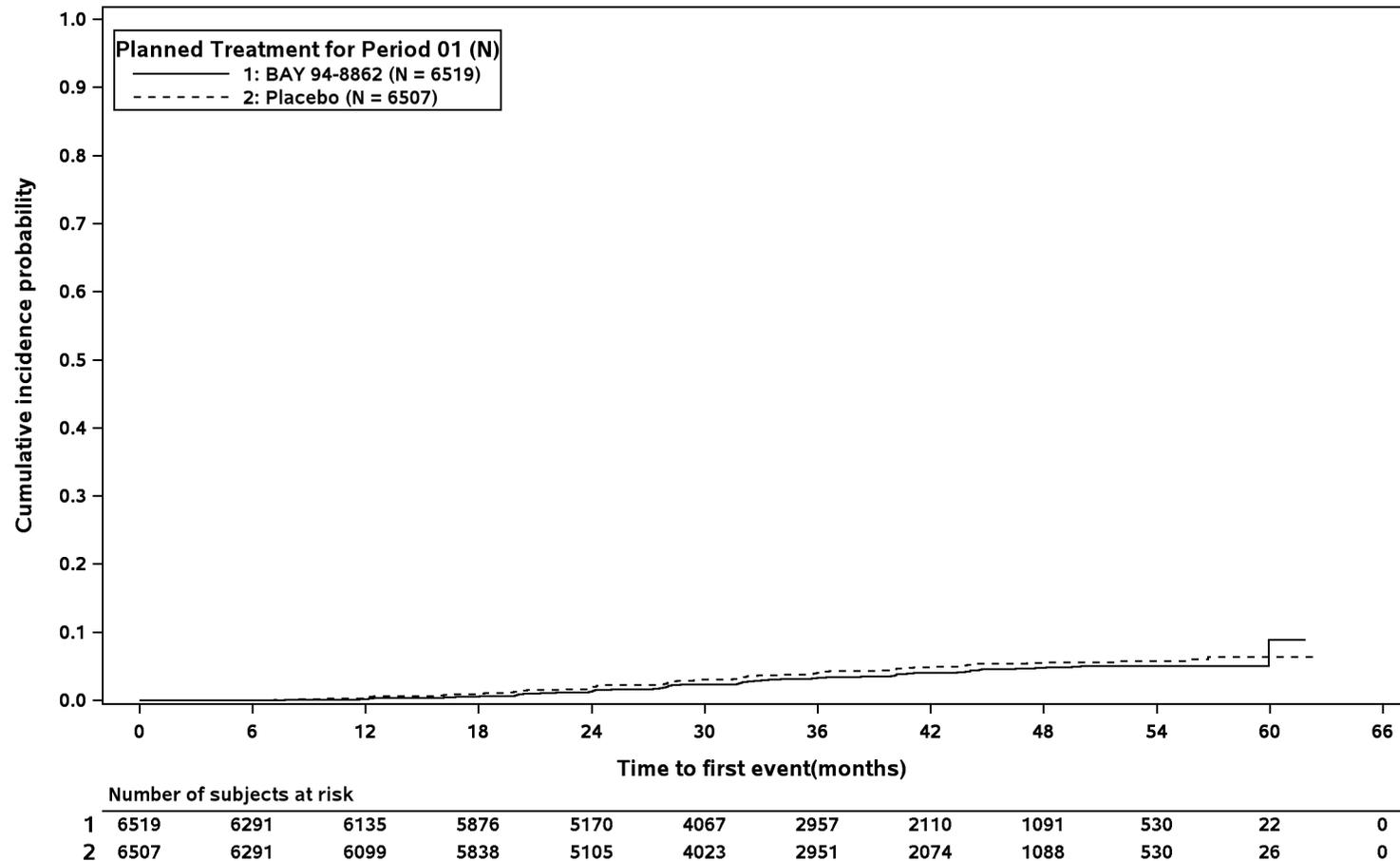
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 306 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 307 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 ml/min/1,73 m² (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-H2.1.3: Kardiovaskulär bedingte Morbidität

Anhang 4-H2.1.3.1: Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt

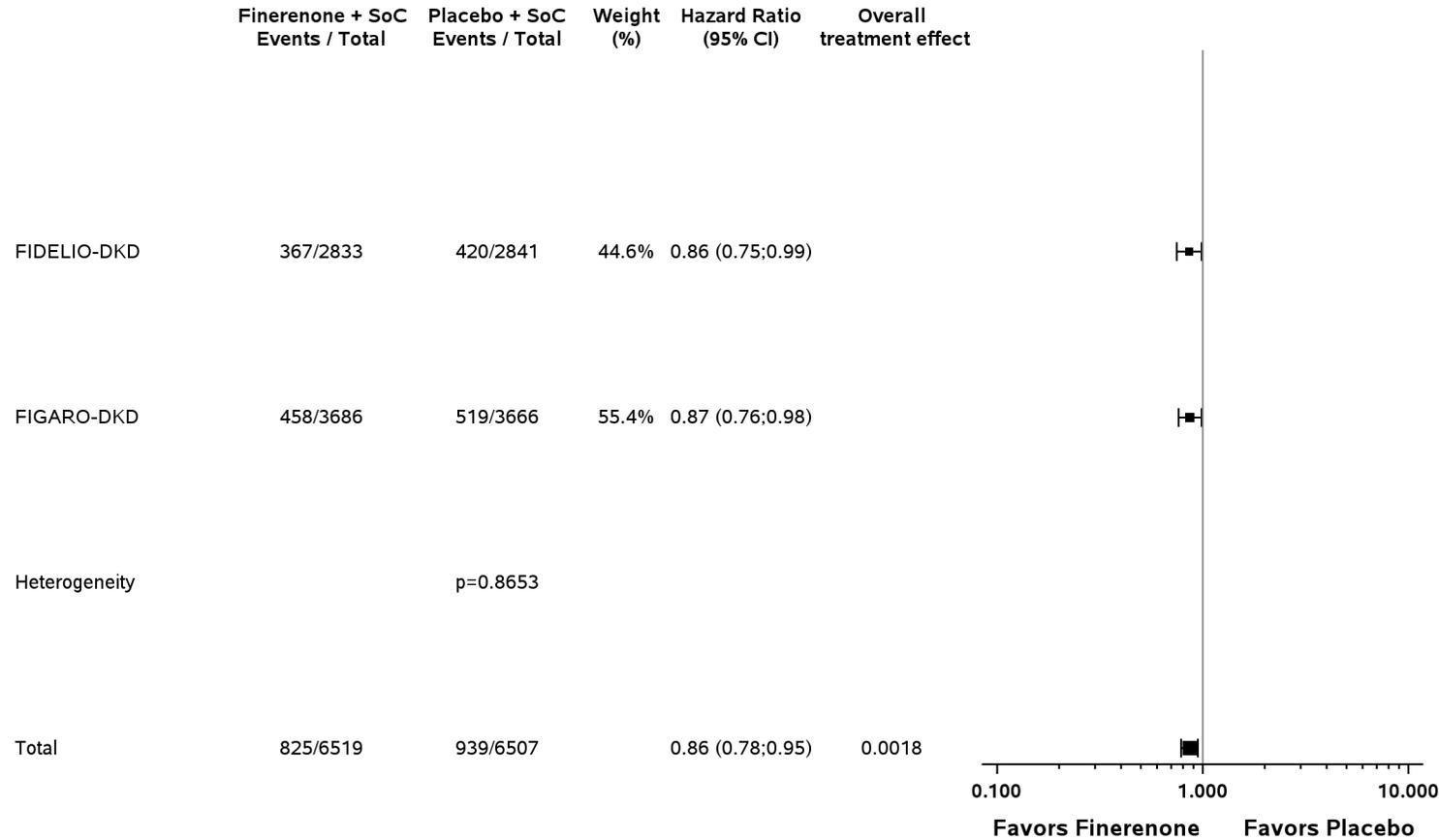


Abbildung 308 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

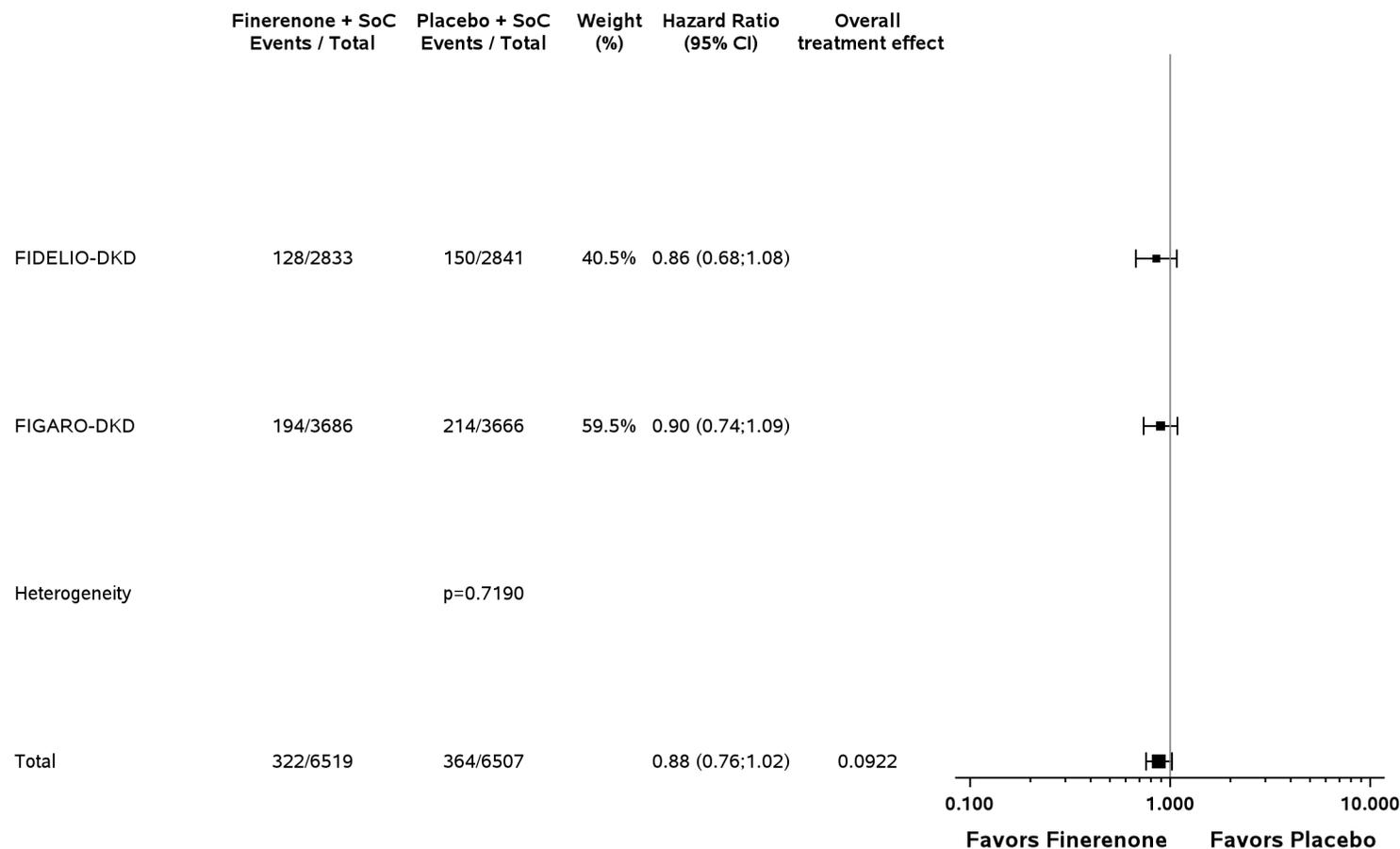


Abbildung 309 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

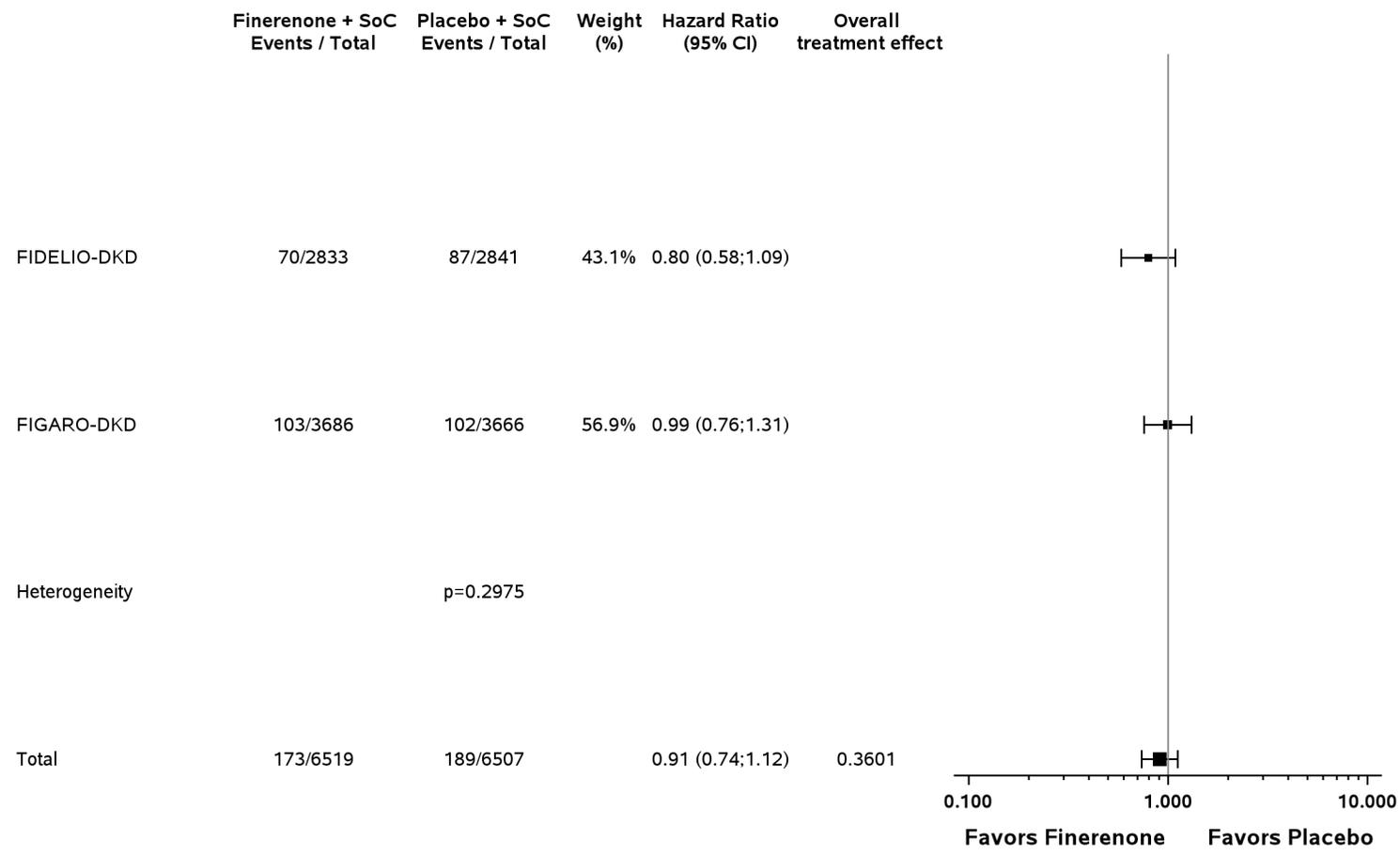


Abbildung 310 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

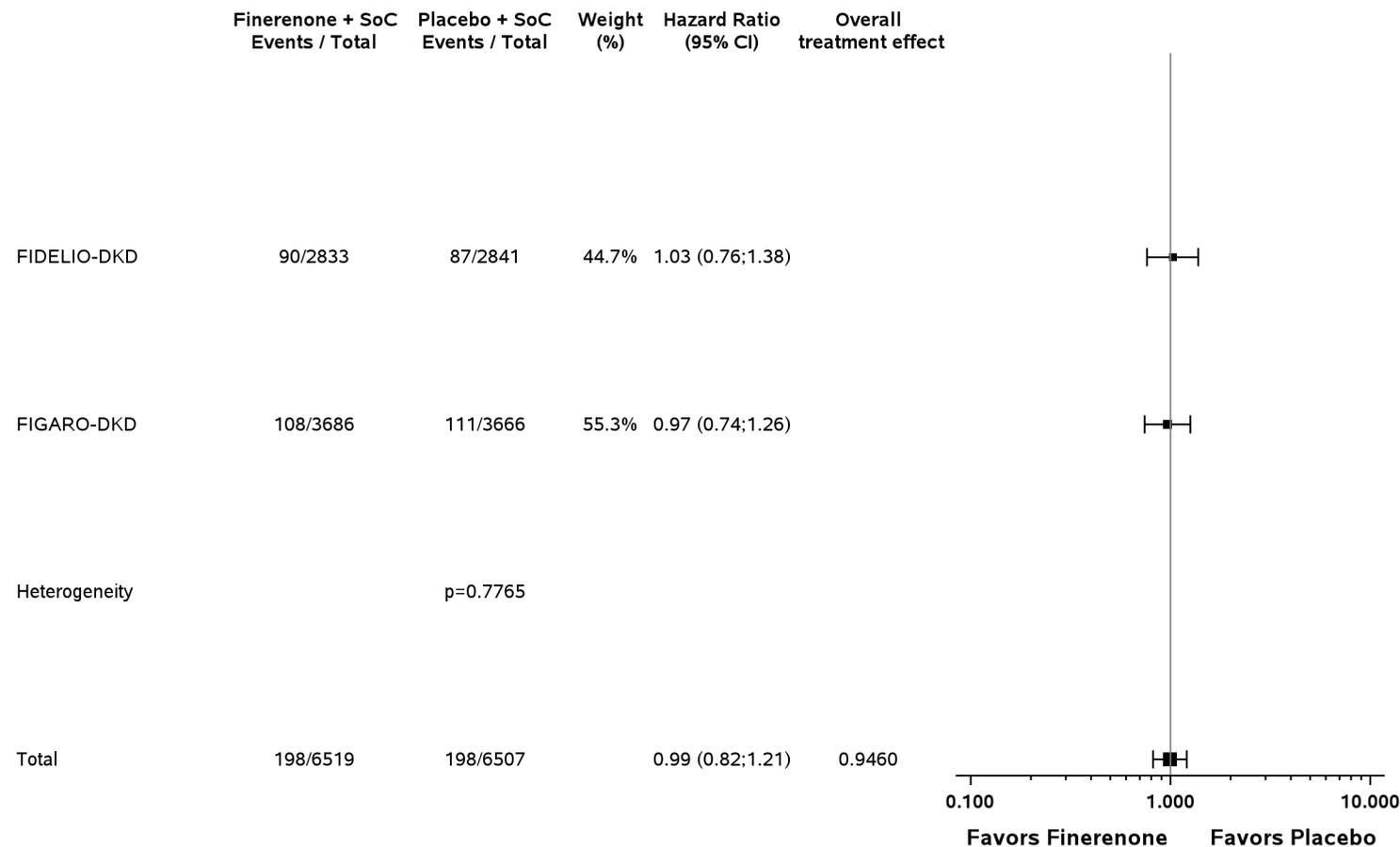


Abbildung 311 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

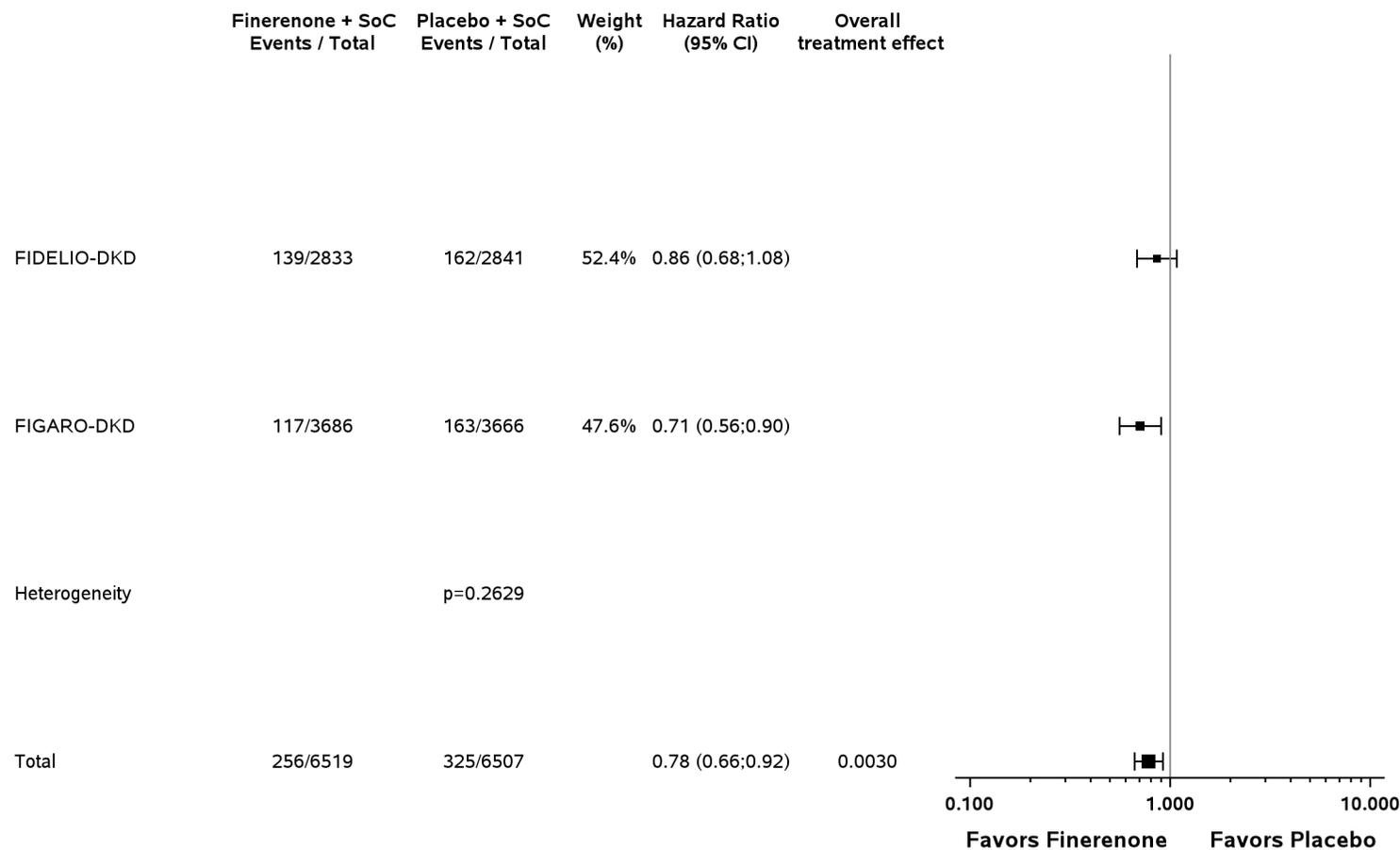
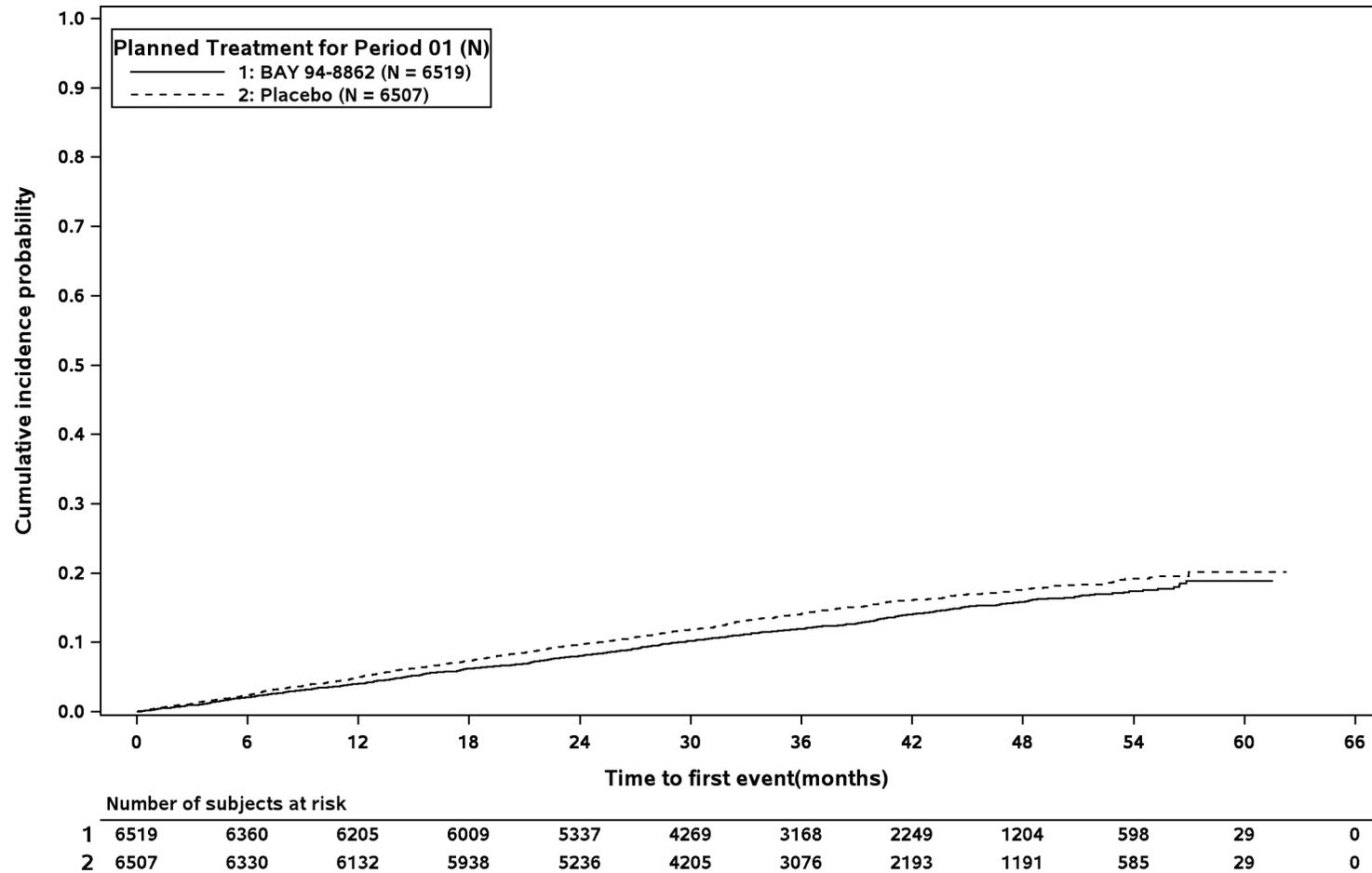


Abbildung 312 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

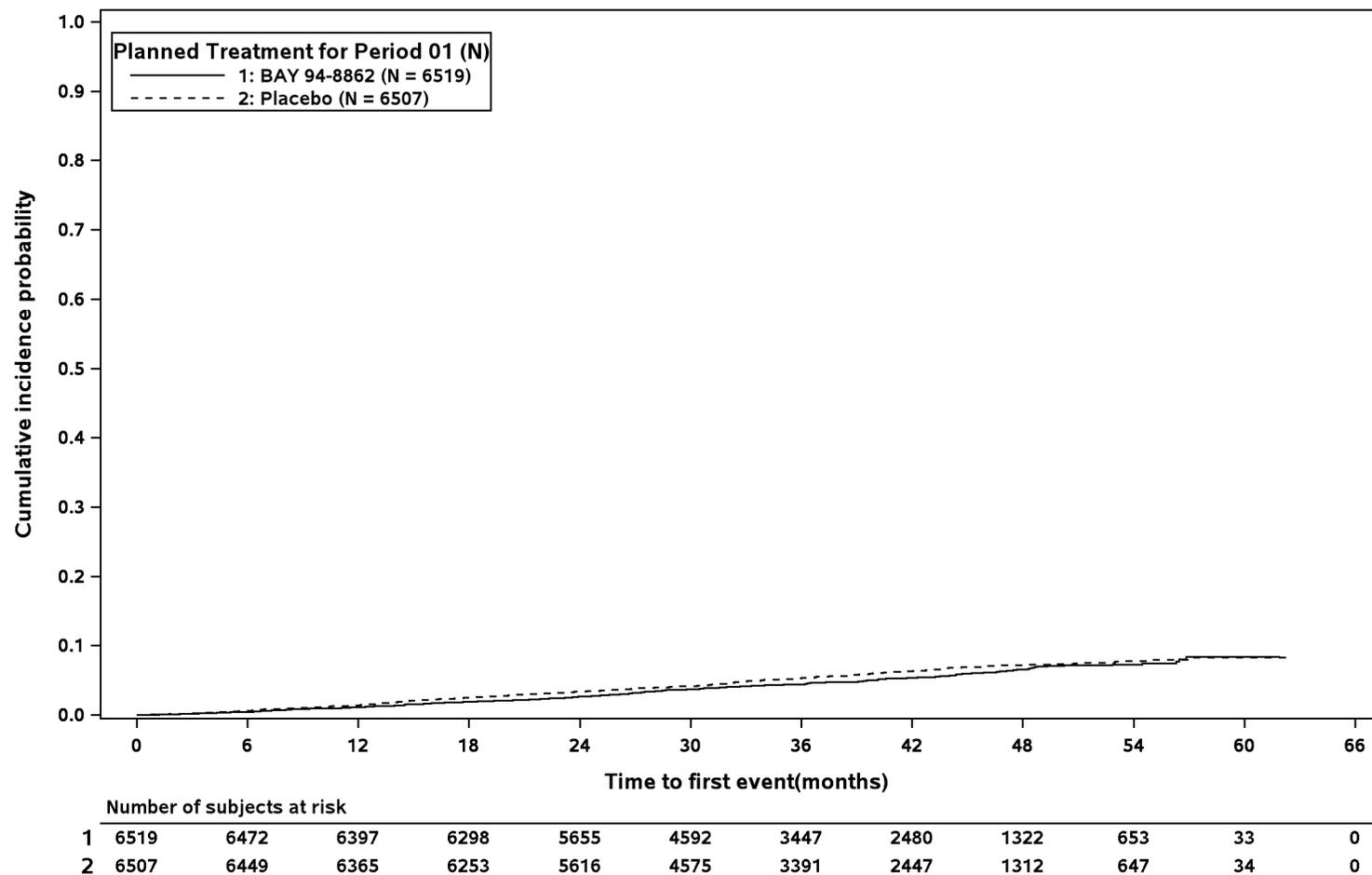


At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 313 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

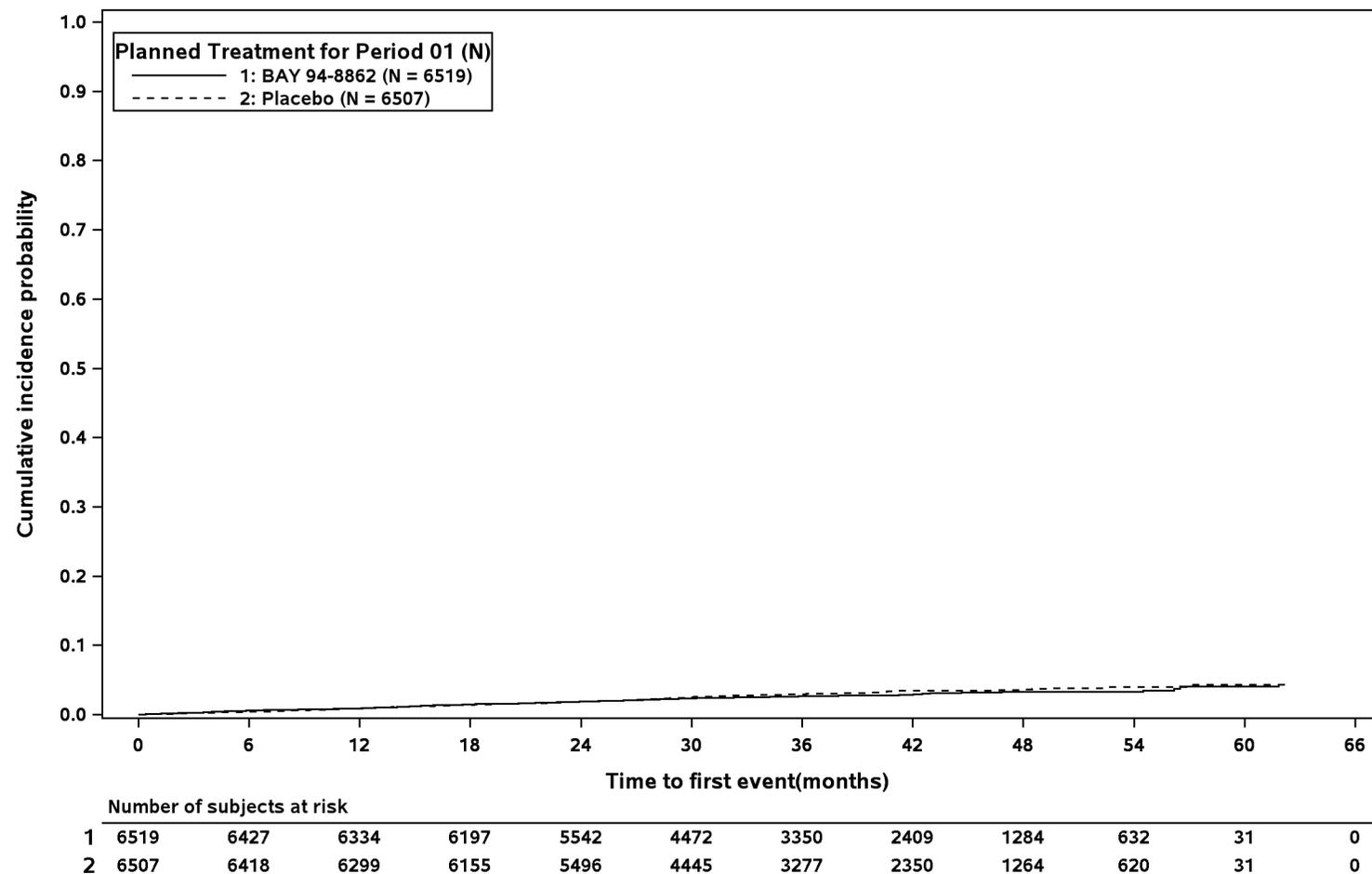


At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 314 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

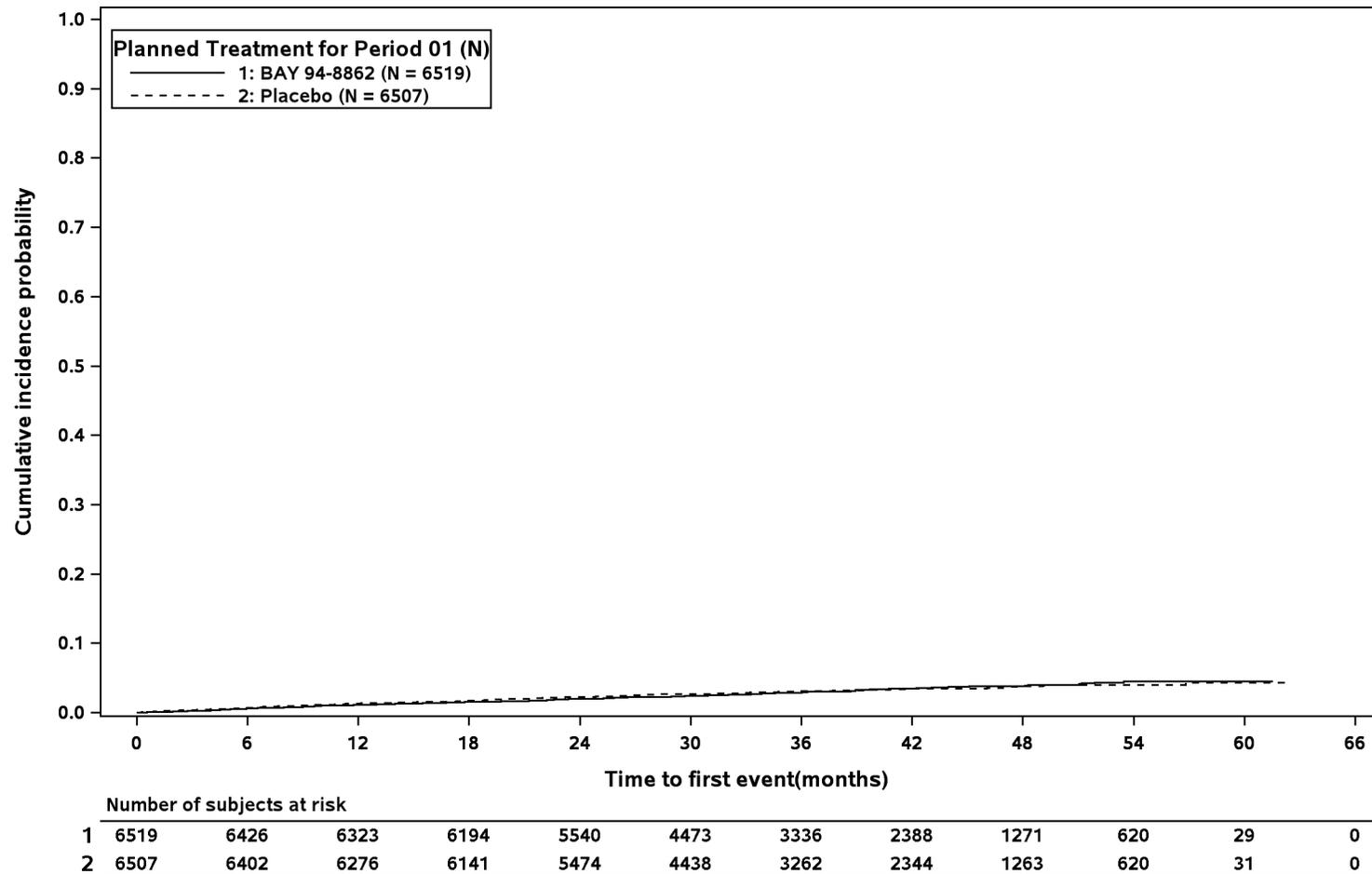


At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 315 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

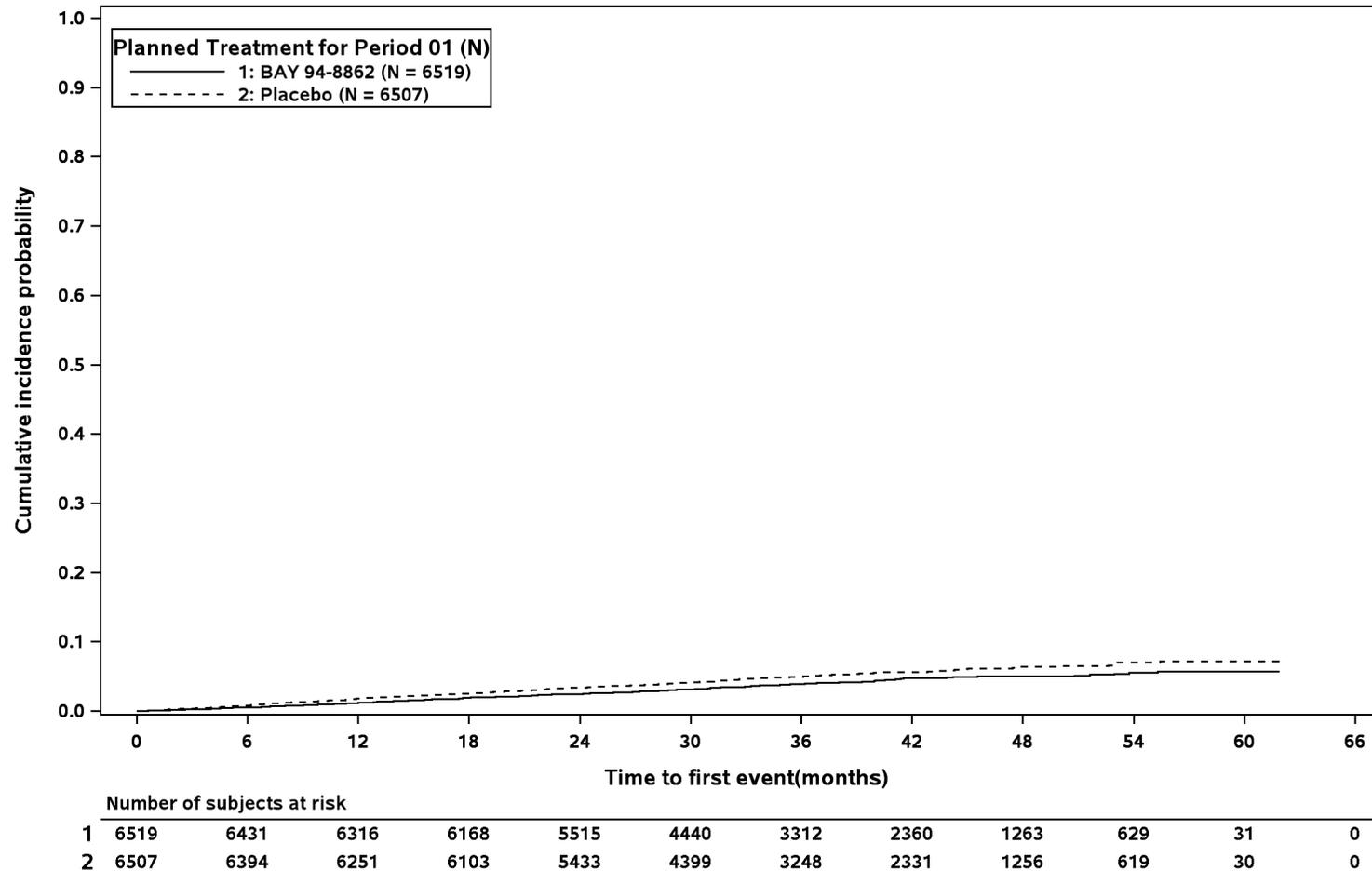


At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 316 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 317 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.1.3.2: Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse

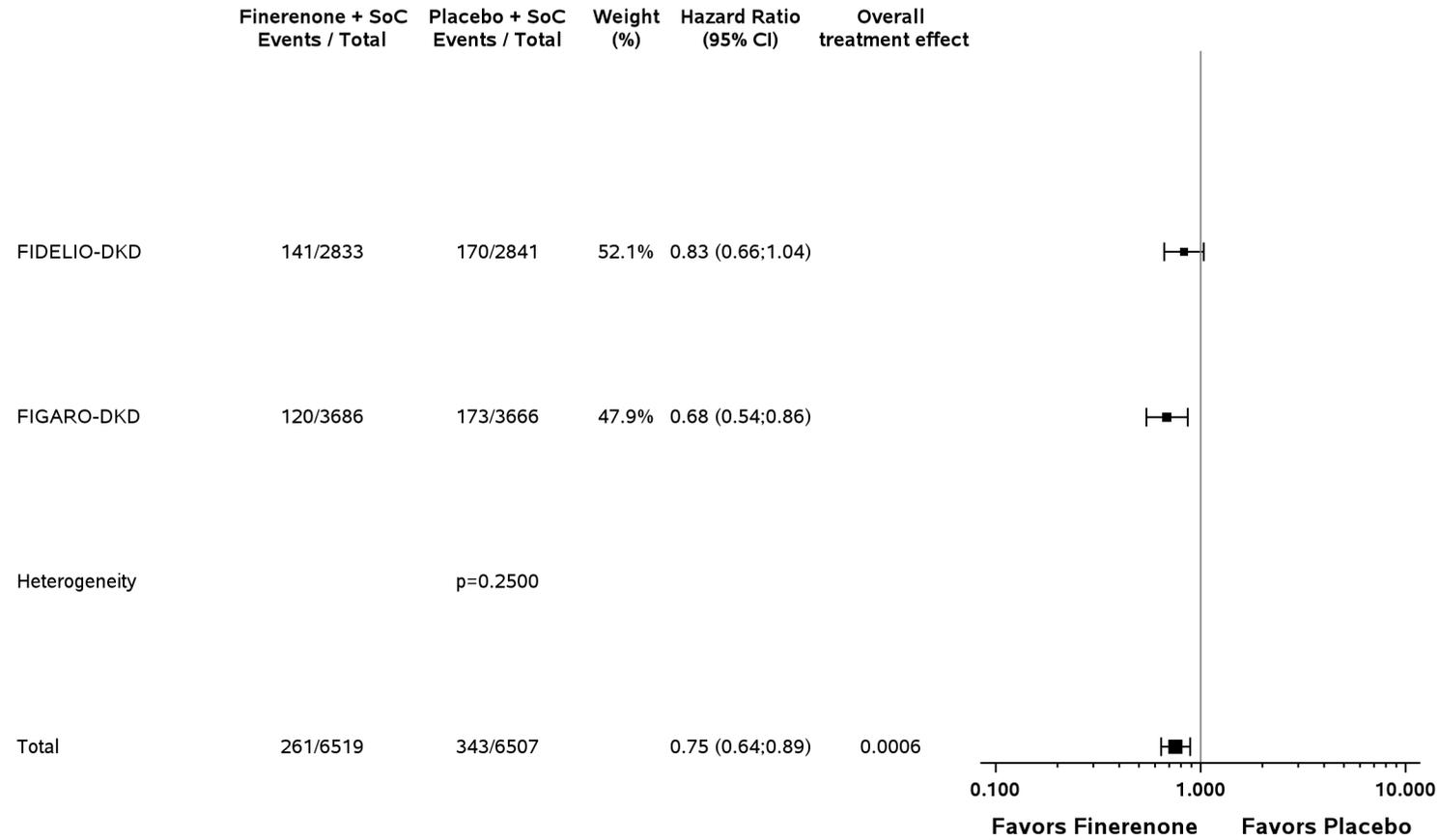
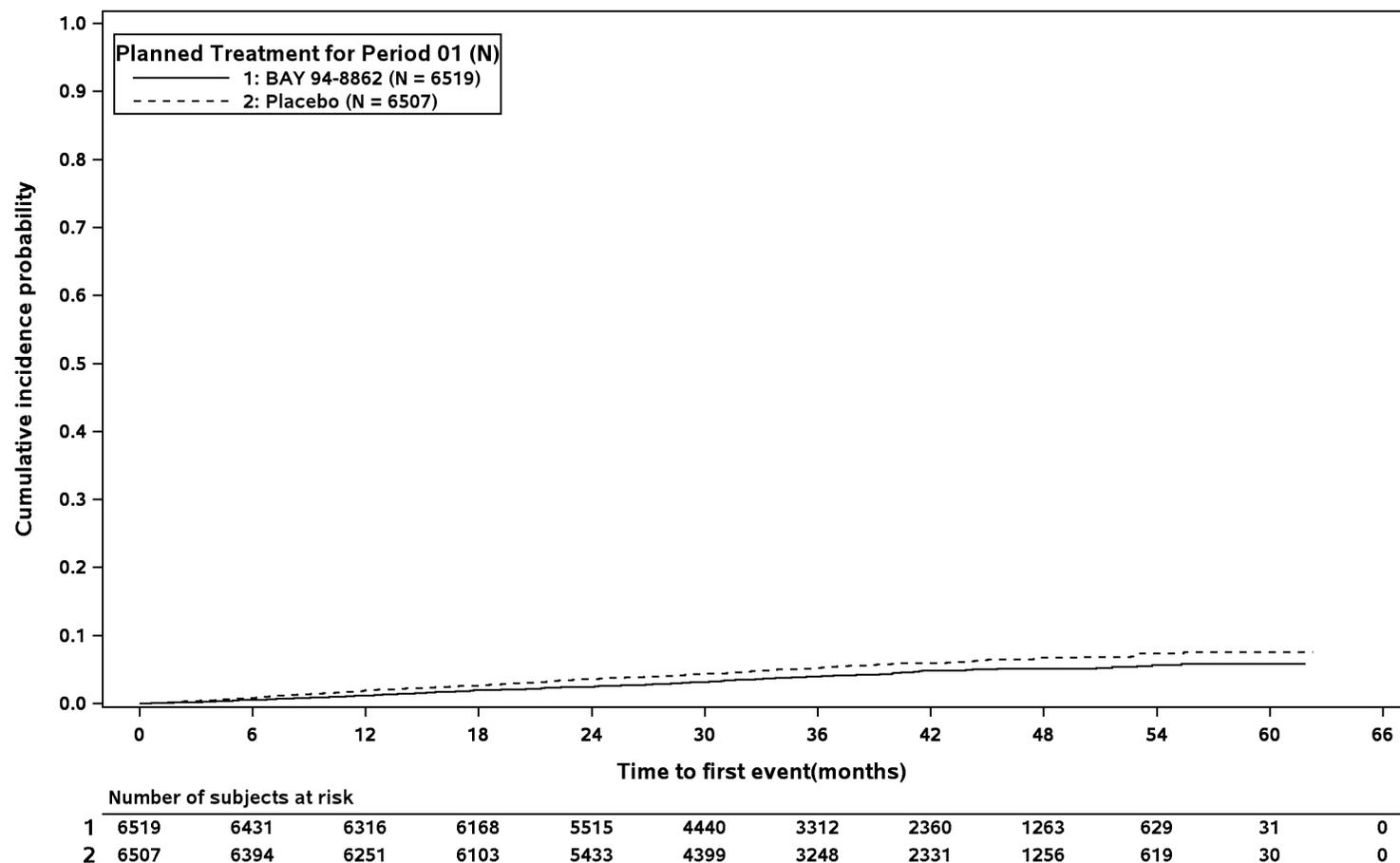


Abbildung 318 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 319 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.1.3.3: Myokardinfarkt

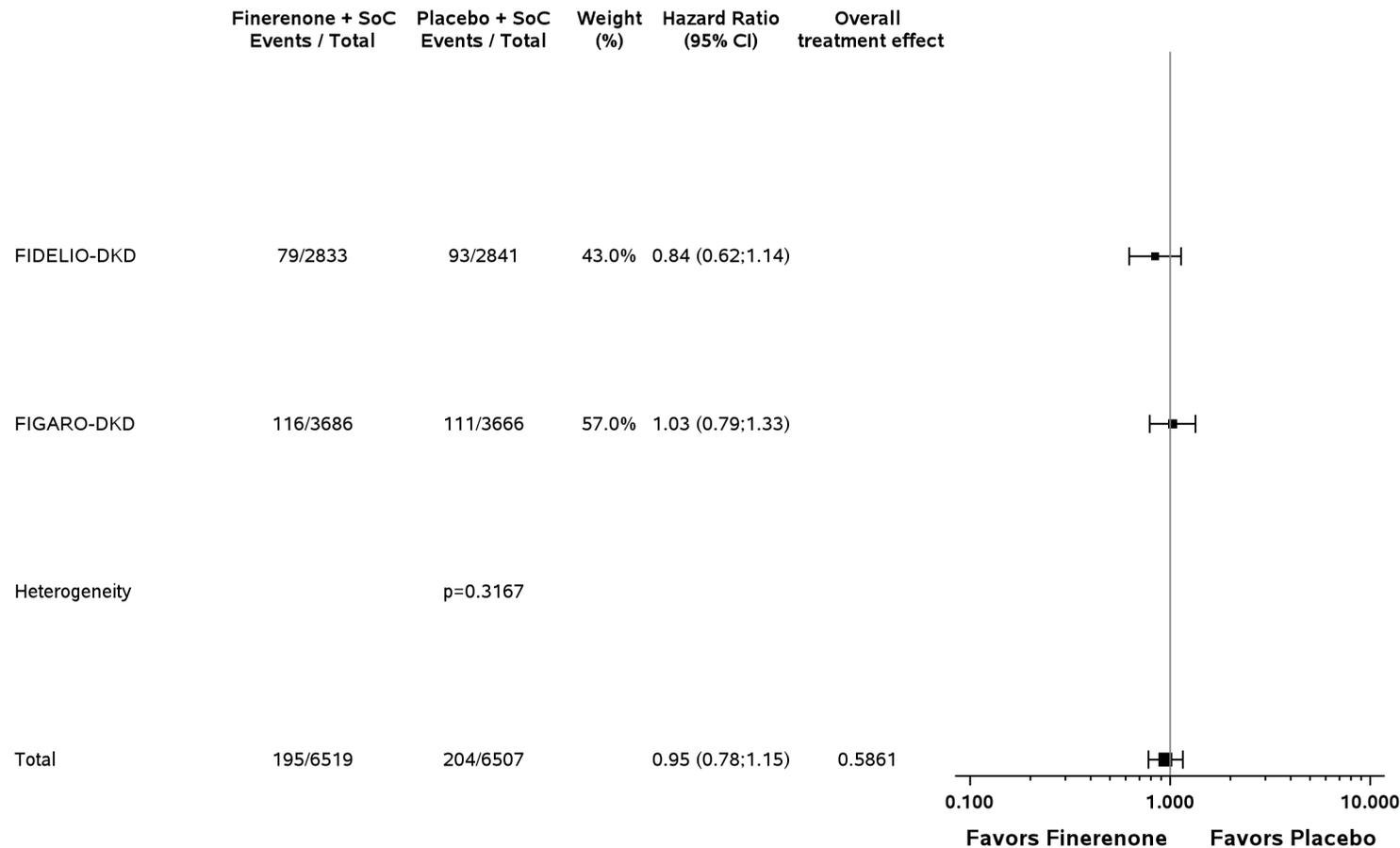
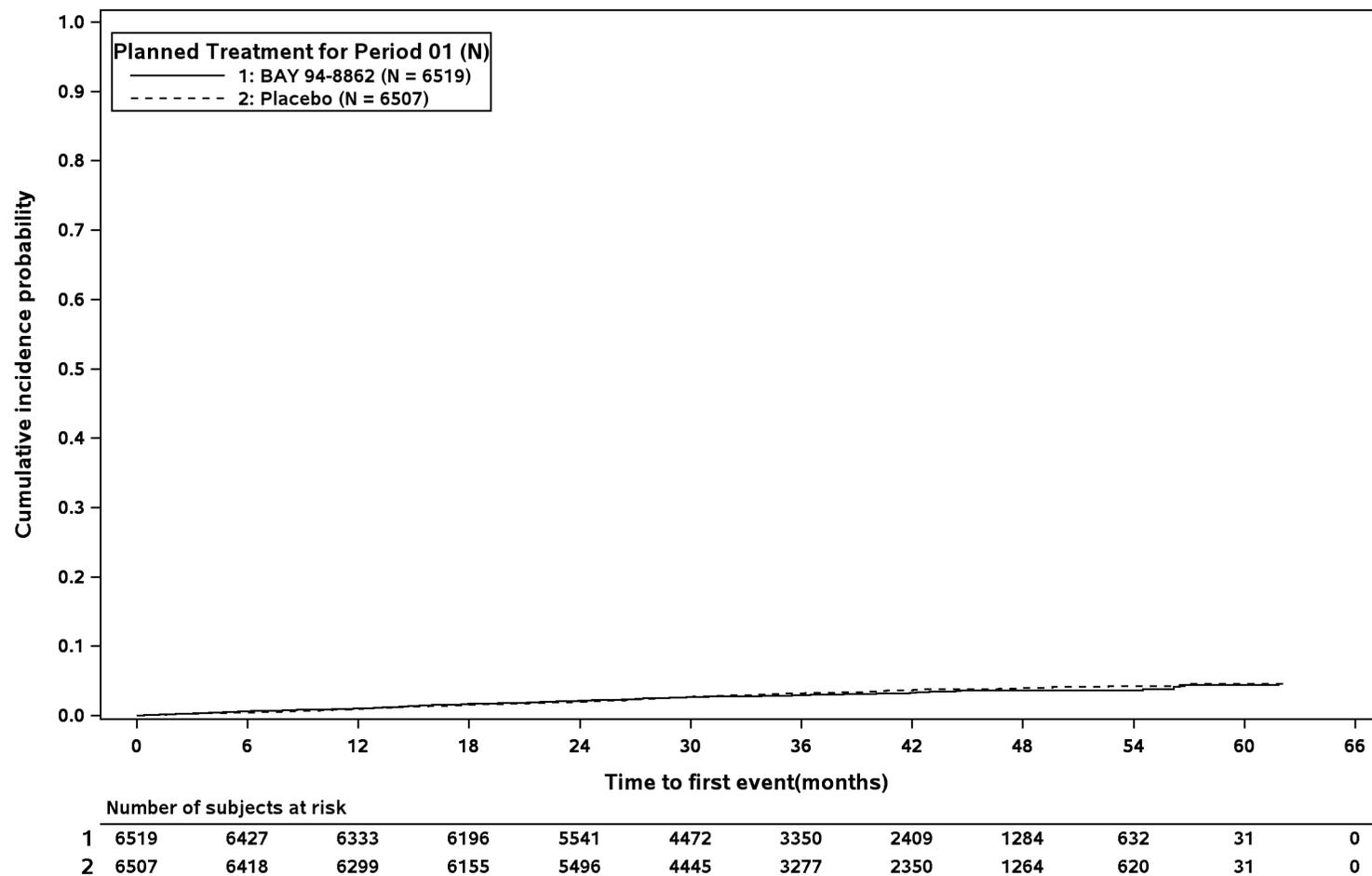


Abbildung 320 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 321 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.1.3.4: Schlaganfall

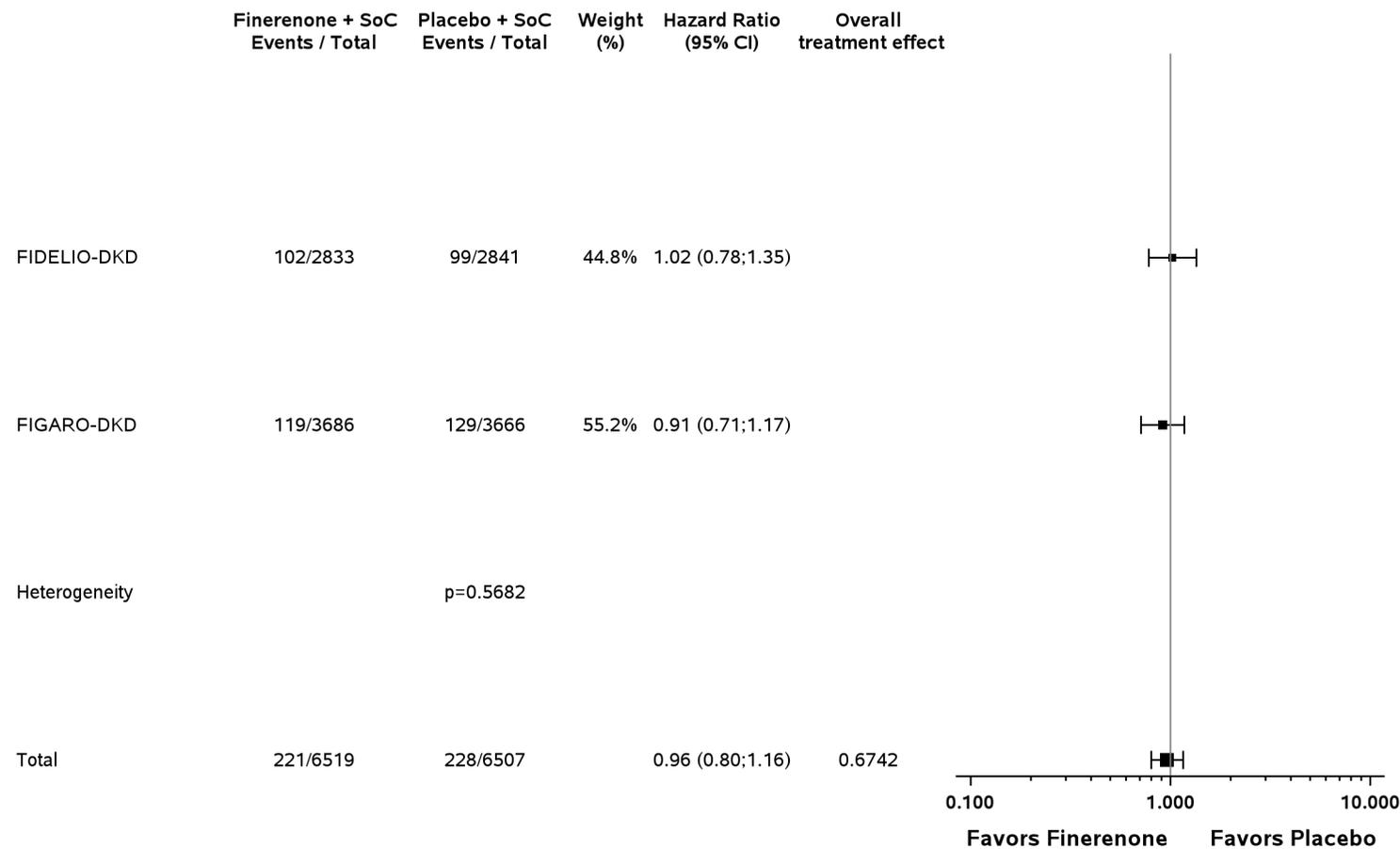
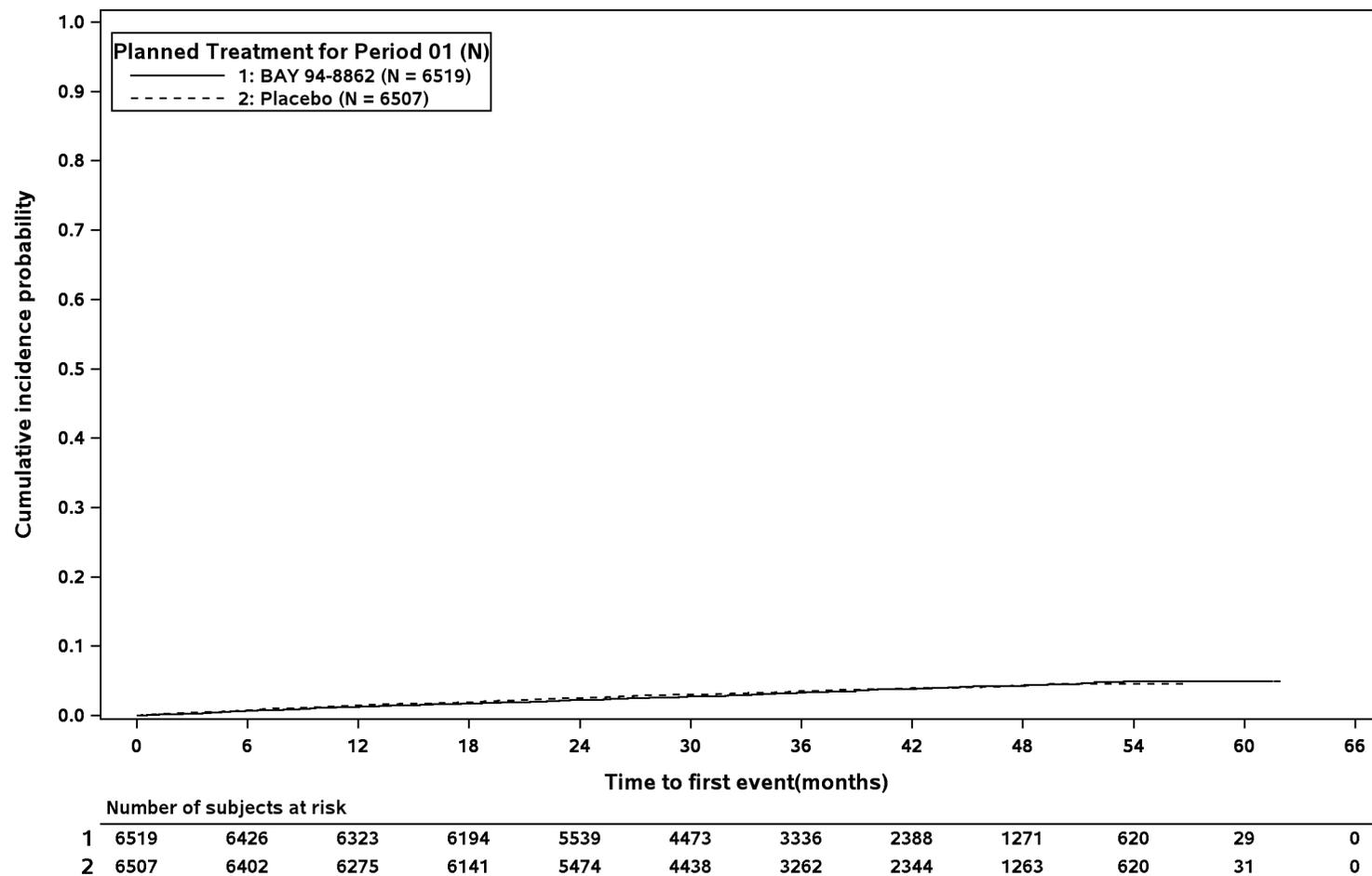


Abbildung 322 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 323 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.1.4: Gesamthospitalisierung

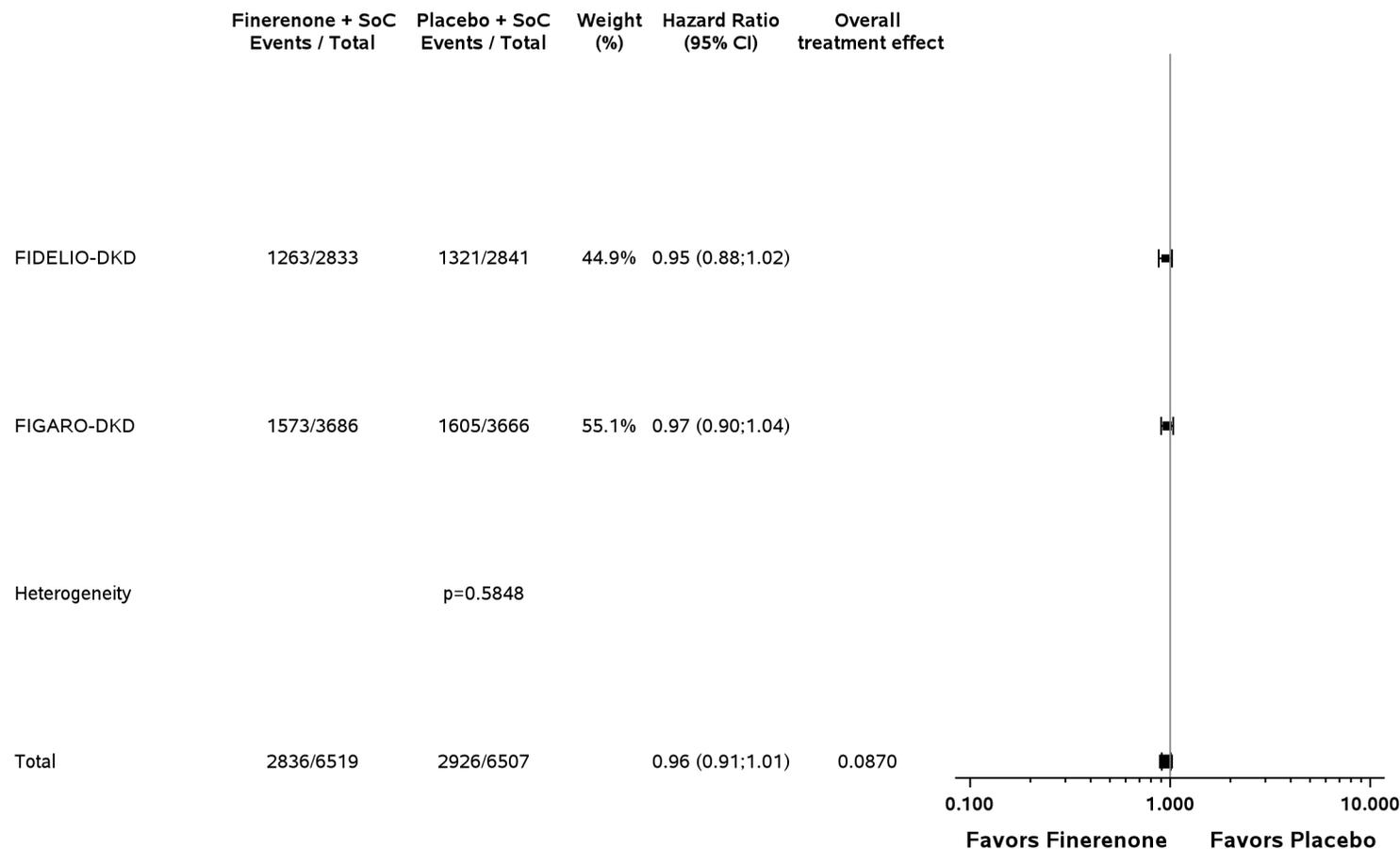
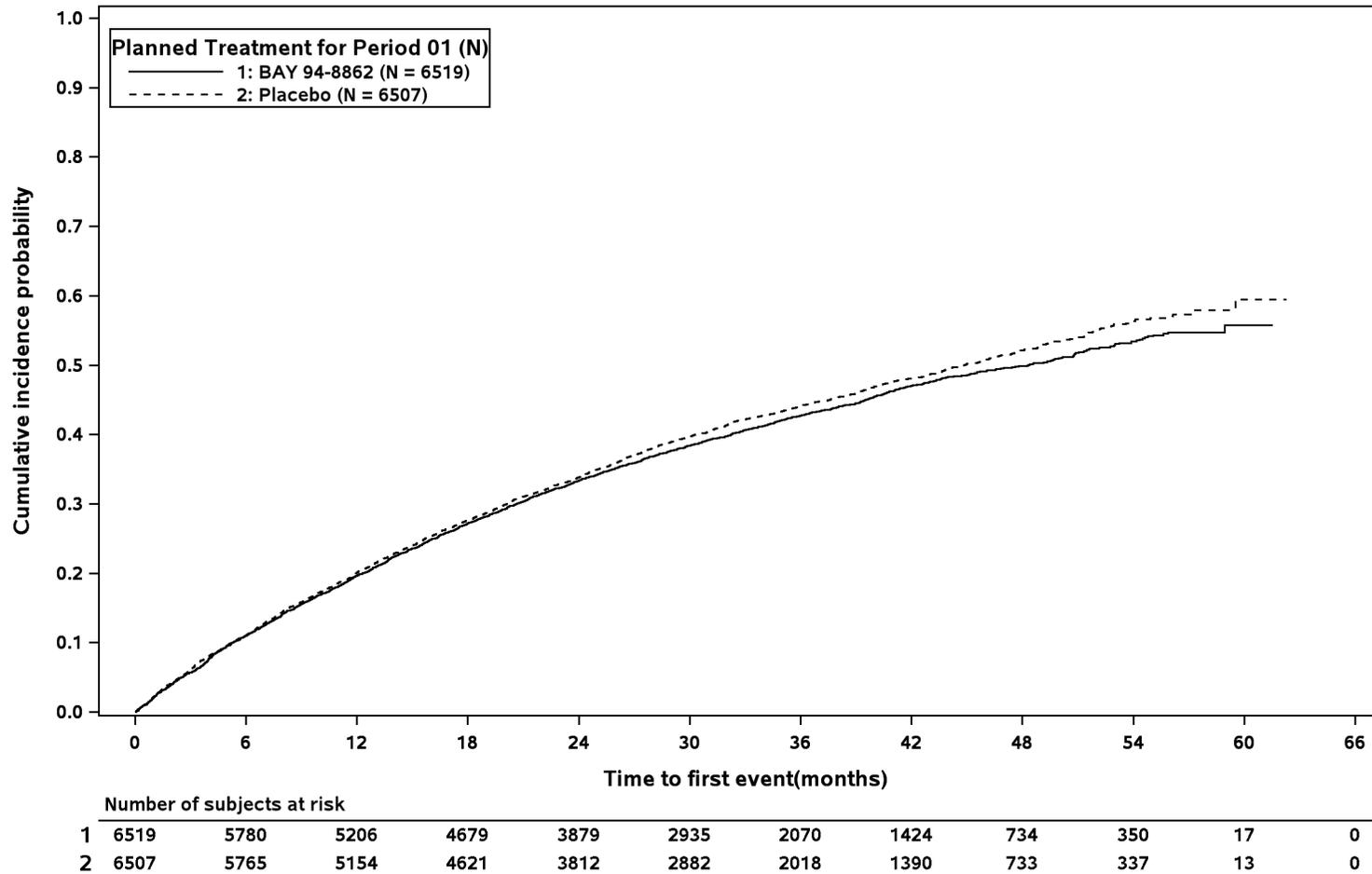


Abbildung 324 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Abbildung 325 (Anhang): Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.1.5: EQ-5D VAS

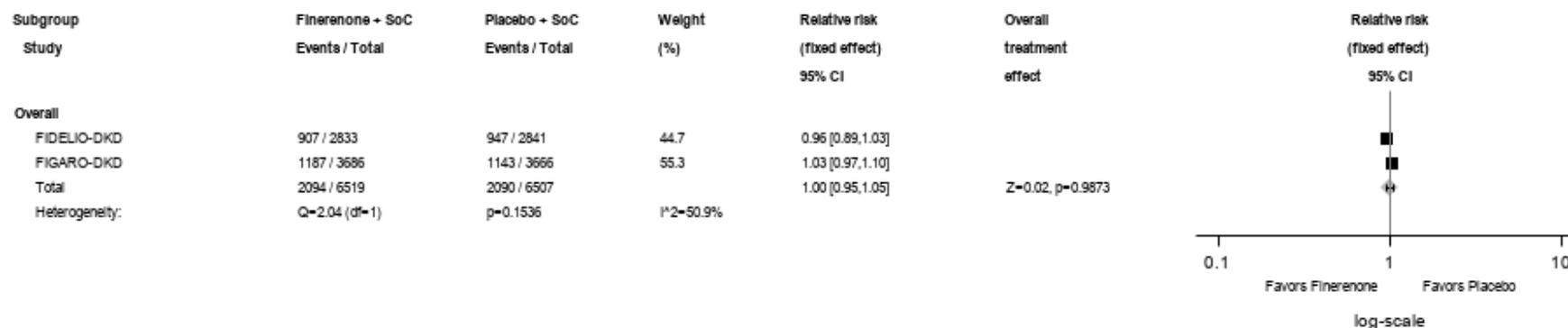


Abbildung 326 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

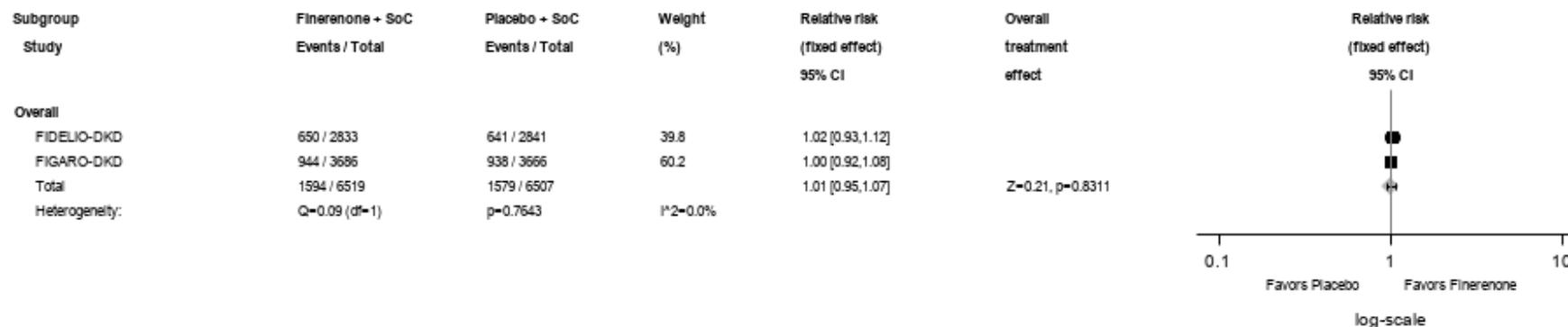


Abbildung 327 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

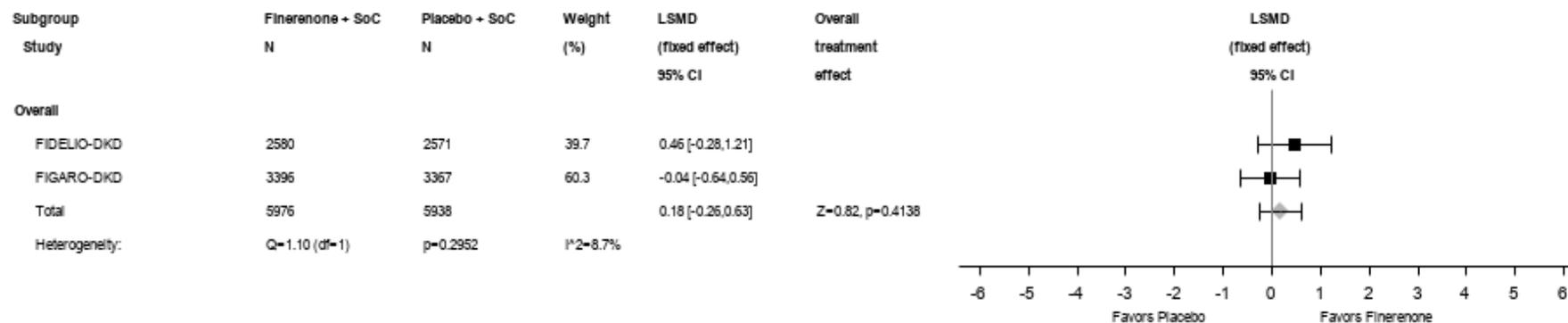


Abbildung 328 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.1.6: KDQoL-36

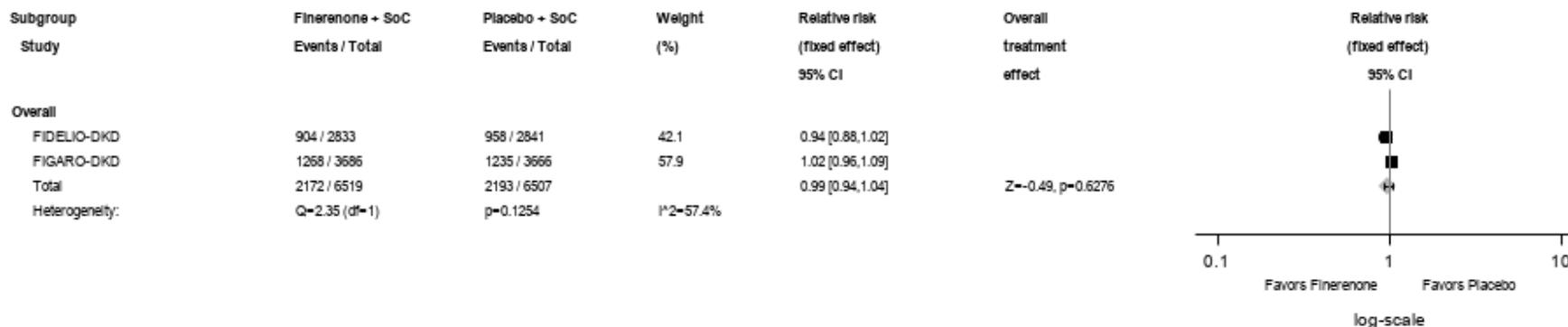


Abbildung 329 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥8 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

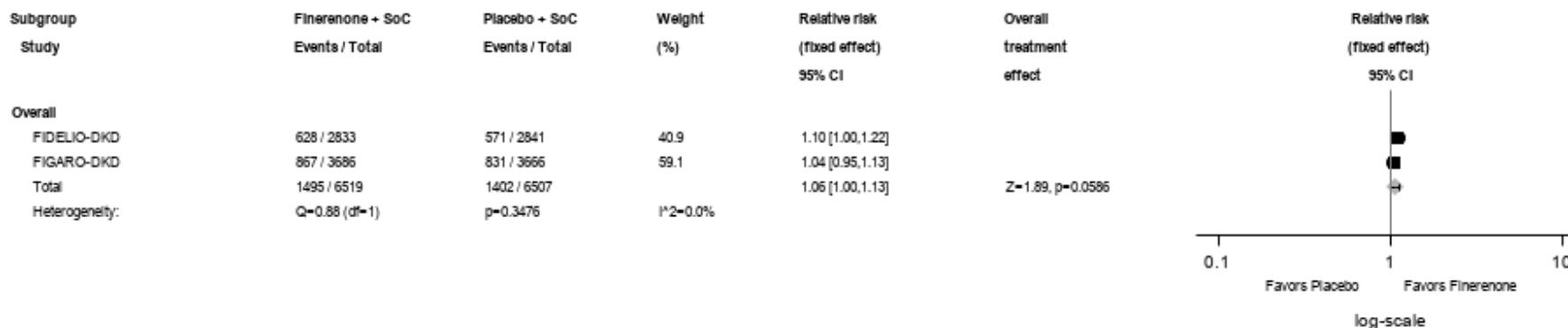


Abbildung 330 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥8 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

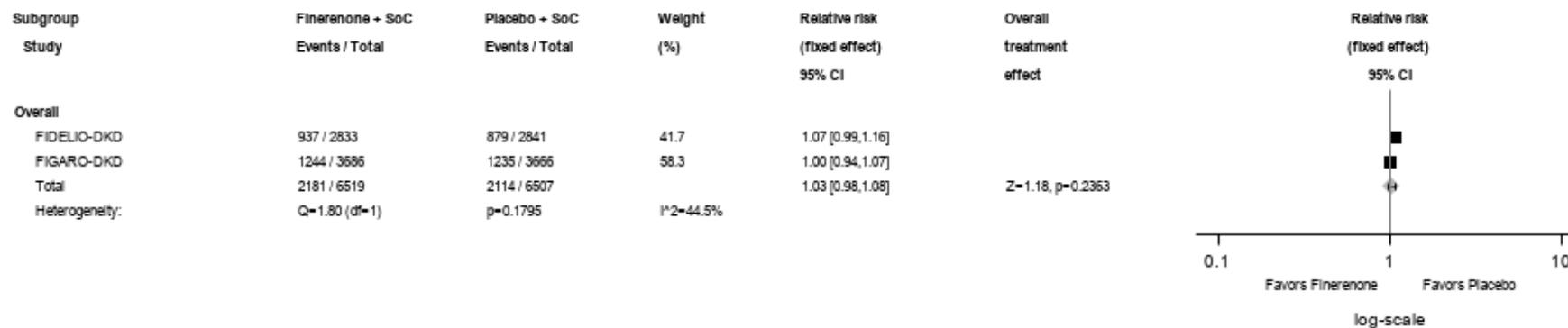


Abbildung 331 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥9 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

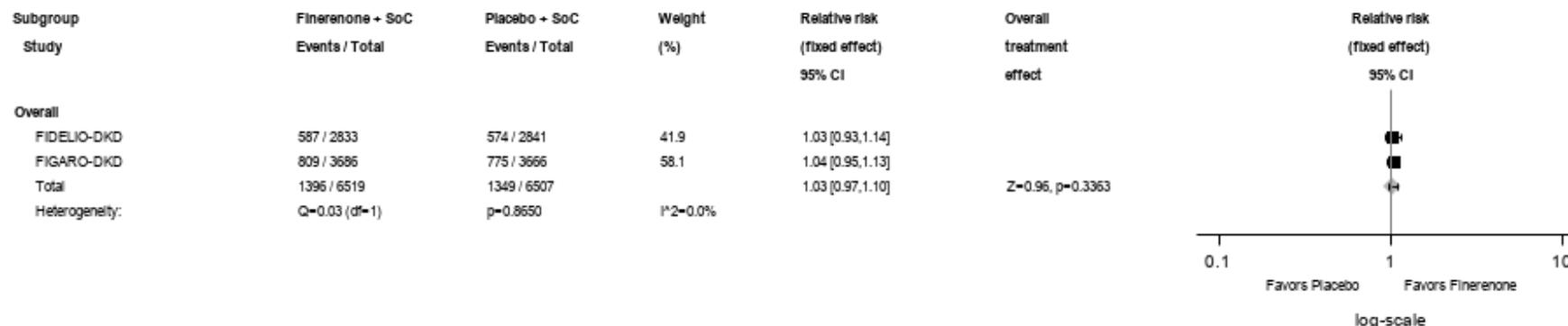


Abbildung 332 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥9 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

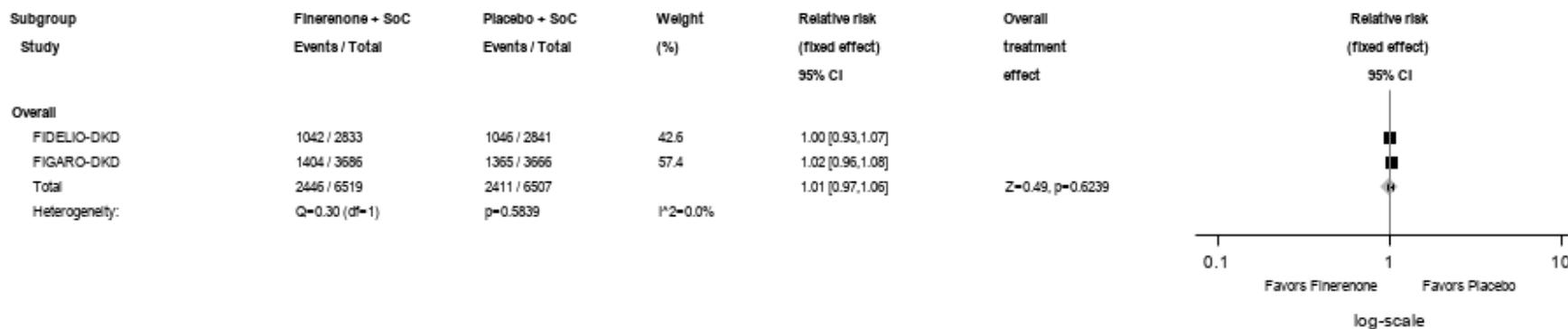


Abbildung 333 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

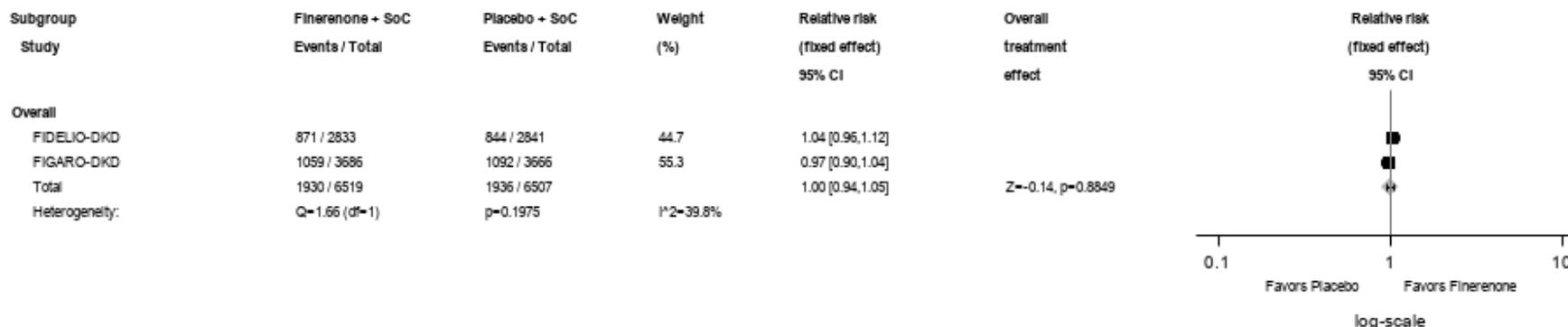


Abbildung 334 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

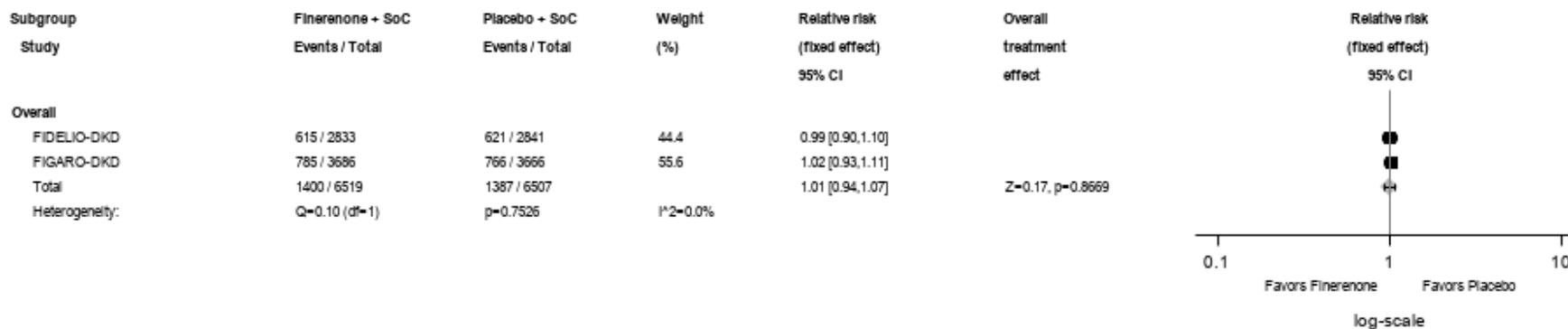


Abbildung 335 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

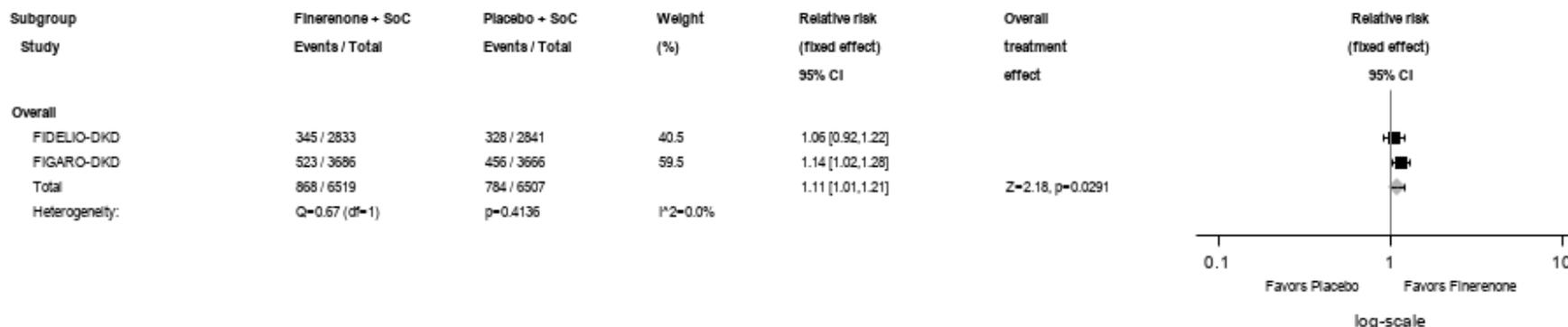


Abbildung 336 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

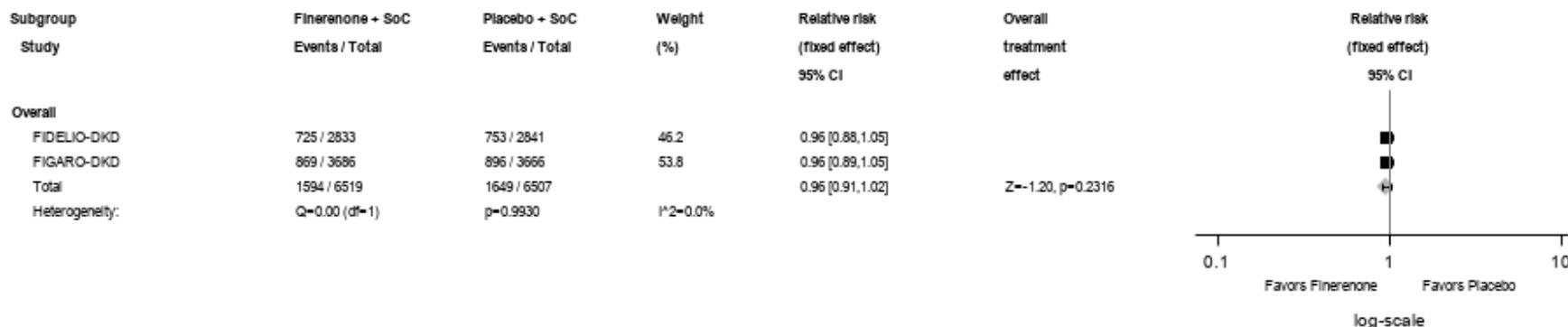


Abbildung 337 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

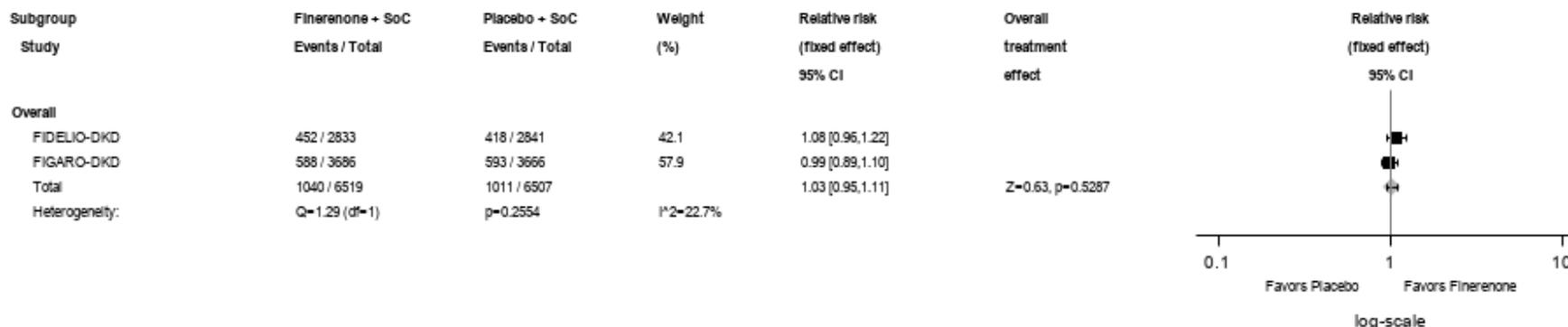


Abbildung 338 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥15 Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

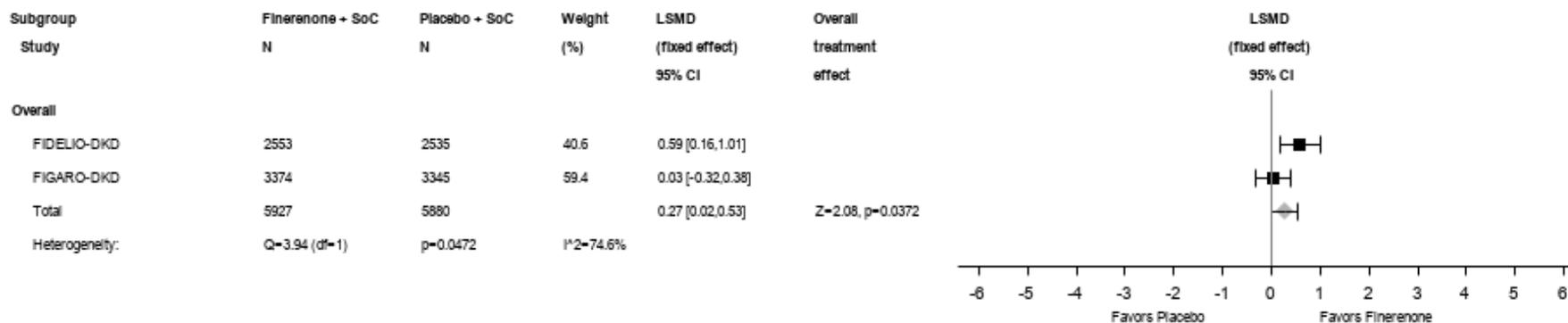


Abbildung 339 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne PCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

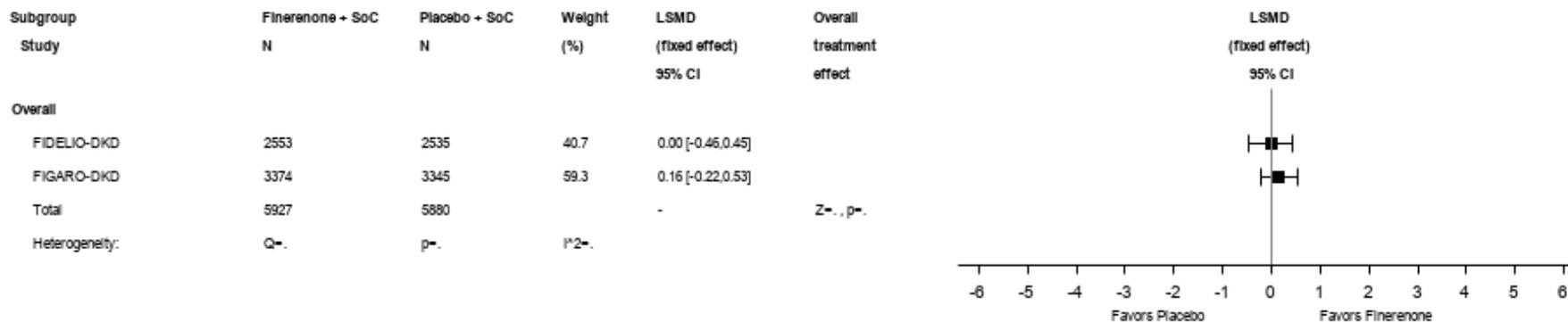


Abbildung 340 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne MCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

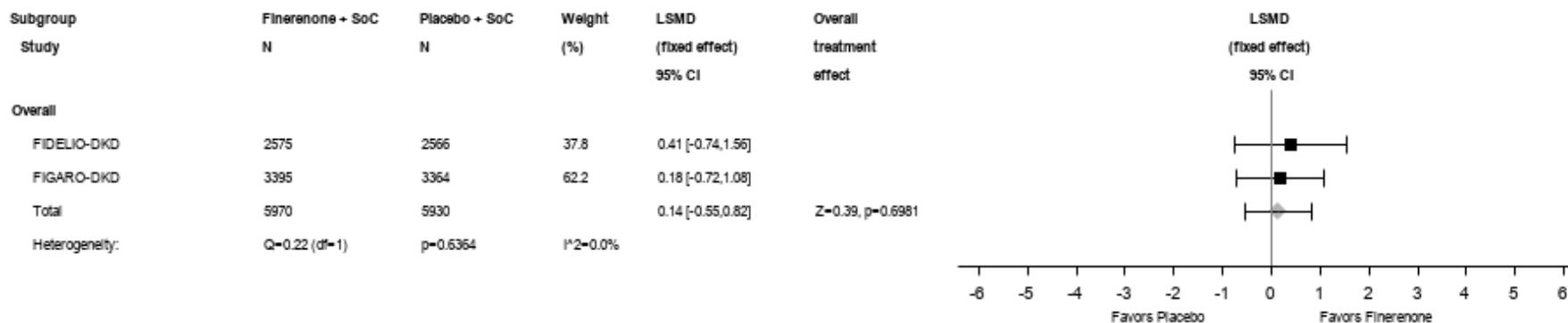


Abbildung 341 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

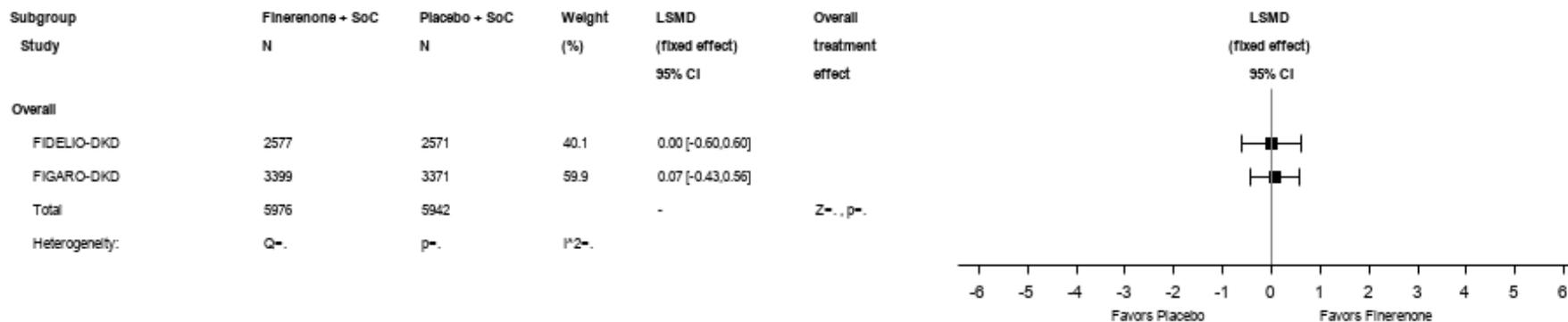


Abbildung 342 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

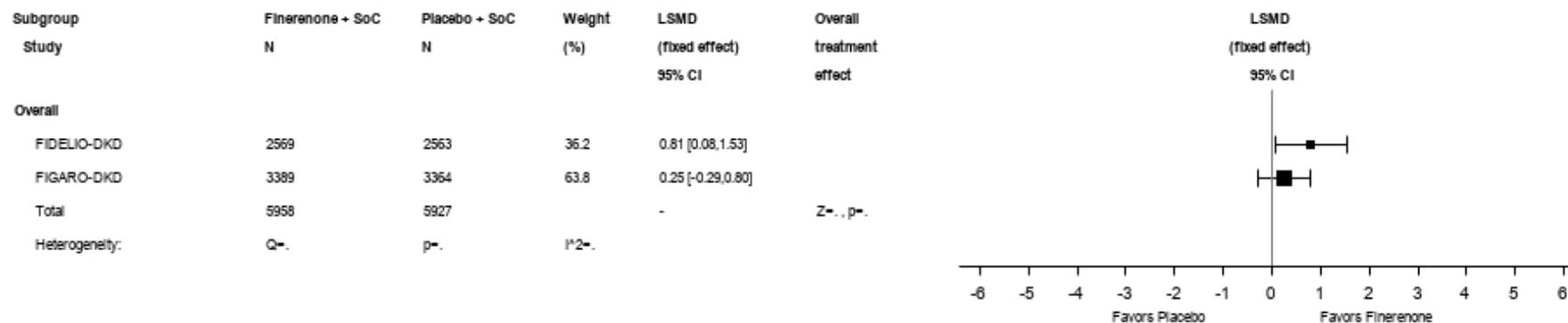


Abbildung 343 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.1.7: Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

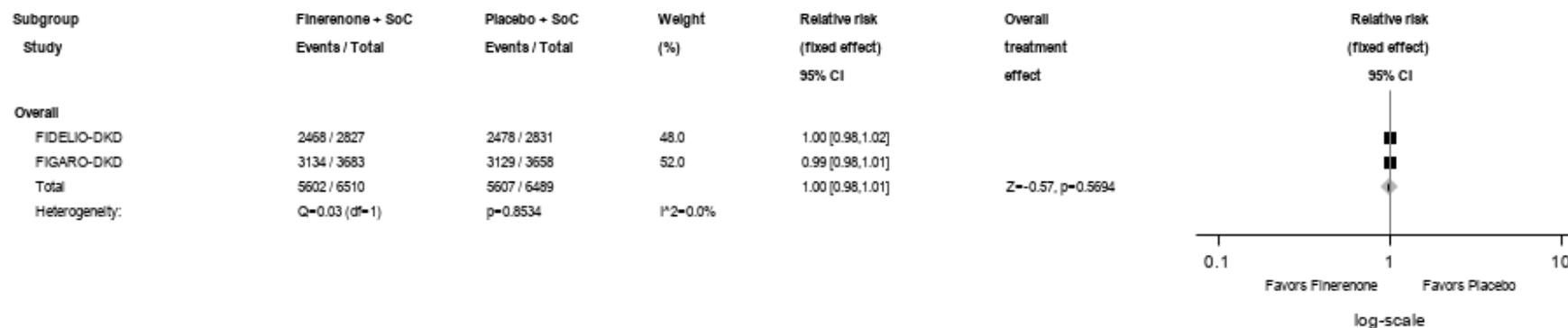


Abbildung 344 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

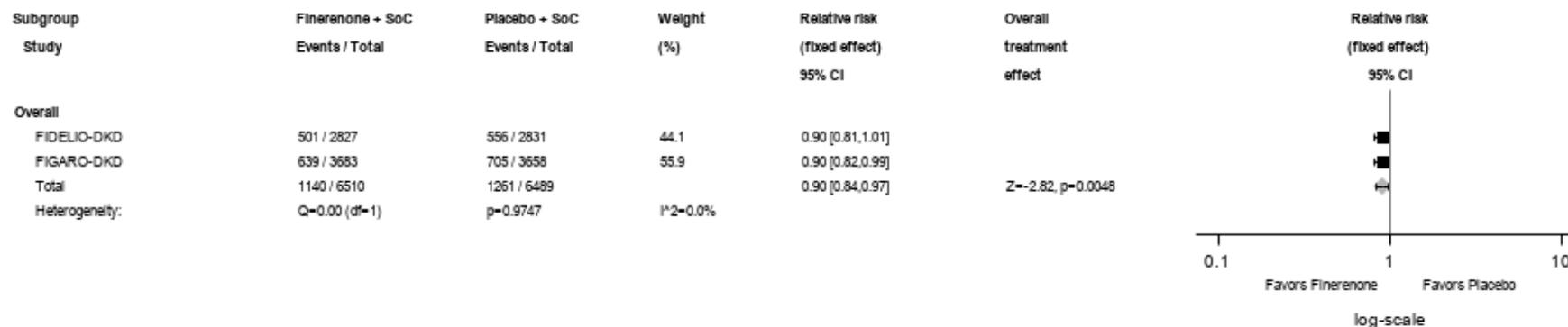


Abbildung 345 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

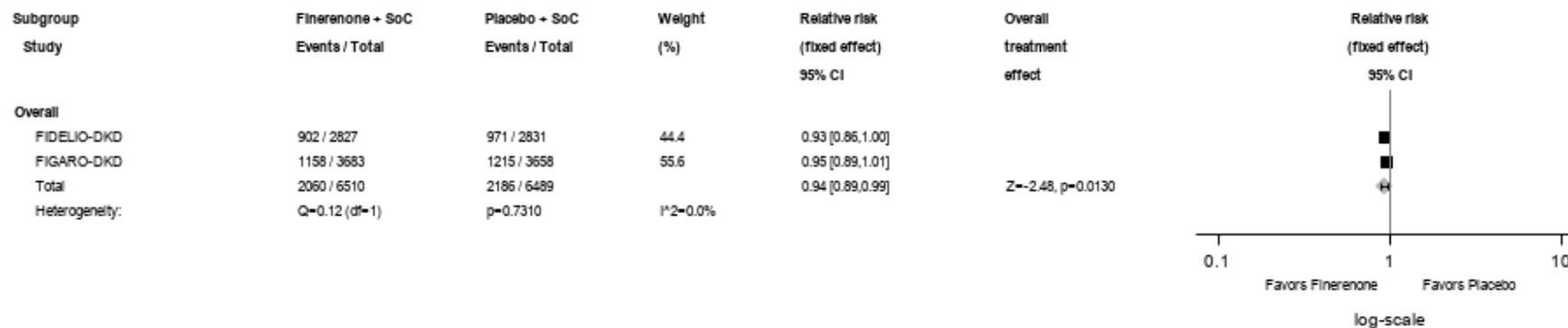


Abbildung 346 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

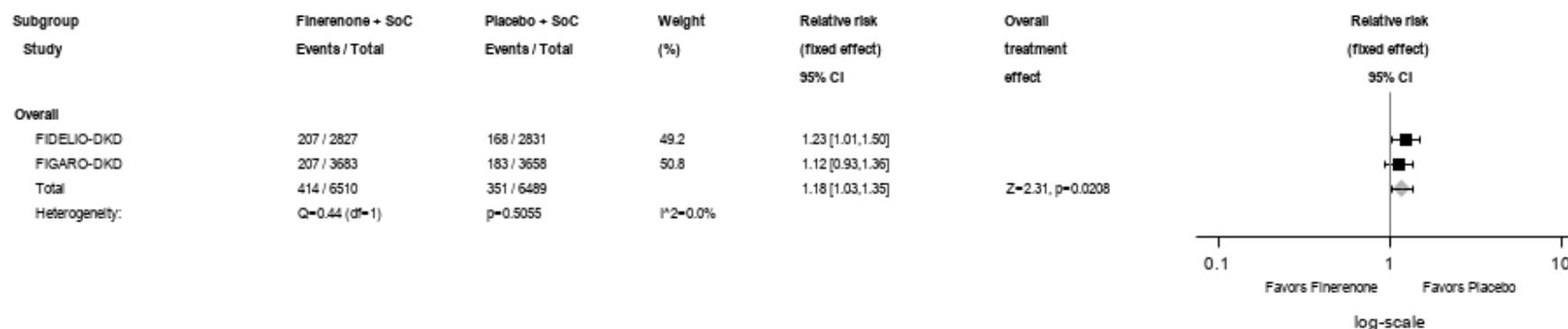


Abbildung 347 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung)

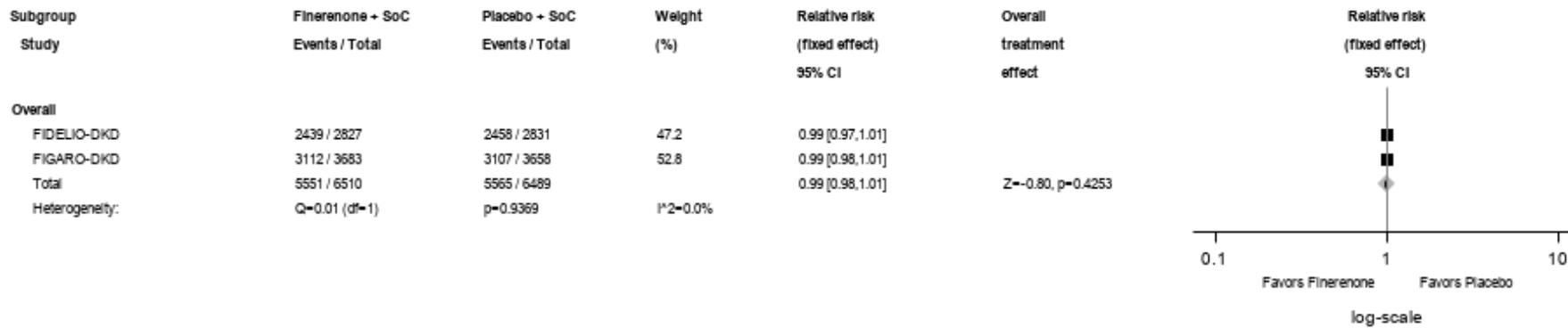


Abbildung 348 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

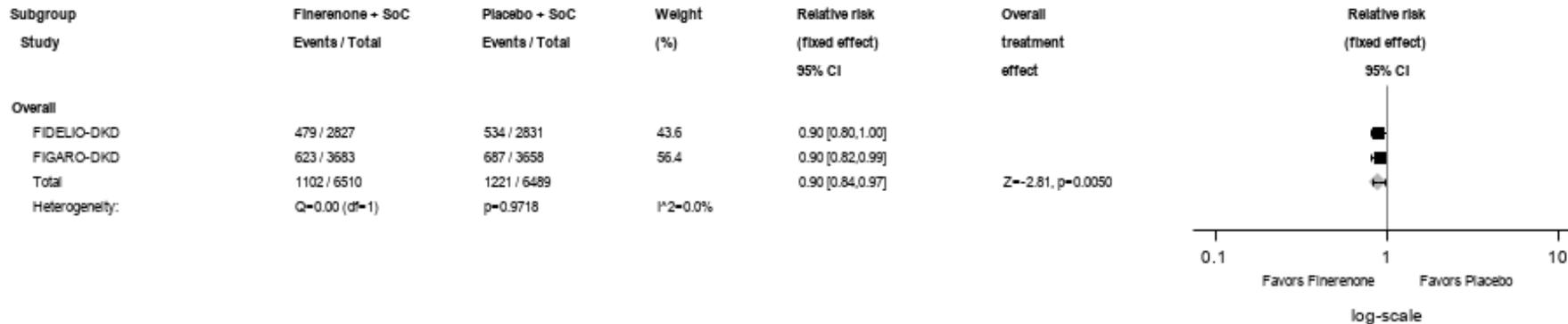


Abbildung 349 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

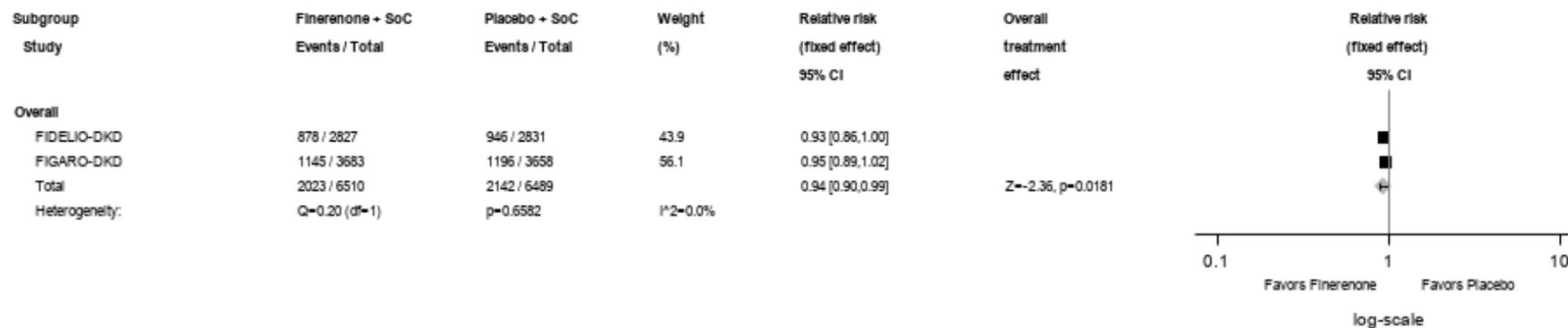


Abbildung 350 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

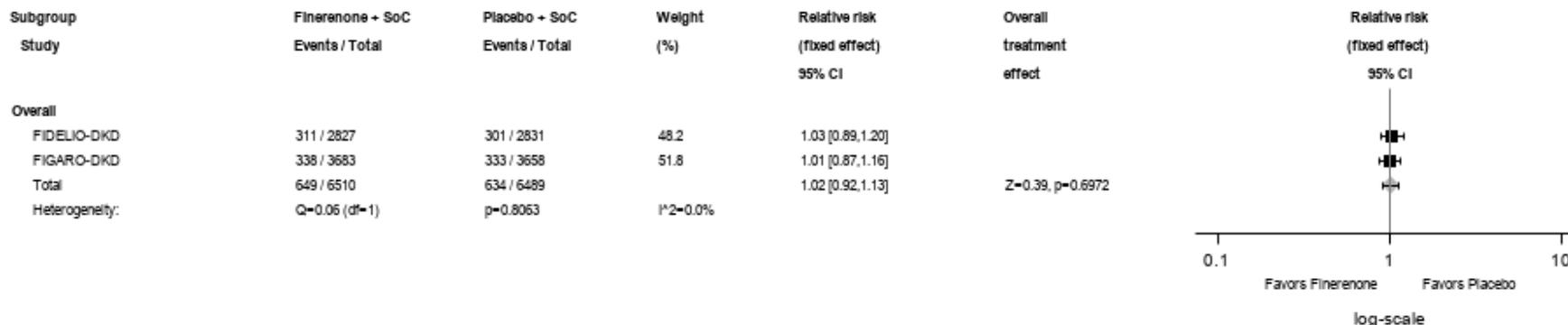


Abbildung 351 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

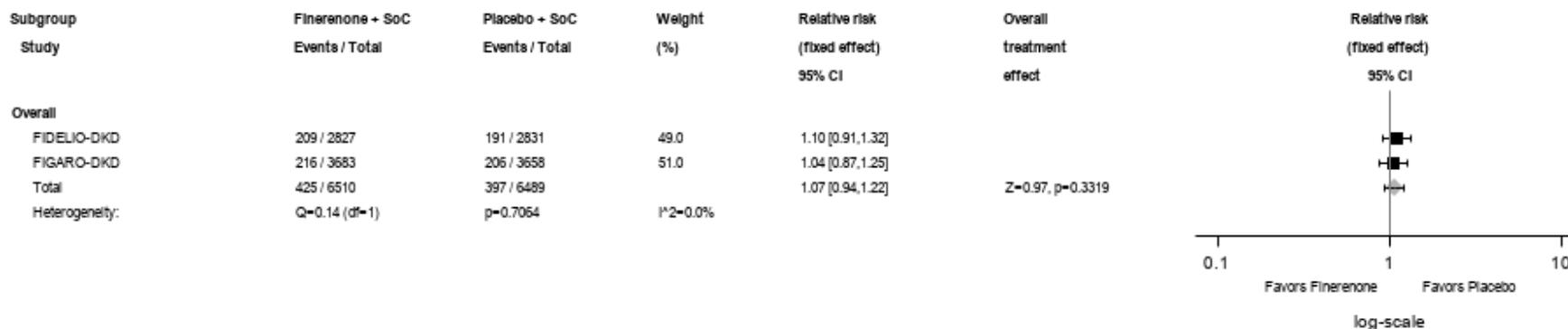


Abbildung 352 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Anämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

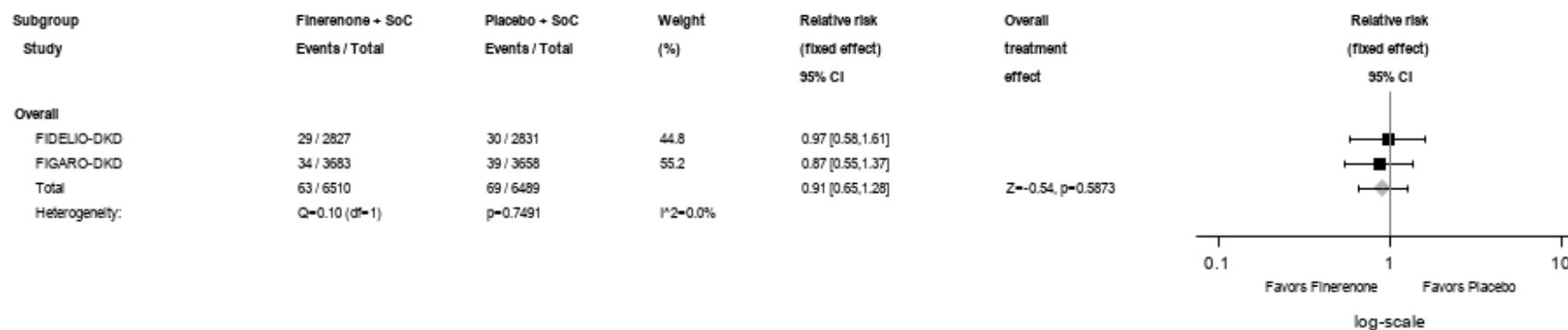


Abbildung 353 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Eisenmangelanämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

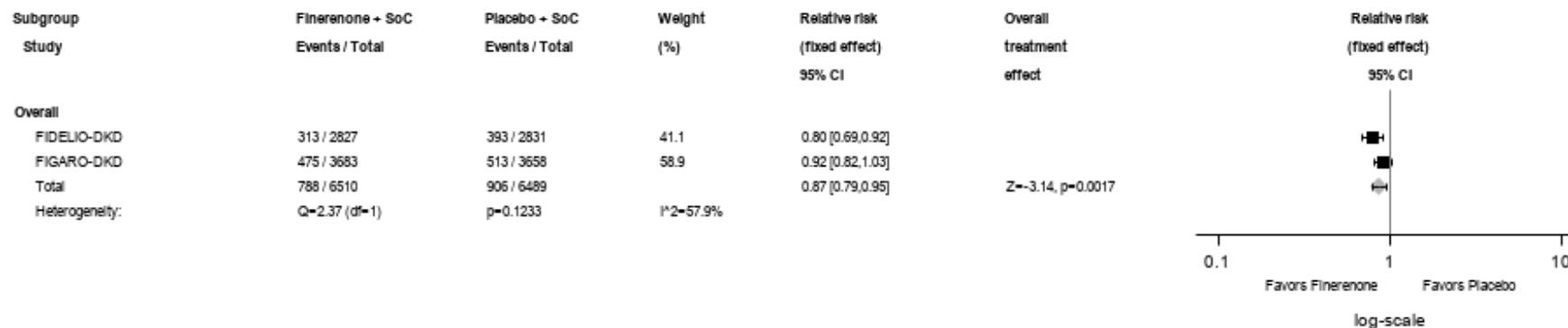


Abbildung 354 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

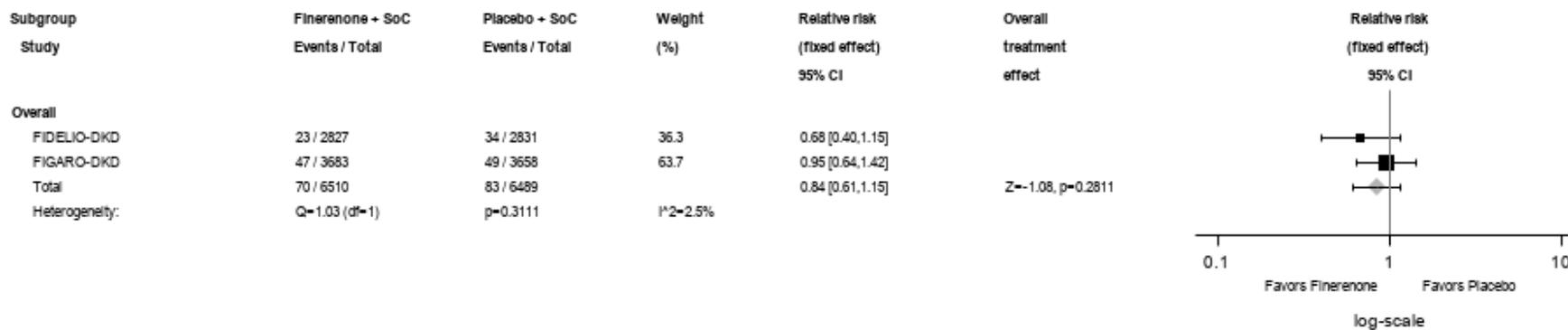


Abbildung 355 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Angina pectories aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

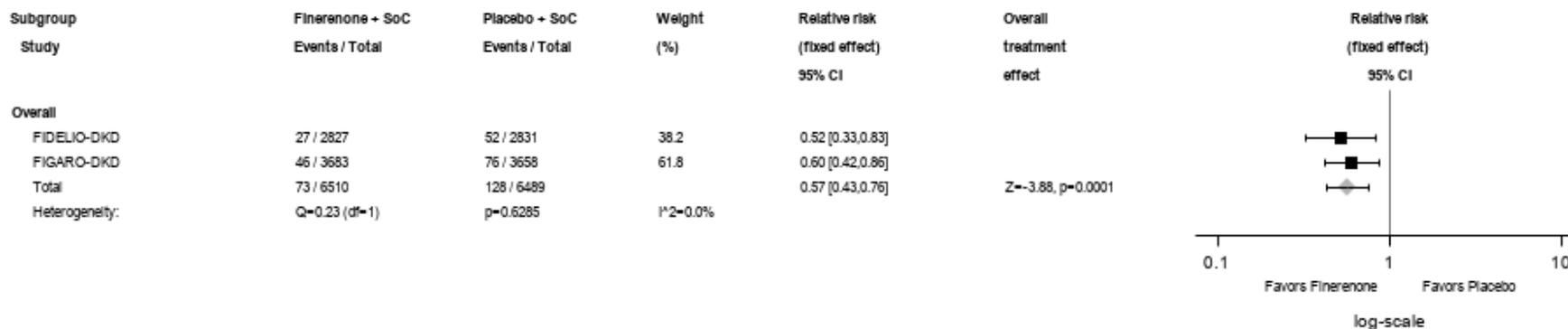


Abbildung 356 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Herzinsuffizienz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

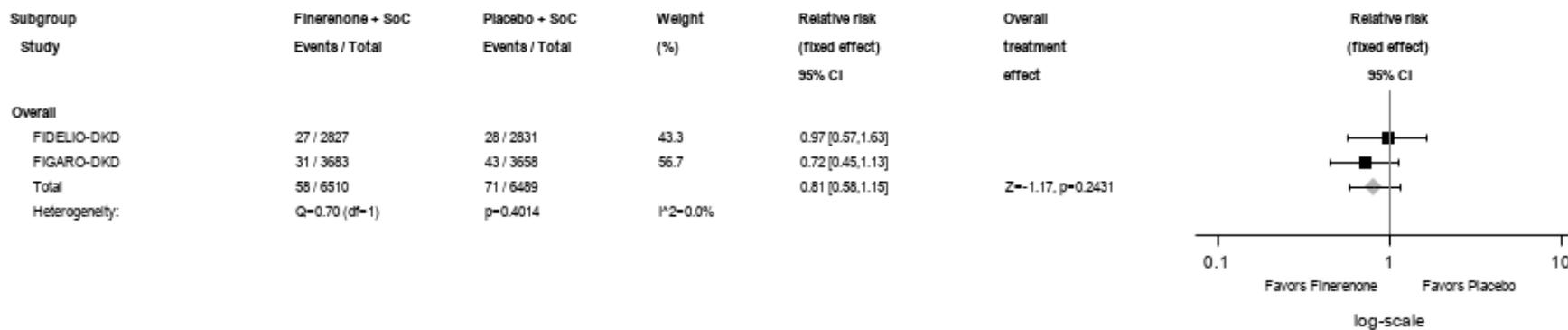


Abbildung 357 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Koronare Herzerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

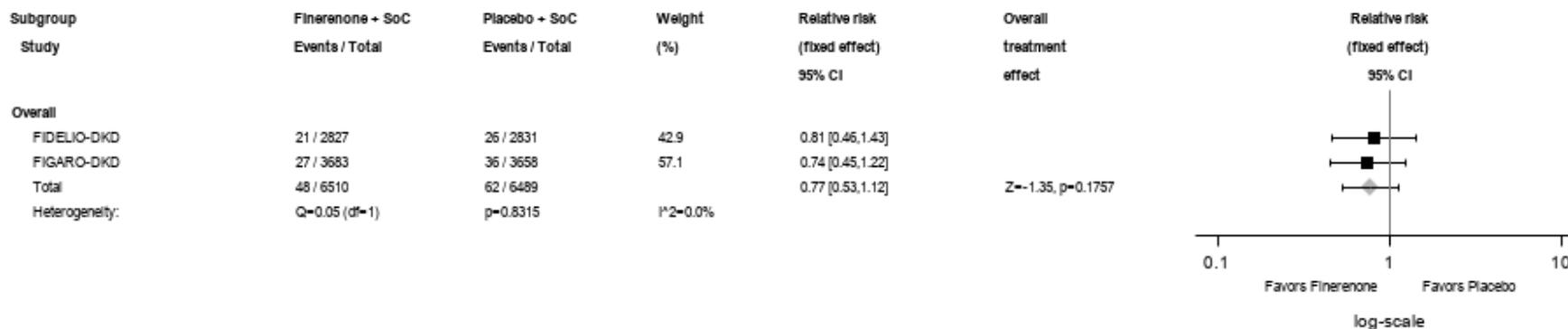


Abbildung 358 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Myokardiale Ischämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

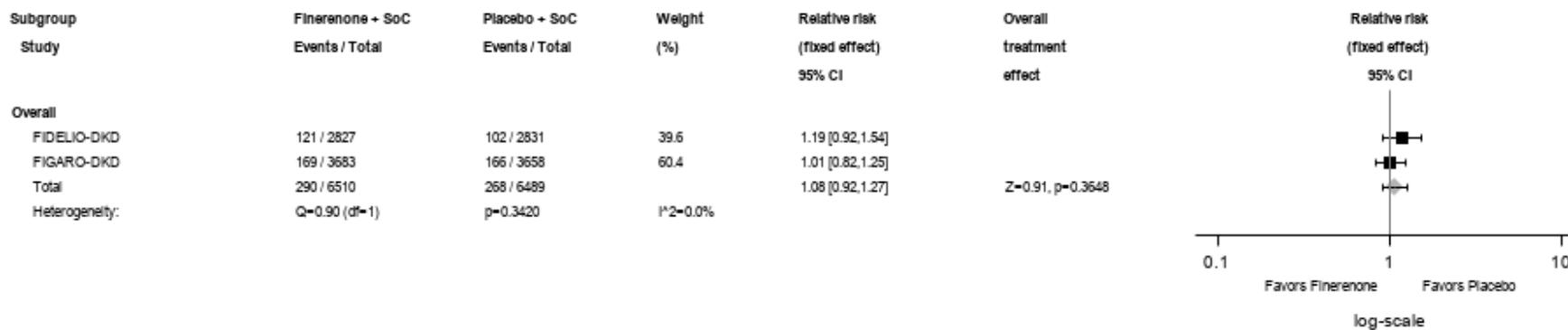


Abbildung 359 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

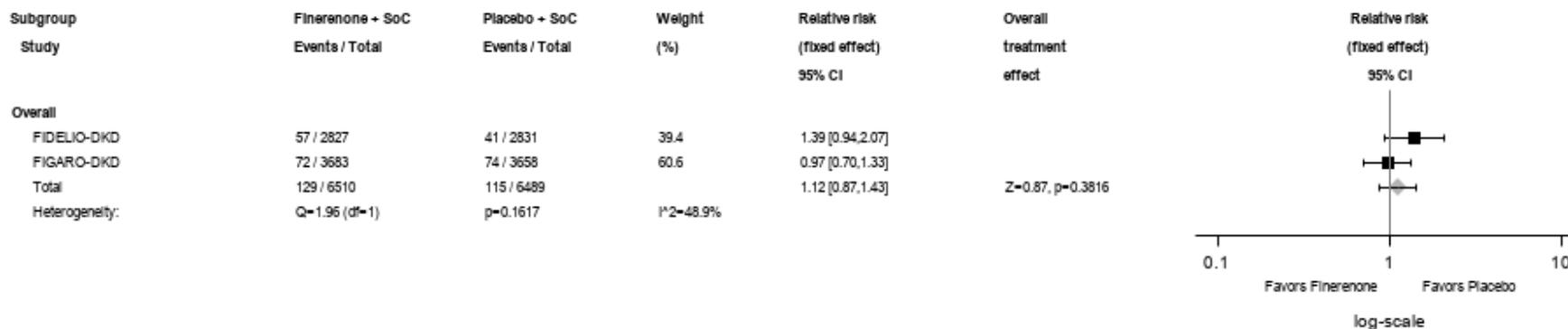


Abbildung 360 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Vertigo aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

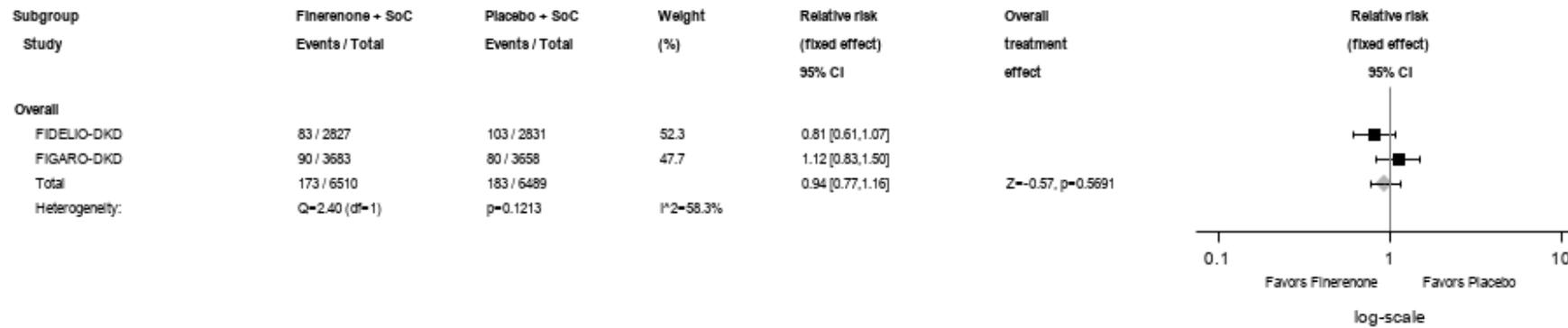


Abbildung 361 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Endokrine Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

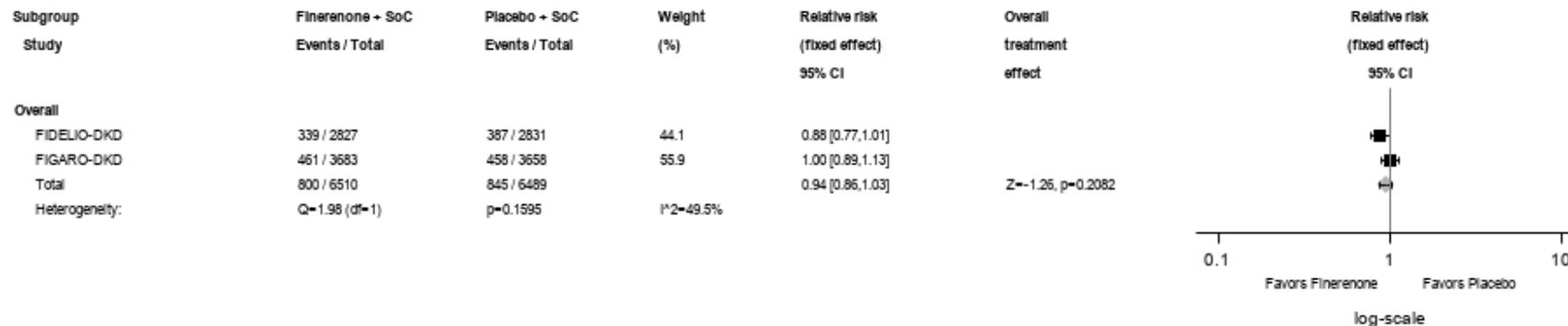


Abbildung 362 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

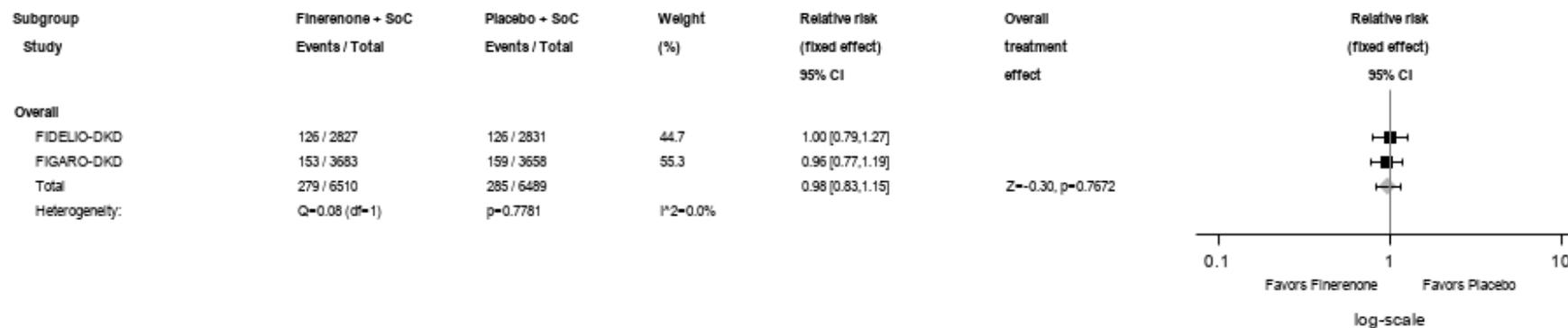


Abbildung 363 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Katarakt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

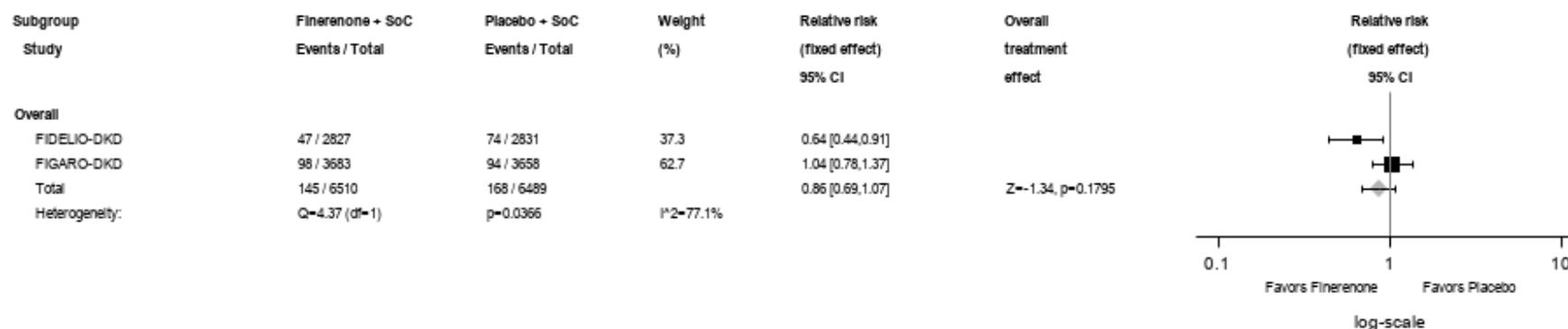


Abbildung 364 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetische Retinopathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

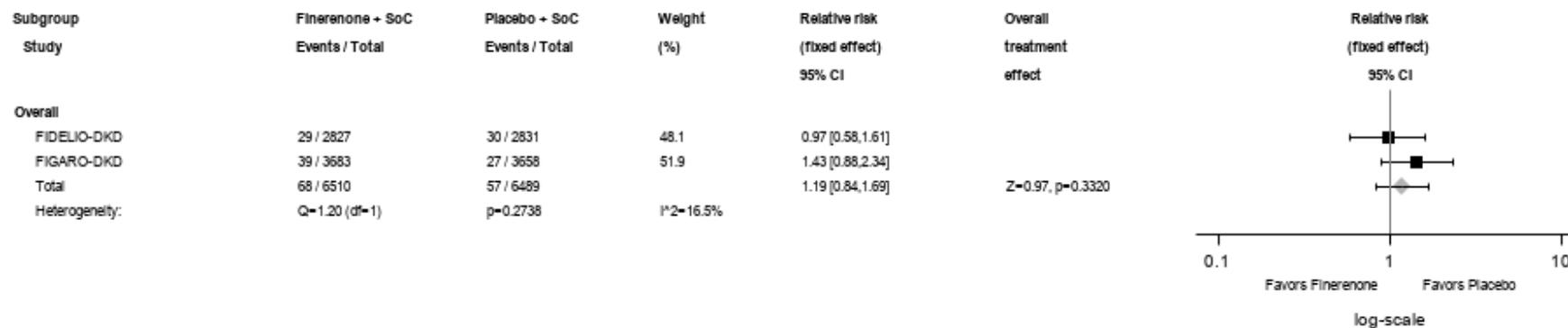


Abbildung 365 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Glaskörperblutung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

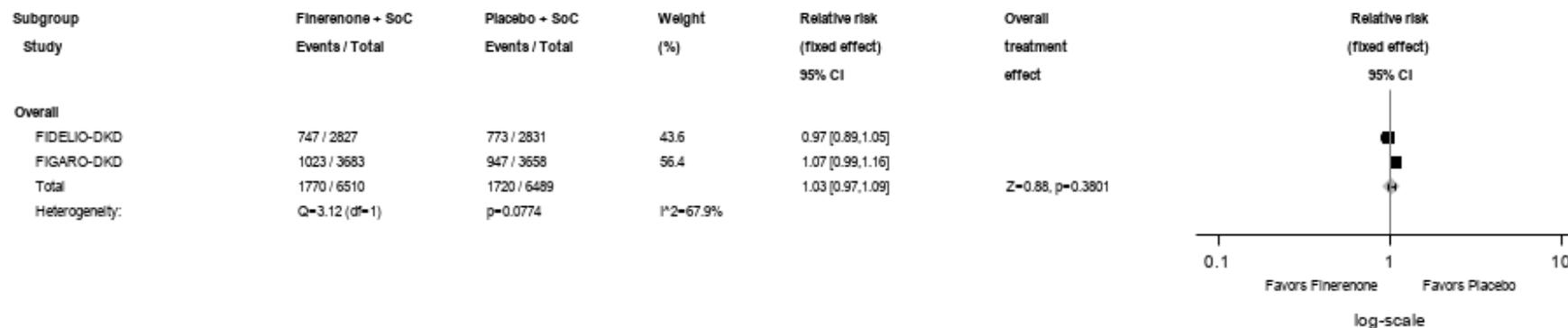


Abbildung 366 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

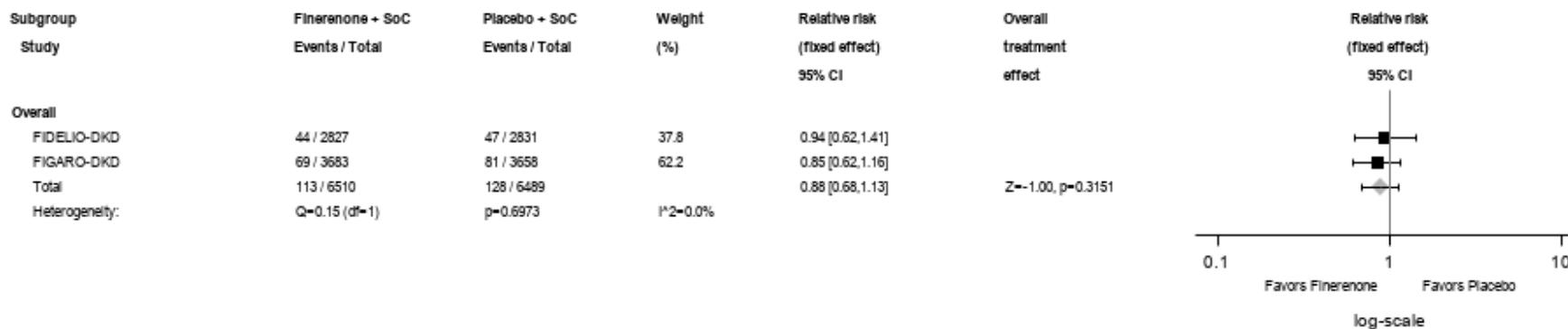


Abbildung 367 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

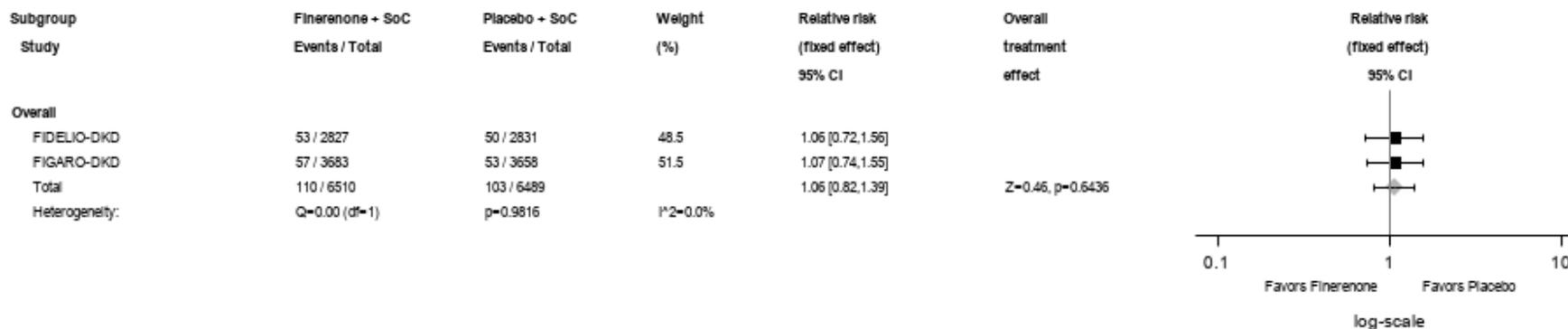


Abbildung 368 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schmerzen Oberbrauch aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

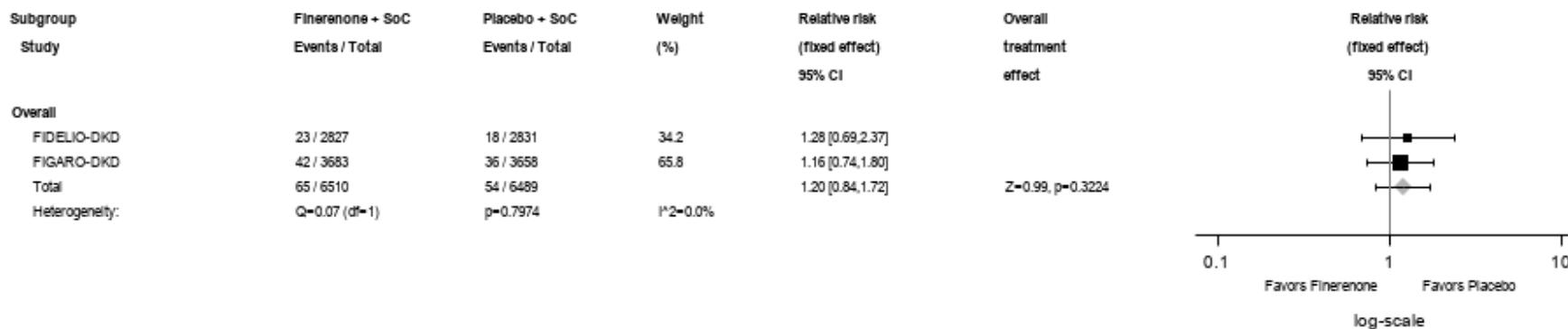


Abbildung 369 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Chronische Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

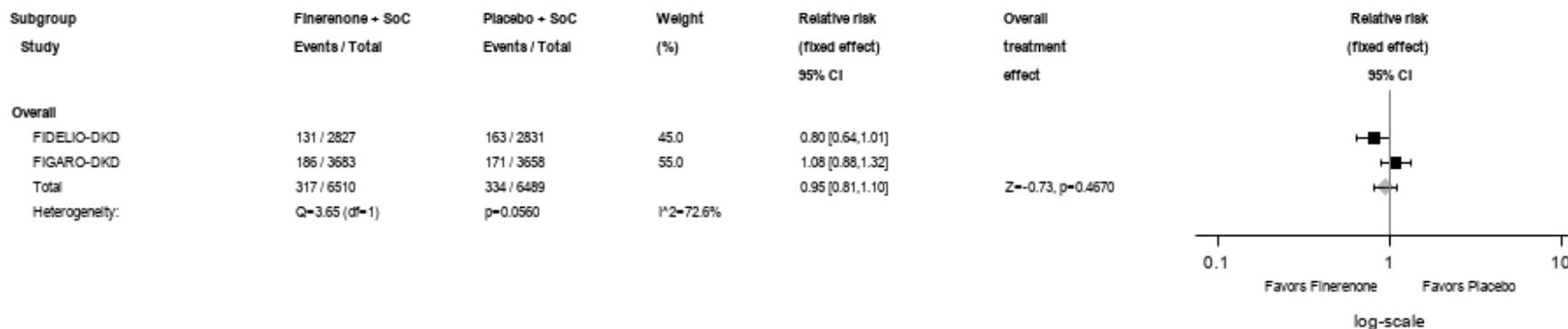


Abbildung 370 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Obstipation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

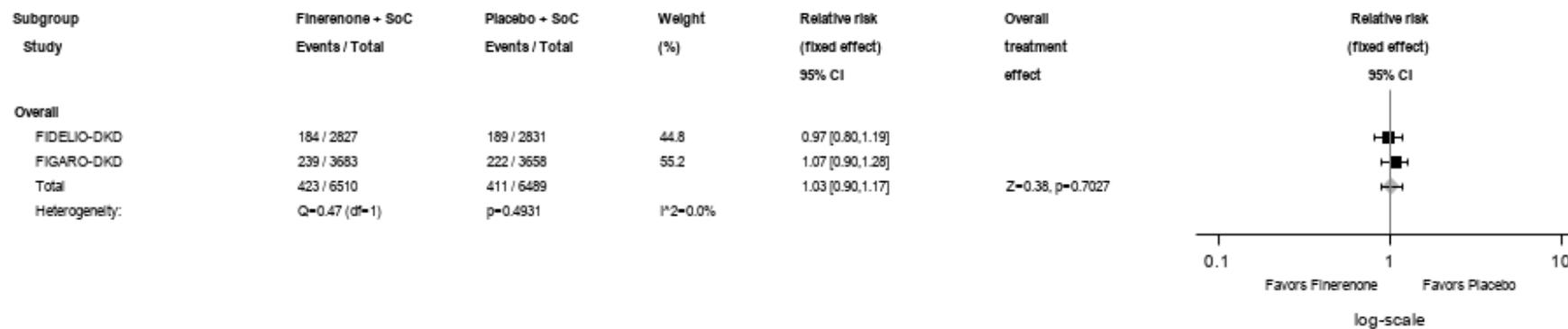


Abbildung 371 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

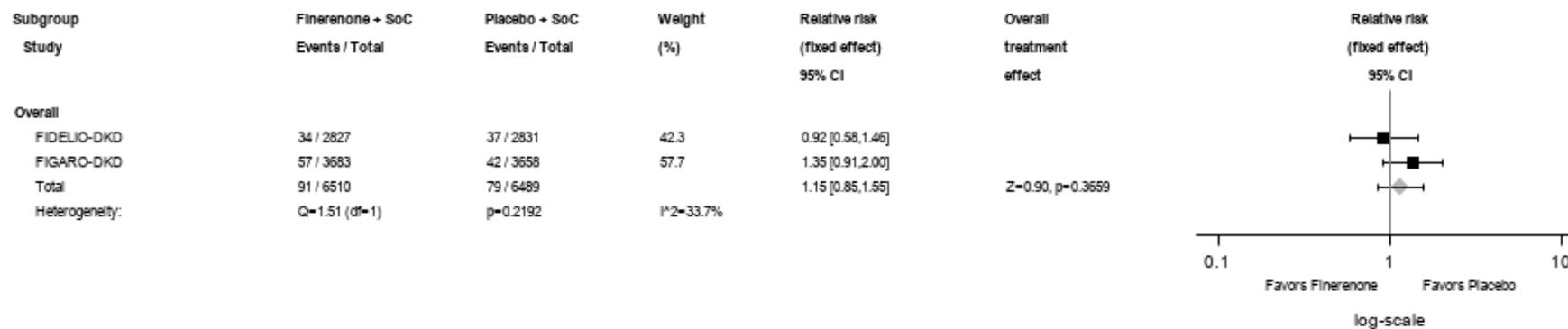


Abbildung 372 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dyspepsie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

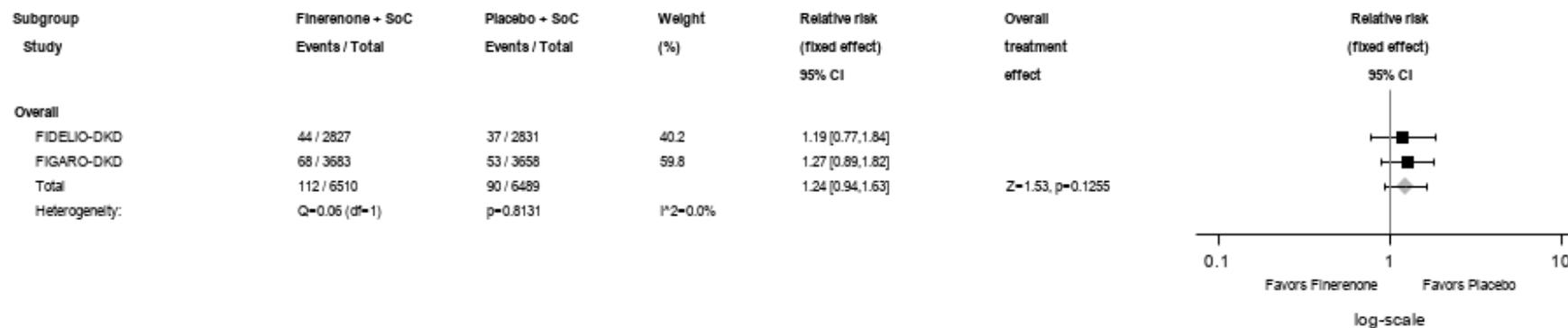


Abbildung 373 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

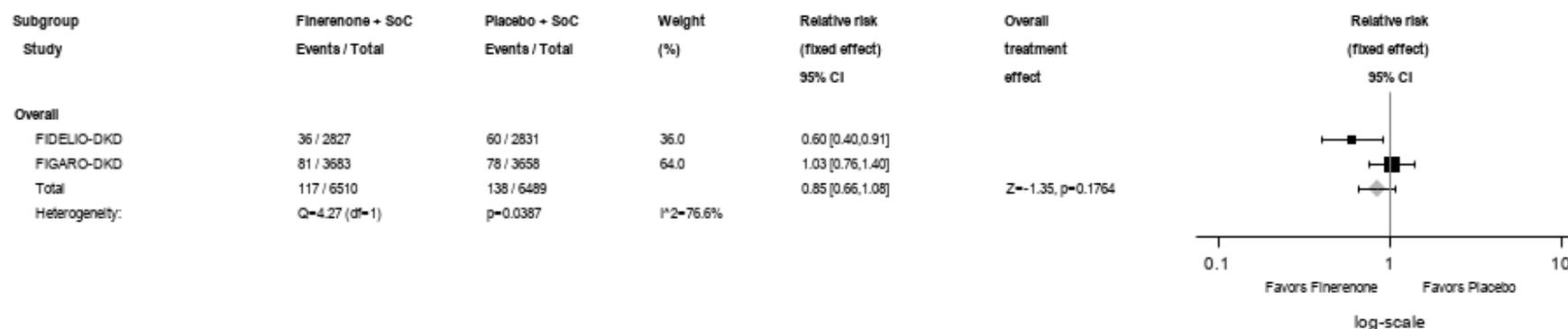


Abbildung 374 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gastroösophageale Refluxerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

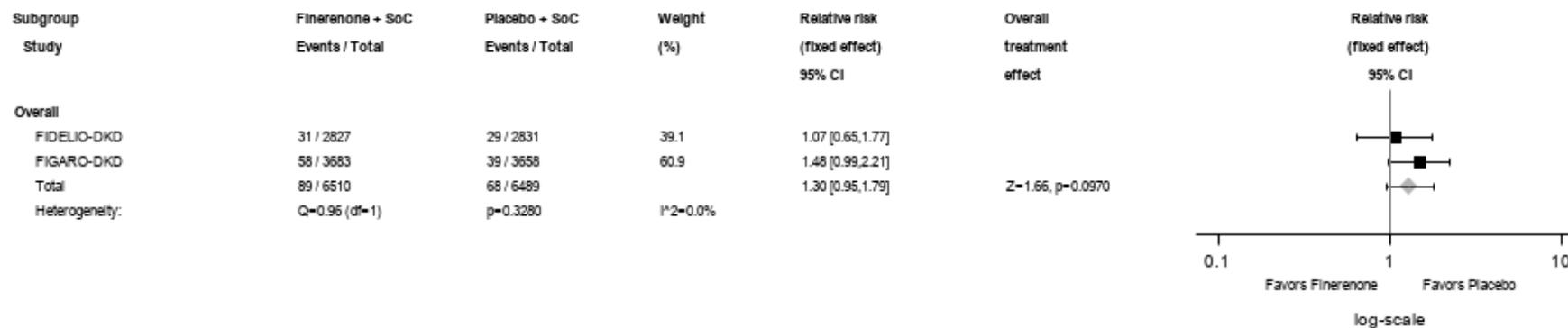


Abbildung 375 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hämorrhoiden aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

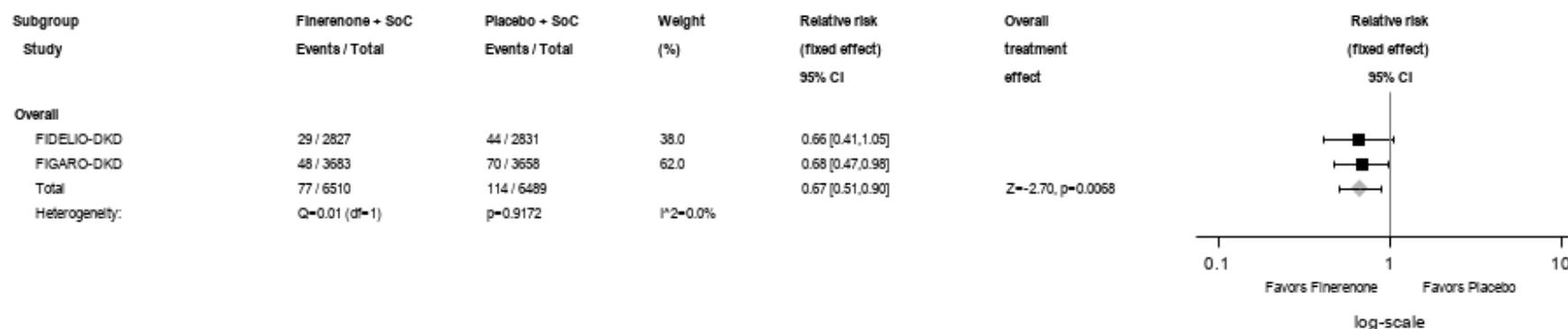


Abbildung 376 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dickdarmpolyp aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

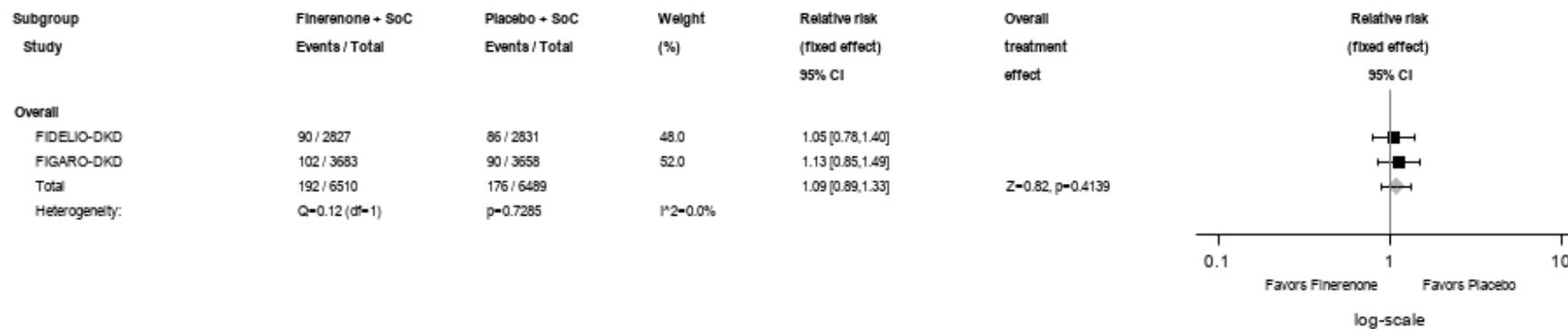


Abbildung 377 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Übelkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

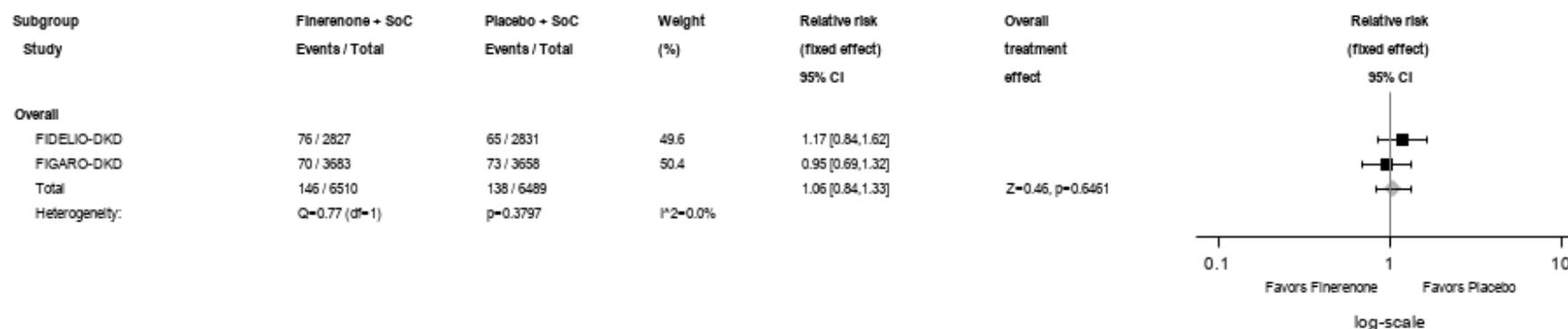


Abbildung 378 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Erbrechen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

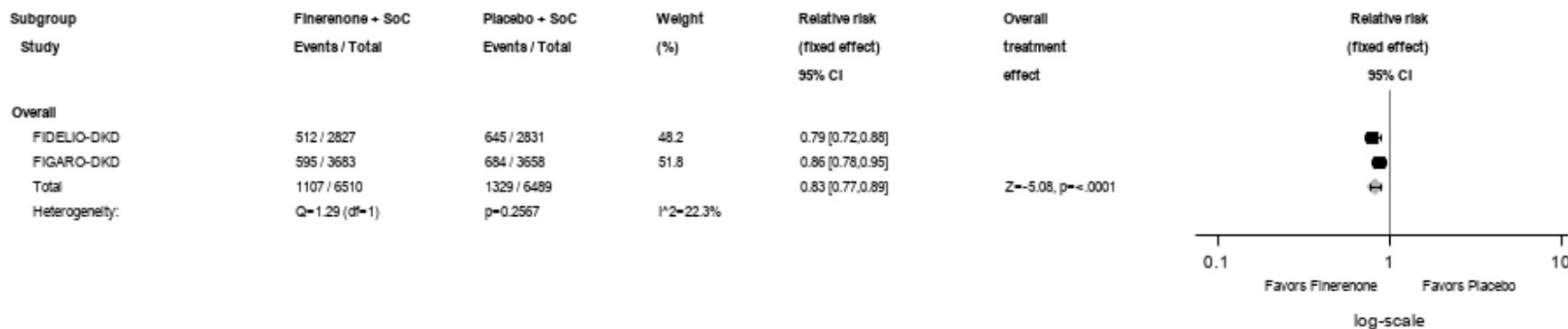


Abbildung 379 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

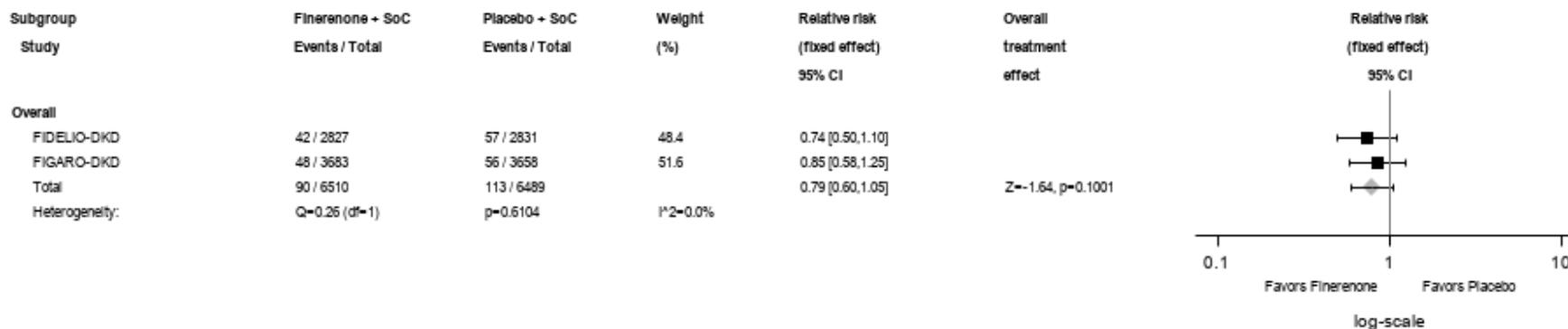


Abbildung 380 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Asthenie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

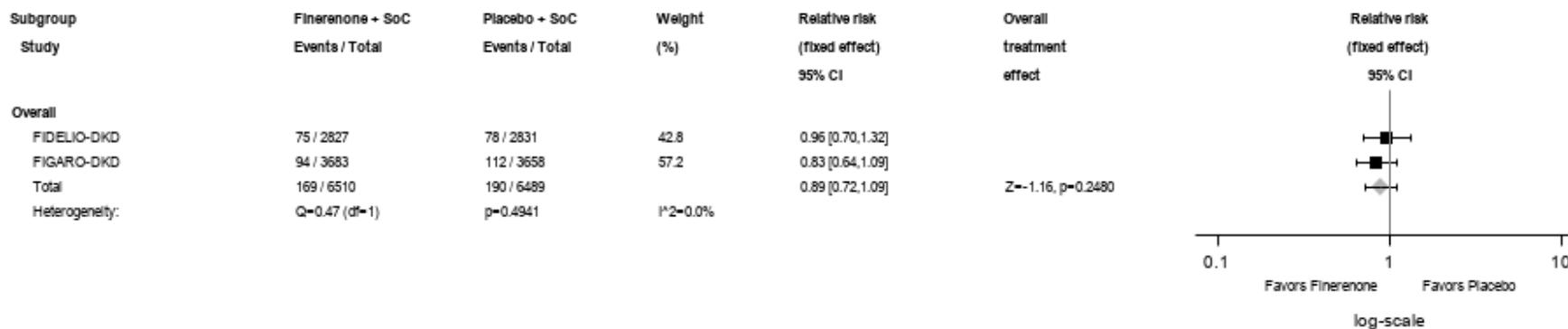


Abbildung 381 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Brustkorbschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

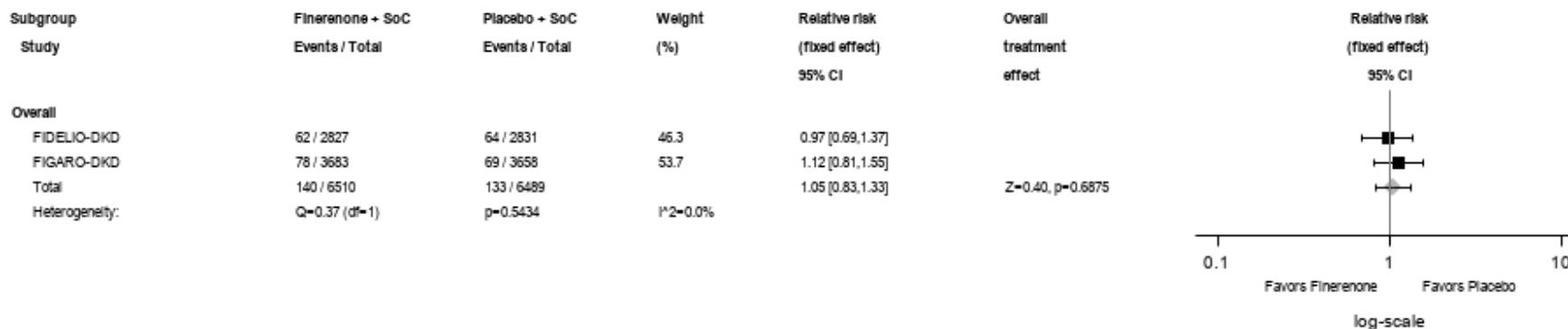


Abbildung 382 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ermüdung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

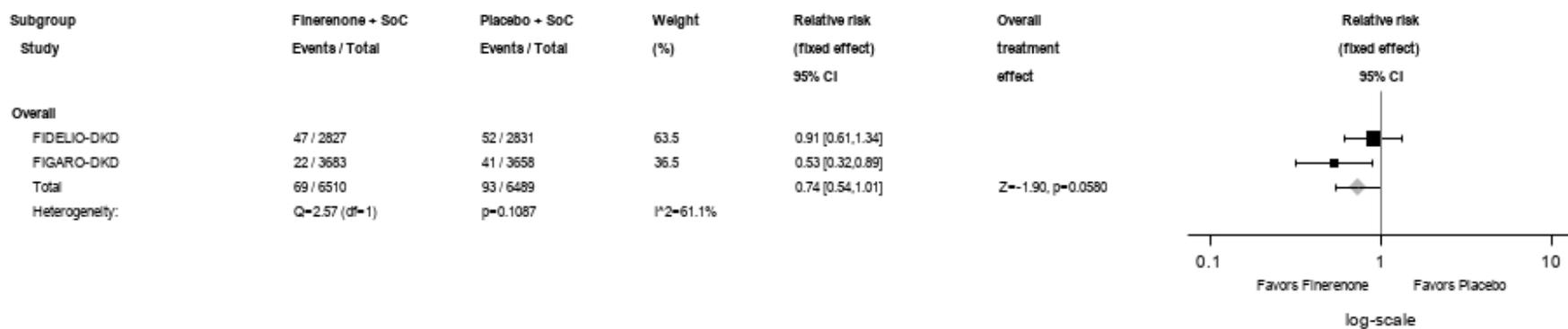


Abbildung 383 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ödem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

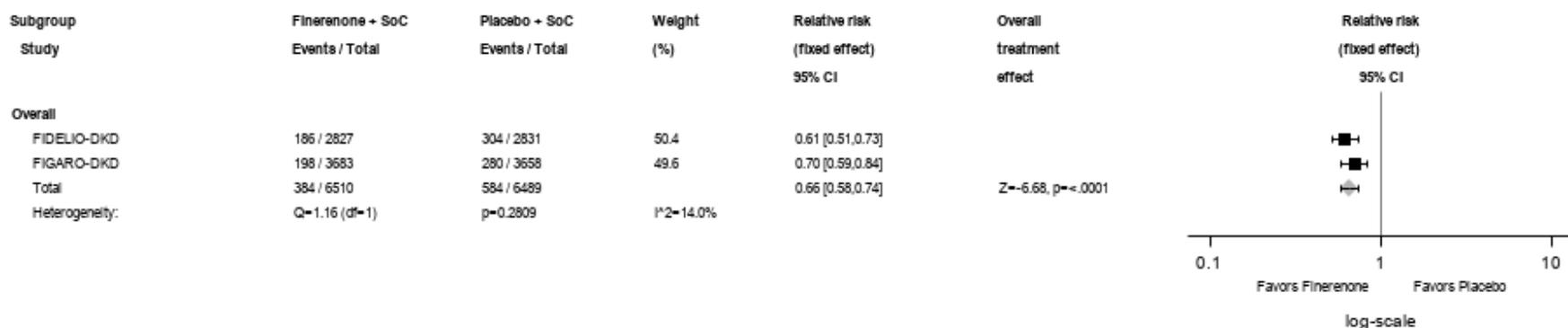


Abbildung 384 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

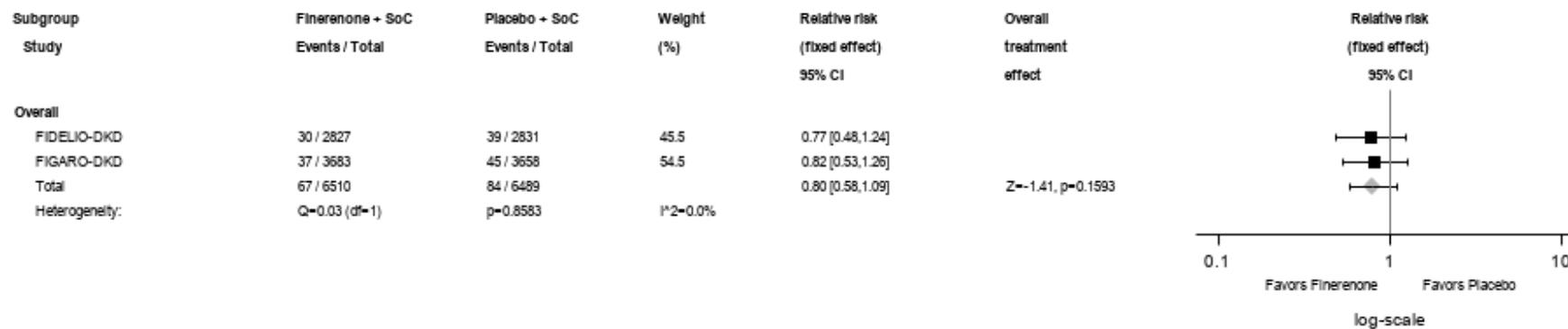


Abbildung 385 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Periphere Schwellung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

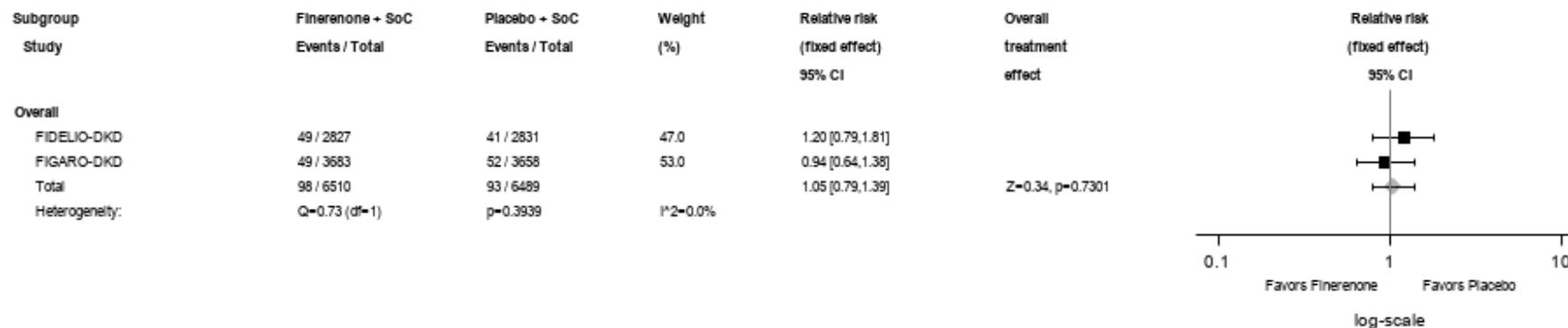


Abbildung 386 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Fieber aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

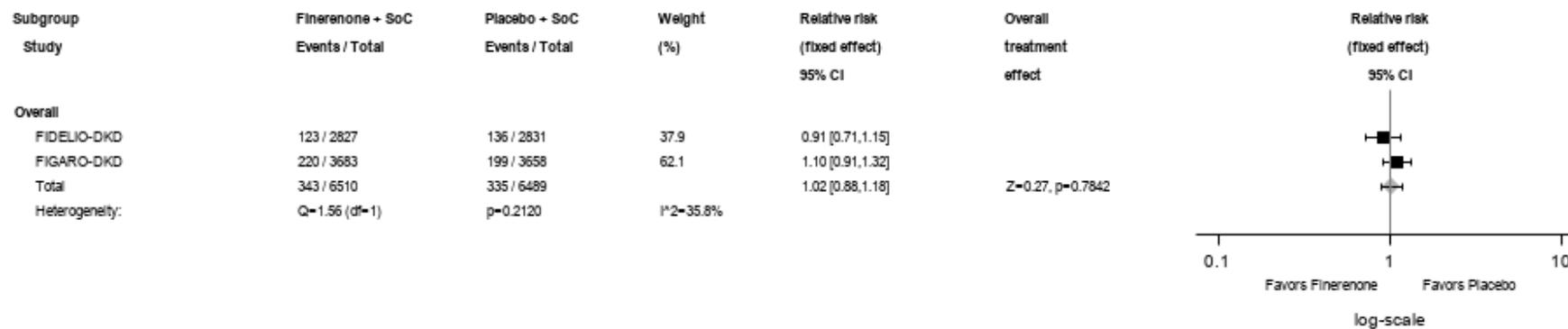


Abbildung 387 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

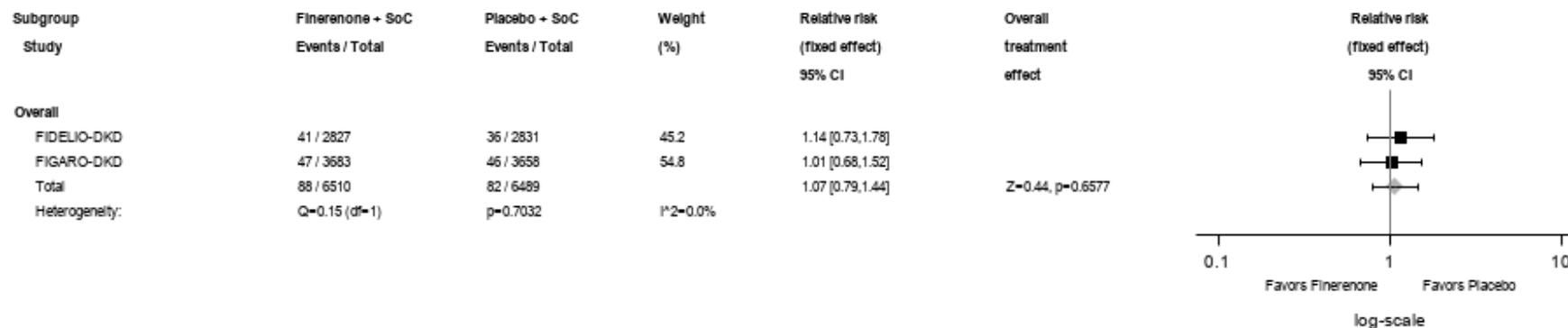


Abbildung 388 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Cholelithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

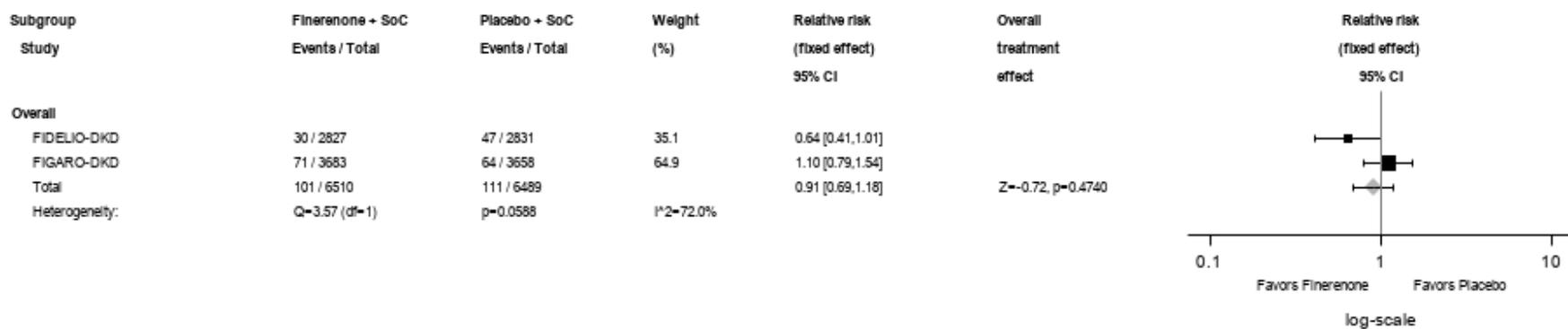


Abbildung 389 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Steatosis hepatis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

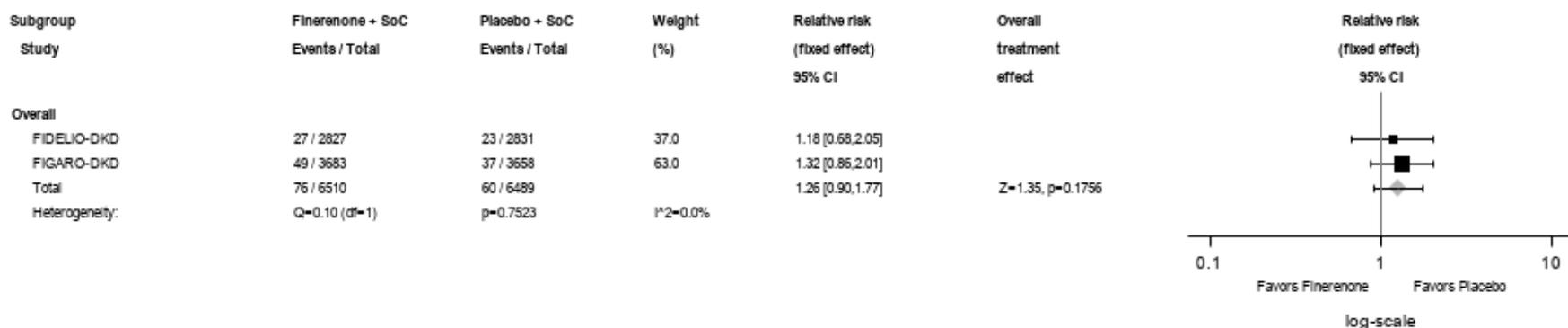


Abbildung 390 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

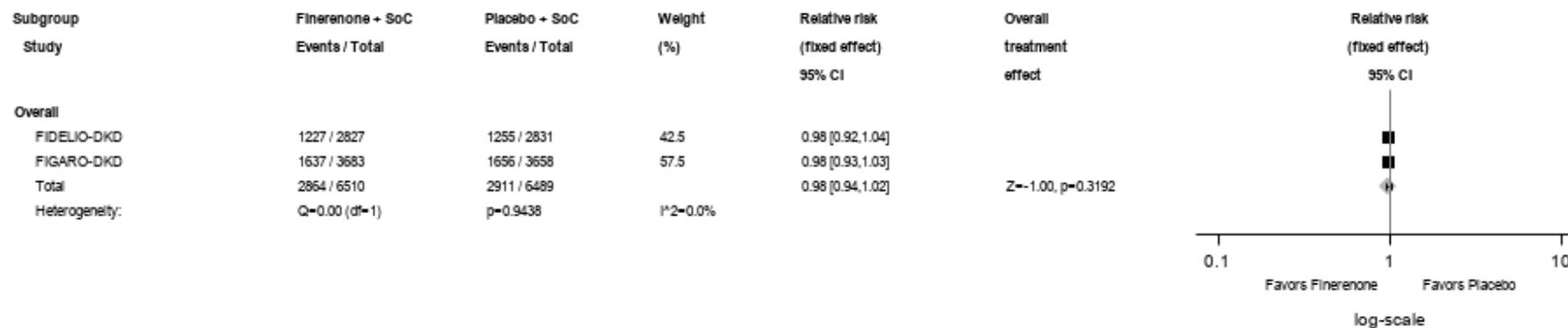


Abbildung 391 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

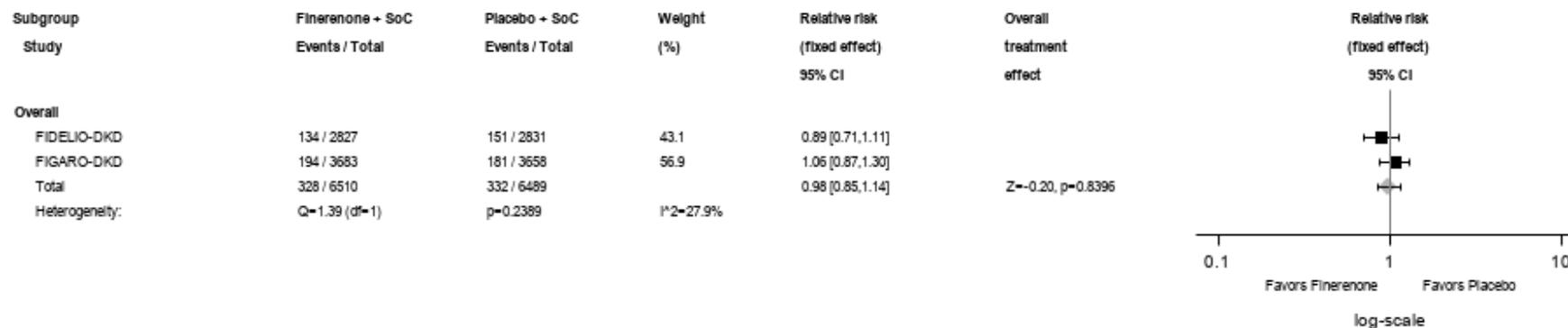


Abbildung 392 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Bronchitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

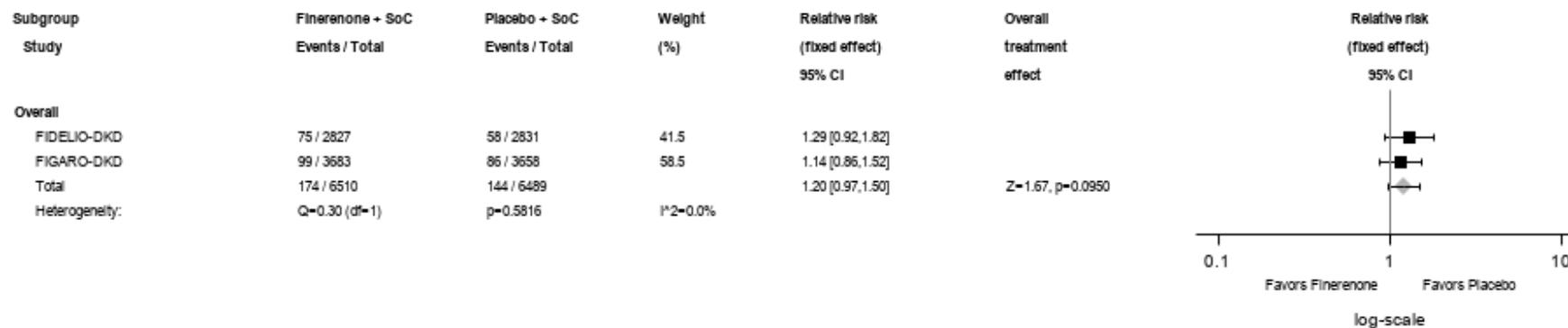


Abbildung 393 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

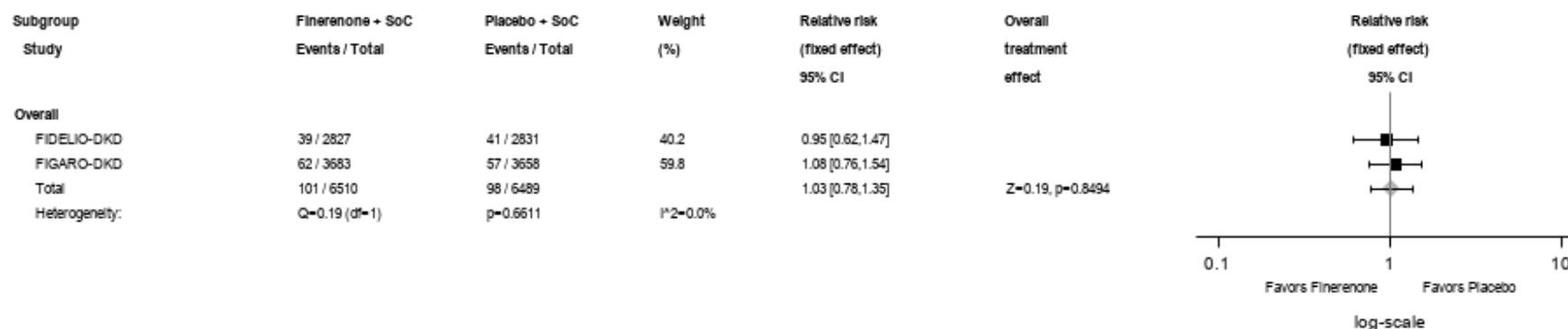


Abbildung 394 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Konjunktivitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

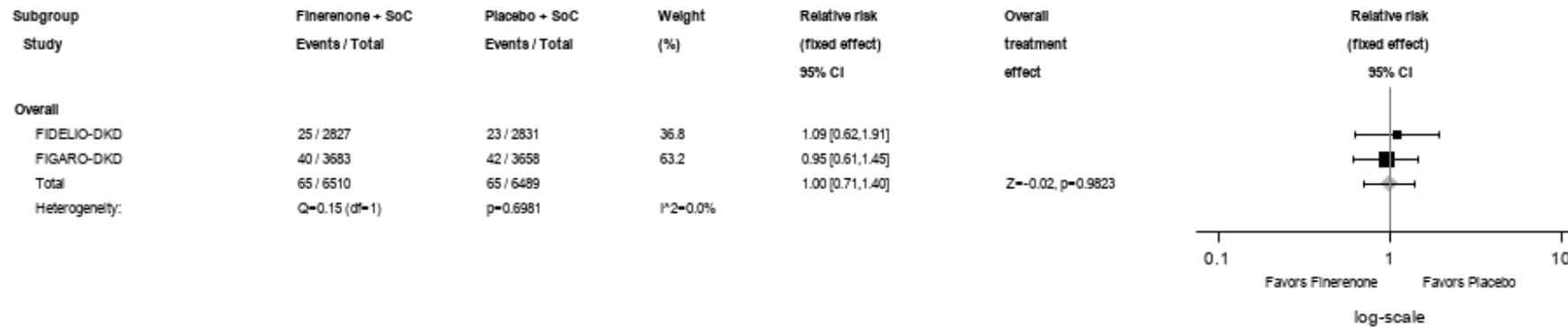


Abbildung 395 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Zystitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

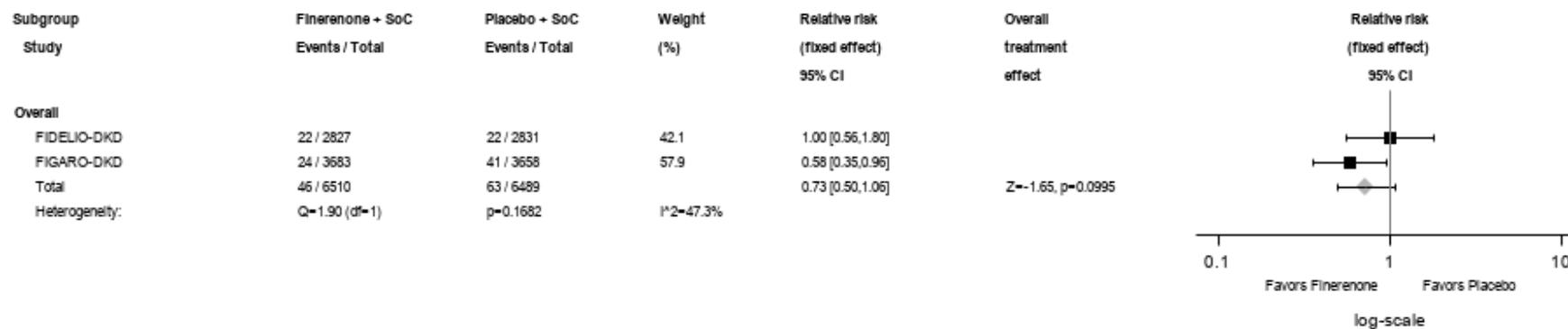


Abbildung 396 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Erysipel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

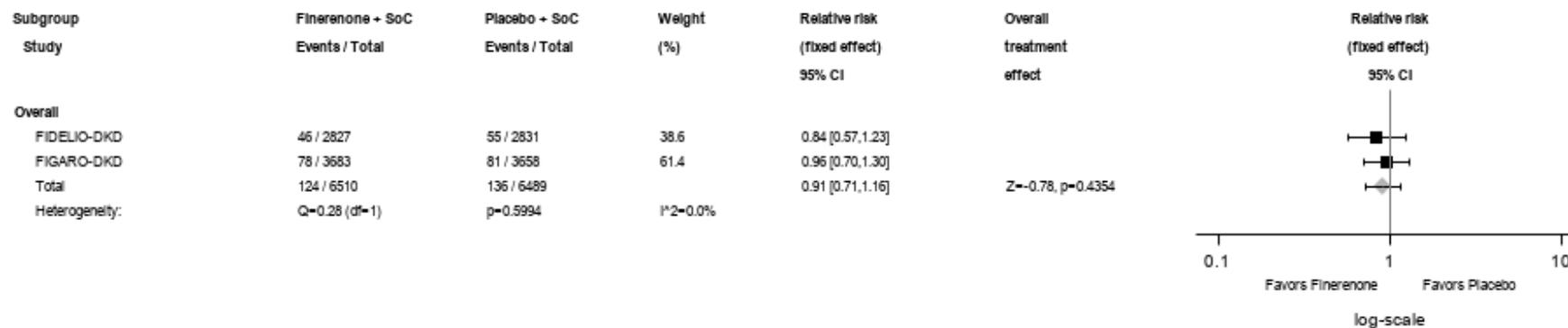


Abbildung 397 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gastroenteritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

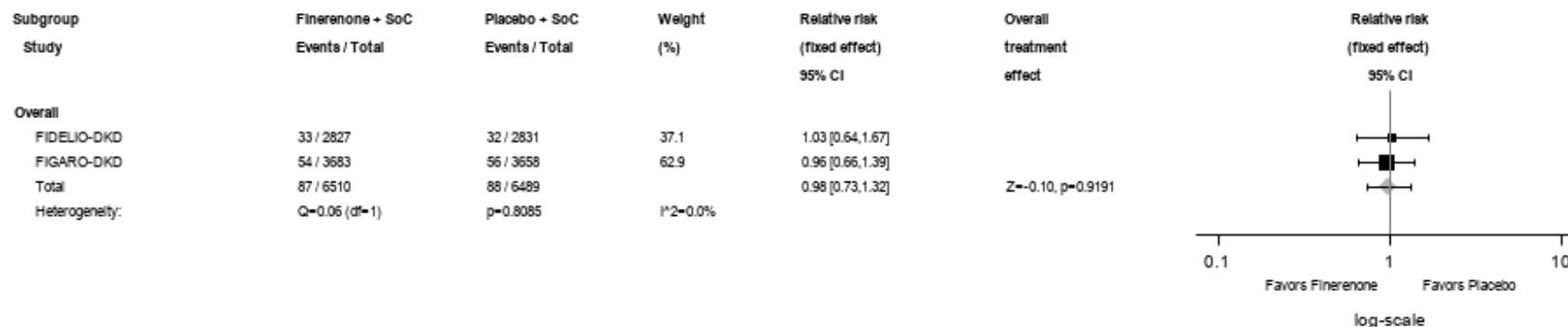


Abbildung 398 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Herpes zoster aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

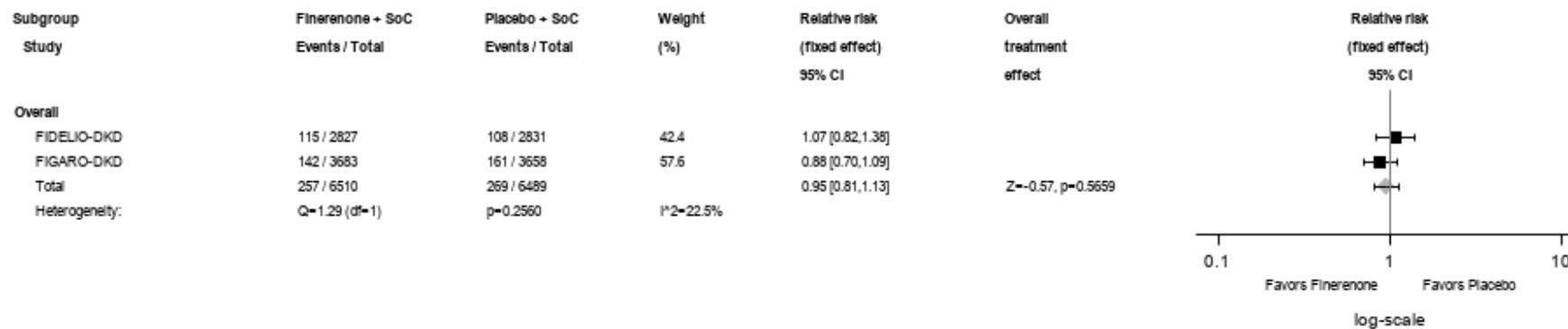


Abbildung 399 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Grippe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

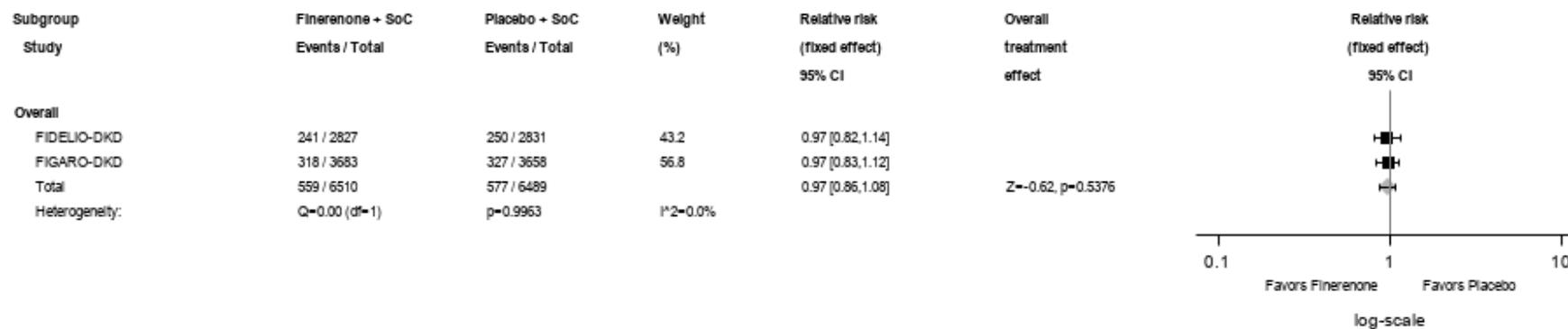


Abbildung 400 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nasopharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

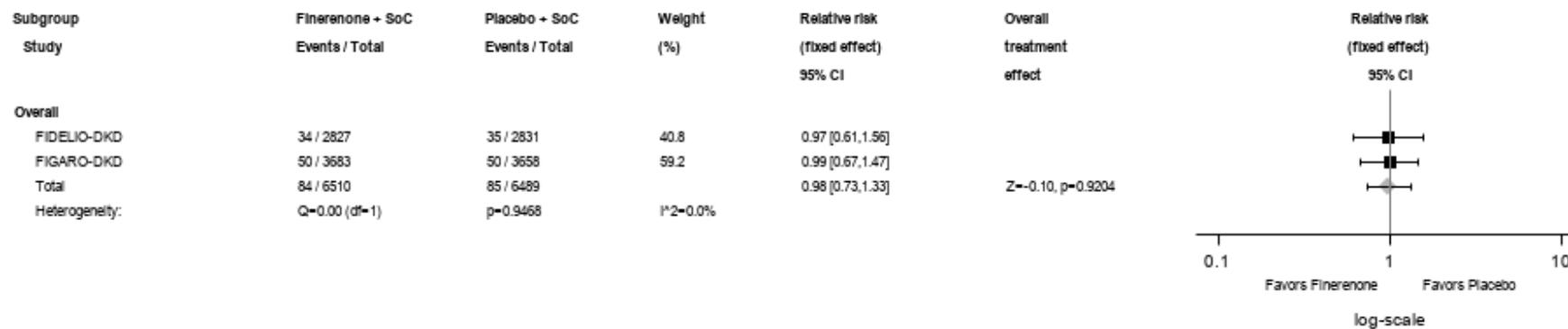


Abbildung 401 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Pharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

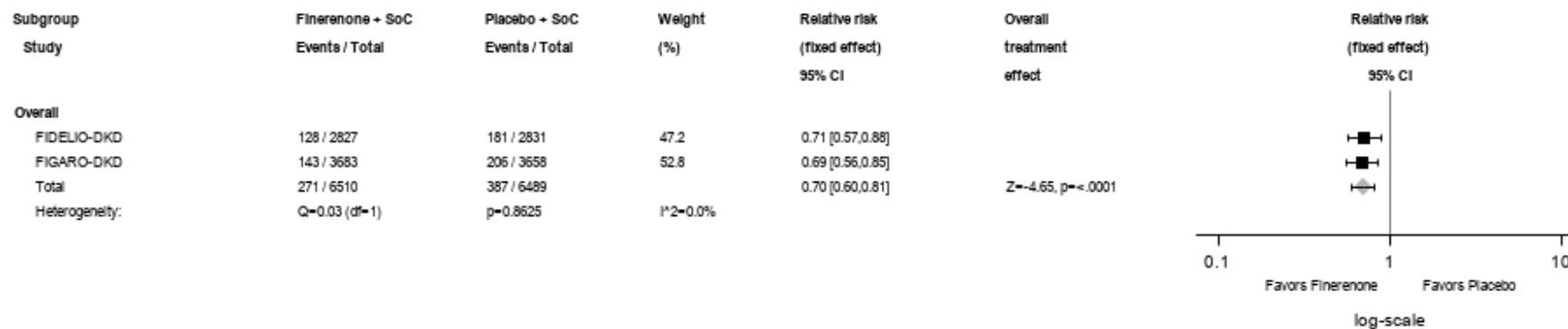


Abbildung 402 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

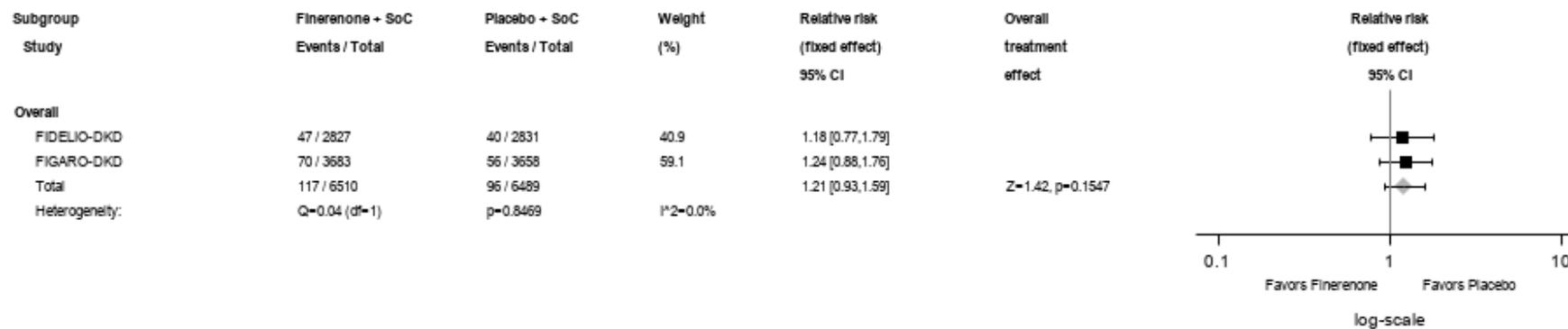


Abbildung 403 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Atemwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

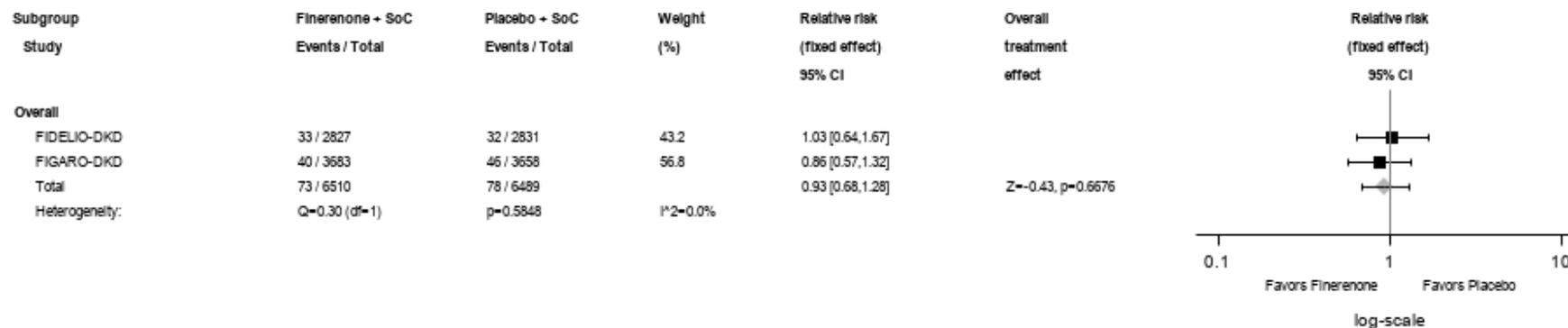


Abbildung 404 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Sinusitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

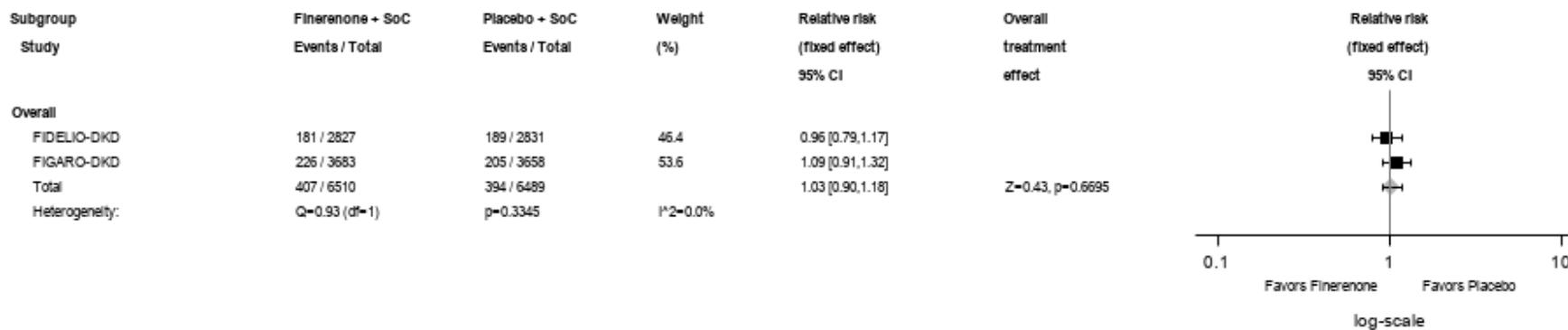


Abbildung 405 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

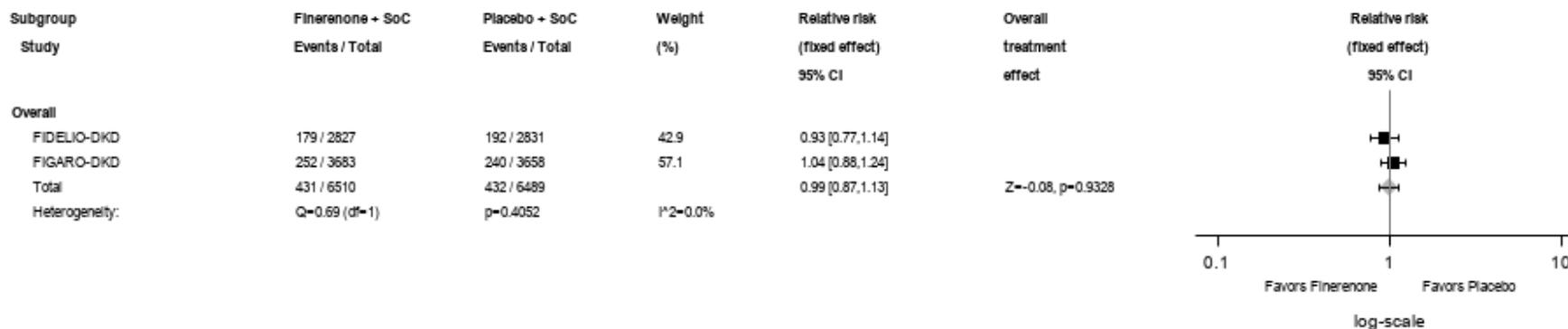


Abbildung 406 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

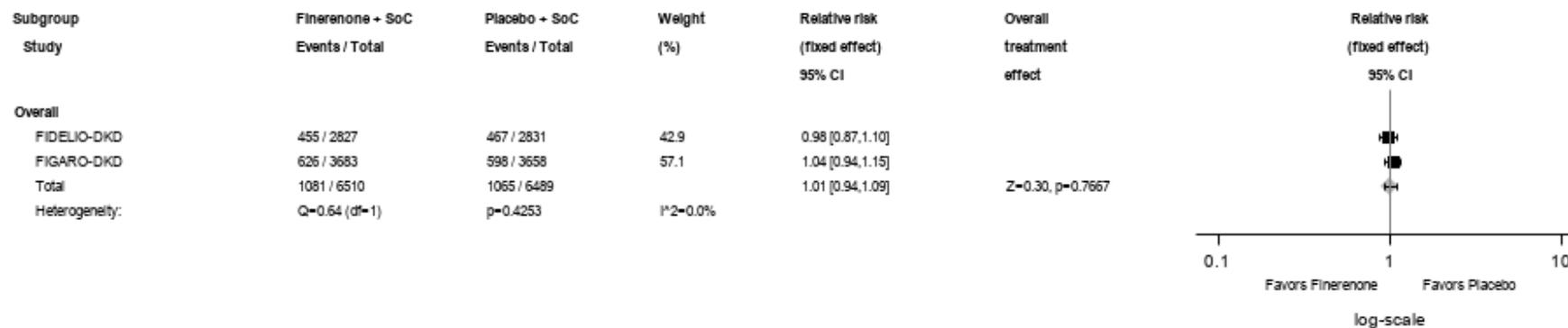


Abbildung 407 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

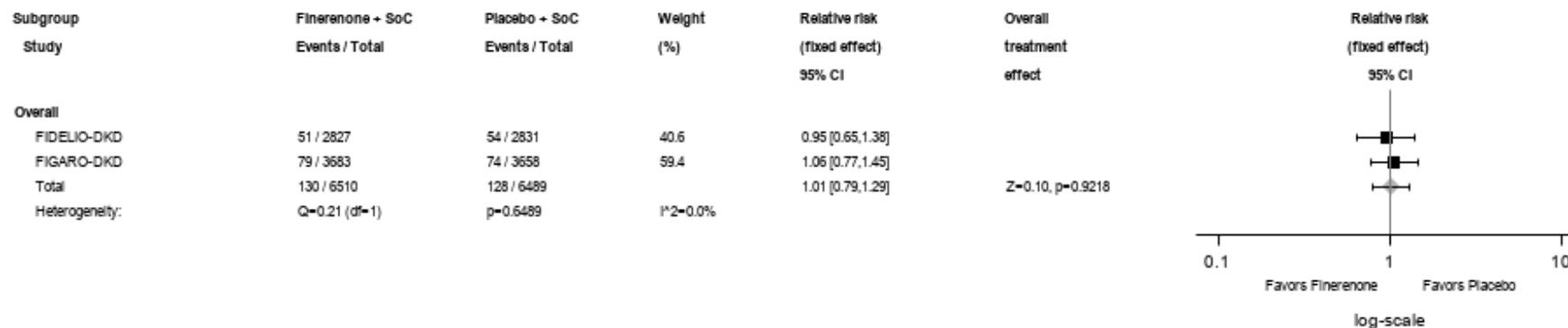


Abbildung 408 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kontusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

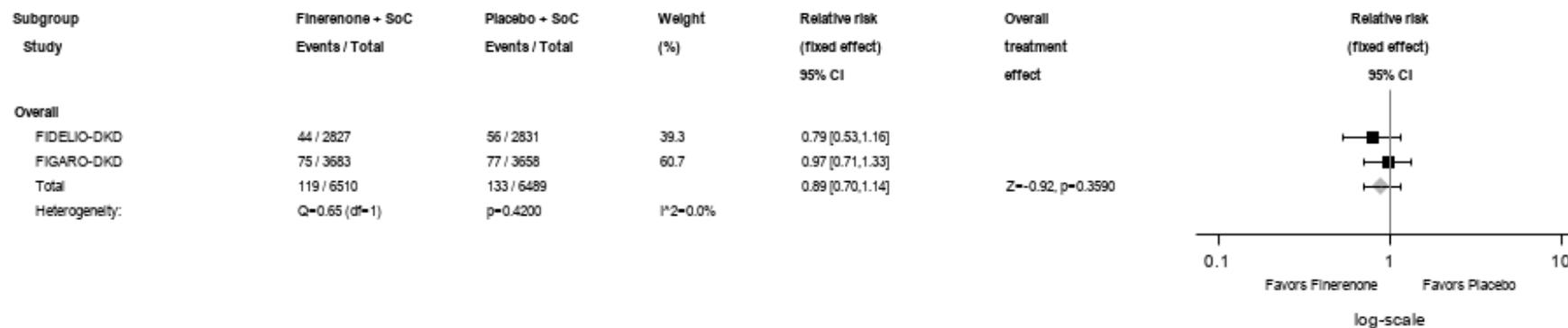


Abbildung 409 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Sturz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

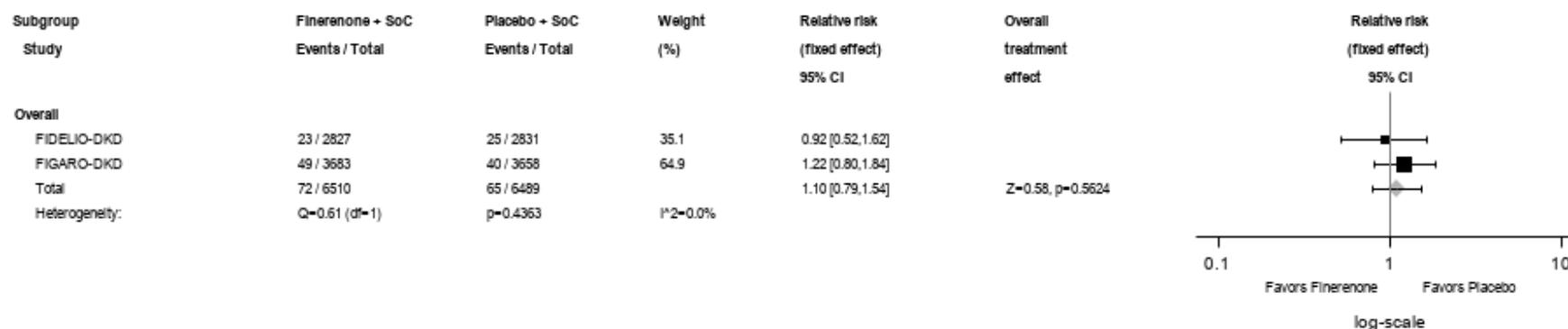


Abbildung 410 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Bänderzerrung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

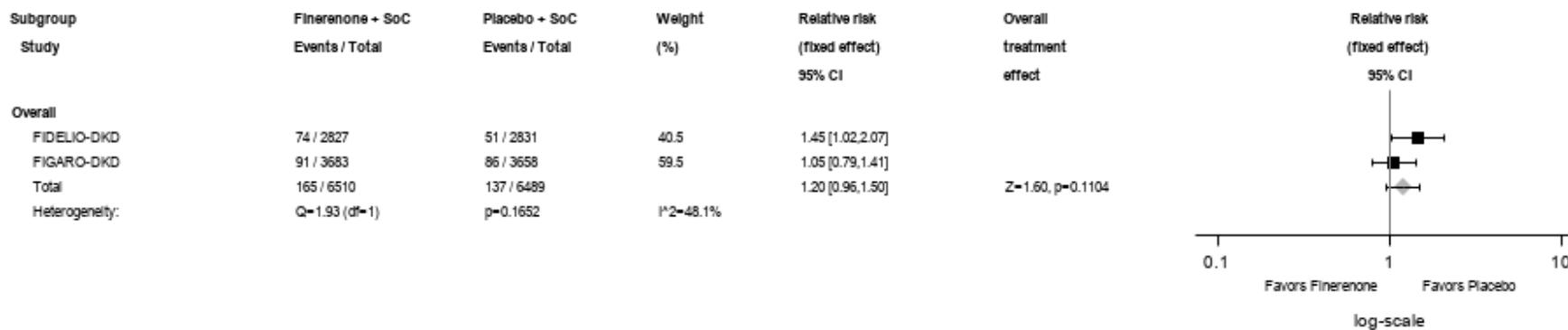


Abbildung 411 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

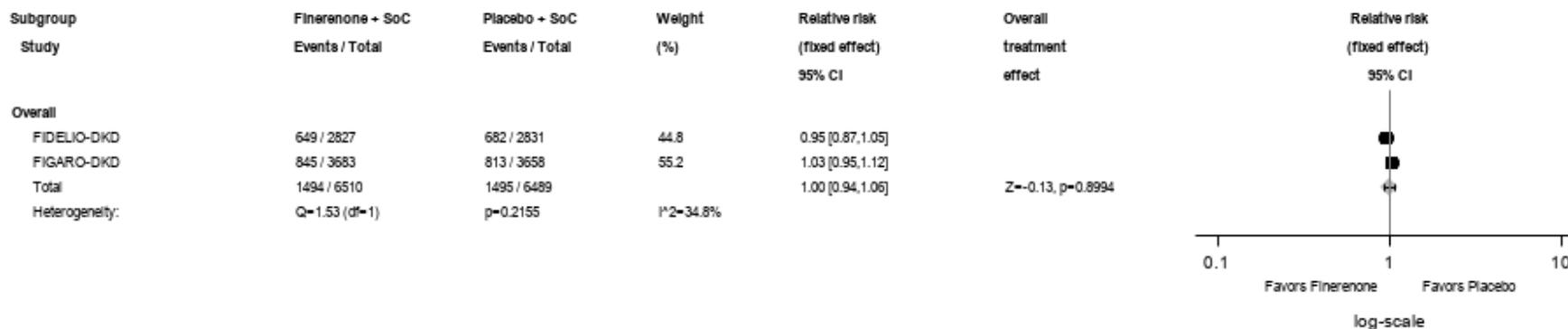


Abbildung 412 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

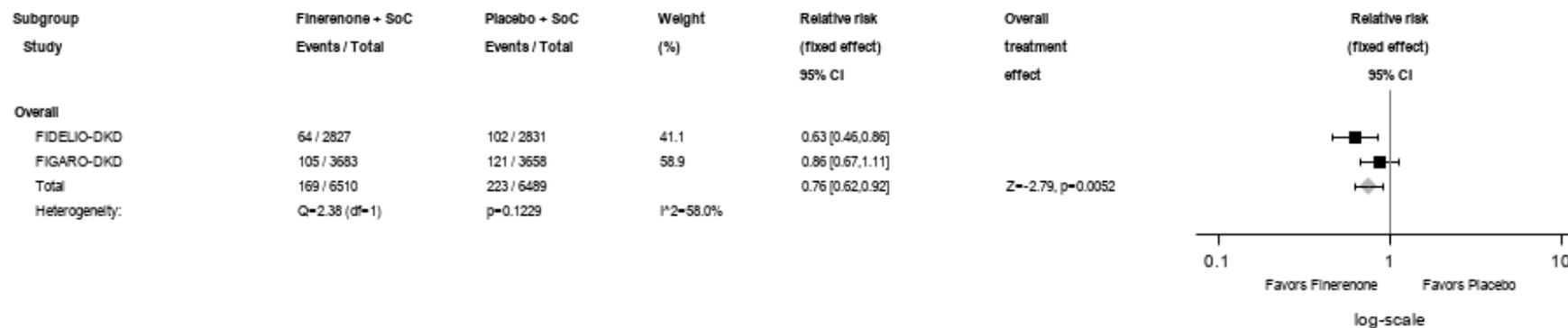


Abbildung 413 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

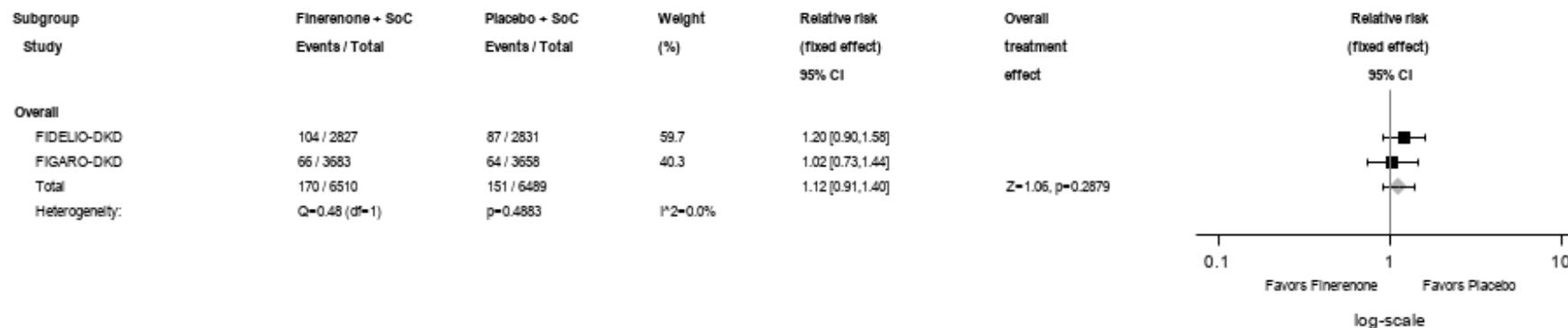


Abbildung 414 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kreatinin im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

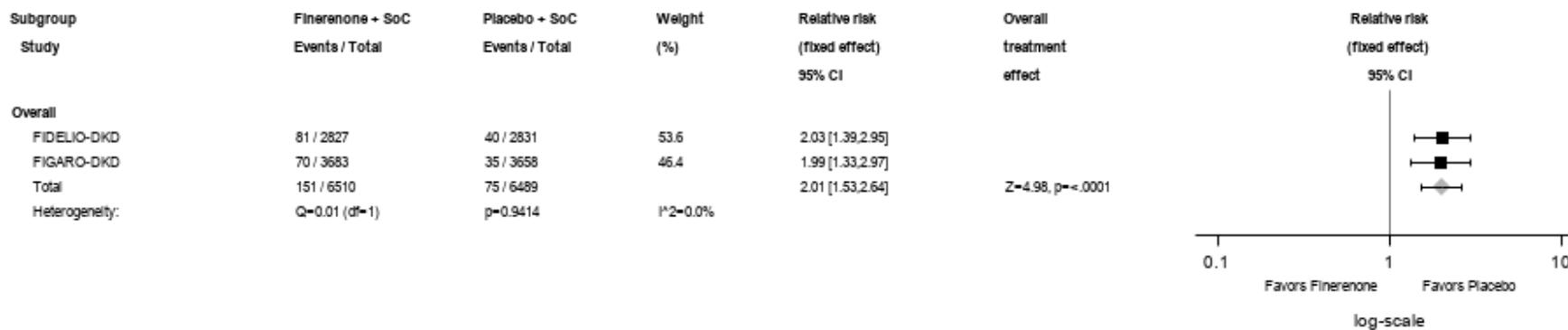


Abbildung 415 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

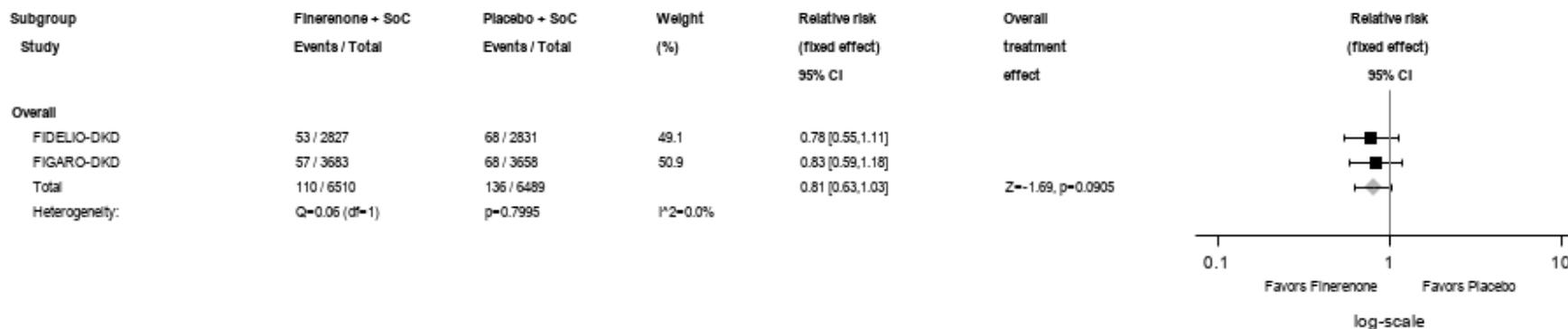


Abbildung 416 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Blutdruck erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

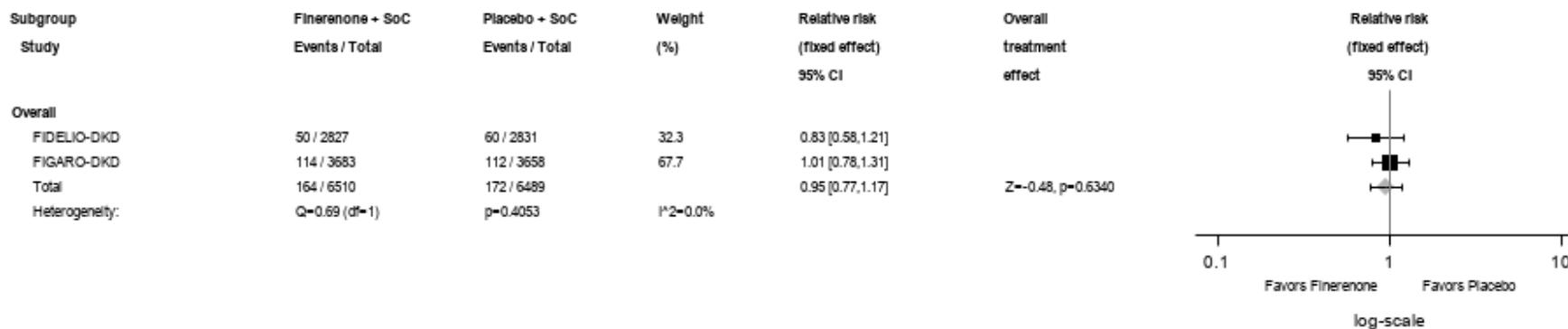


Abbildung 417 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT C-reaktives Protein erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

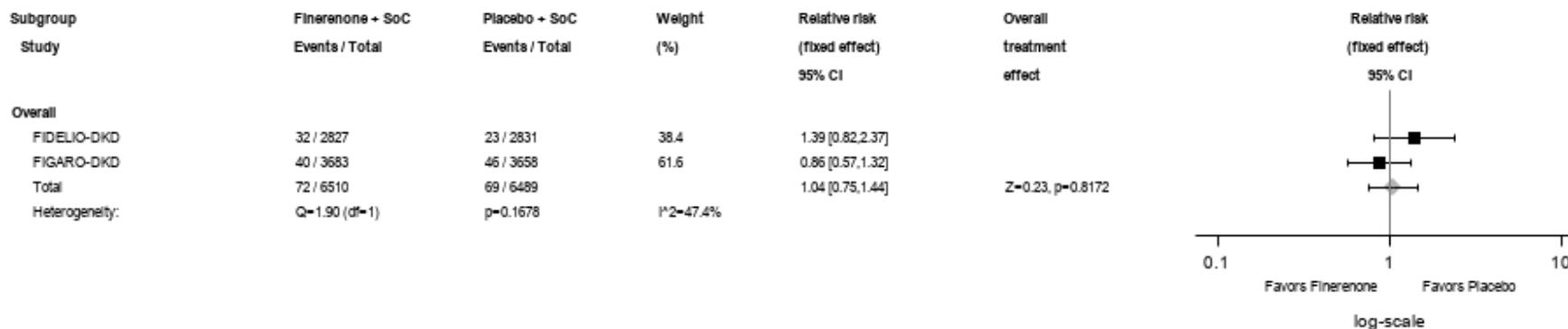


Abbildung 418 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

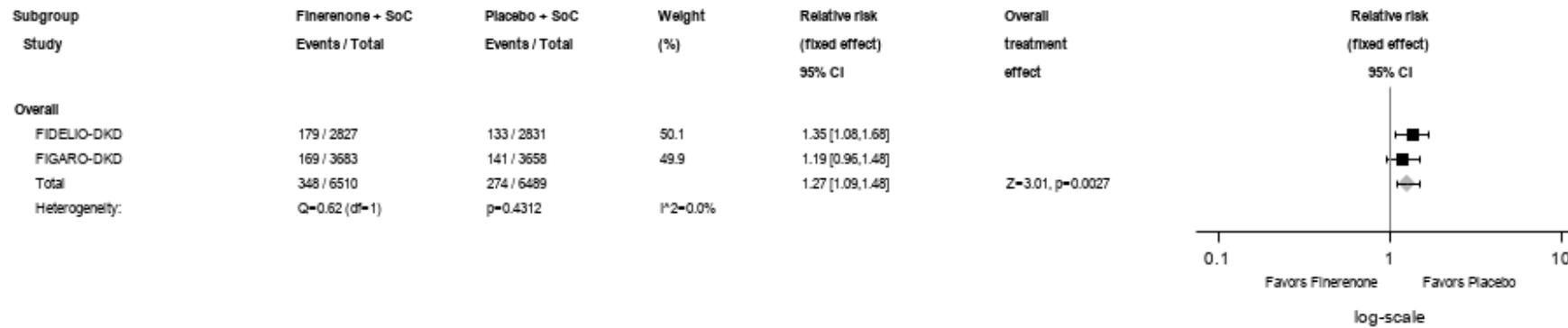


Abbildung 419 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

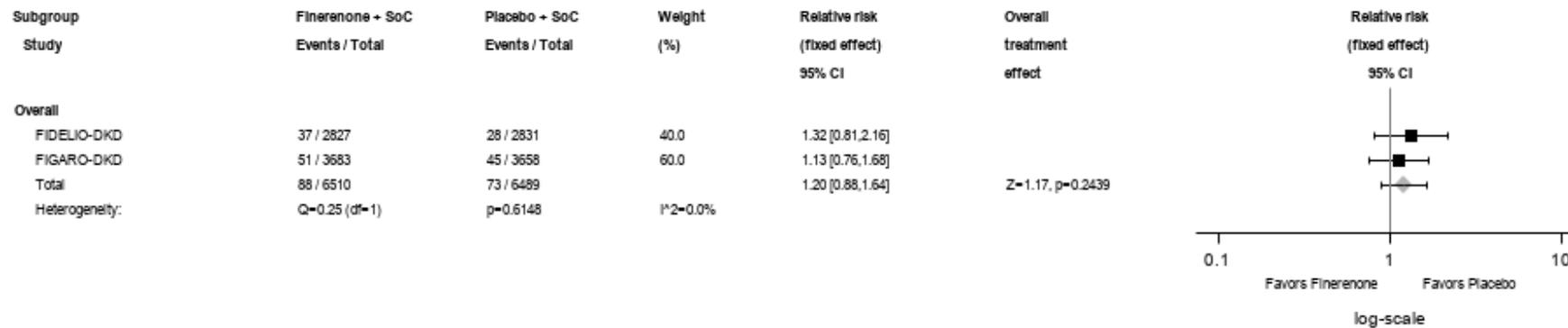


Abbildung 420 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Glykiertes Hämoglobin erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

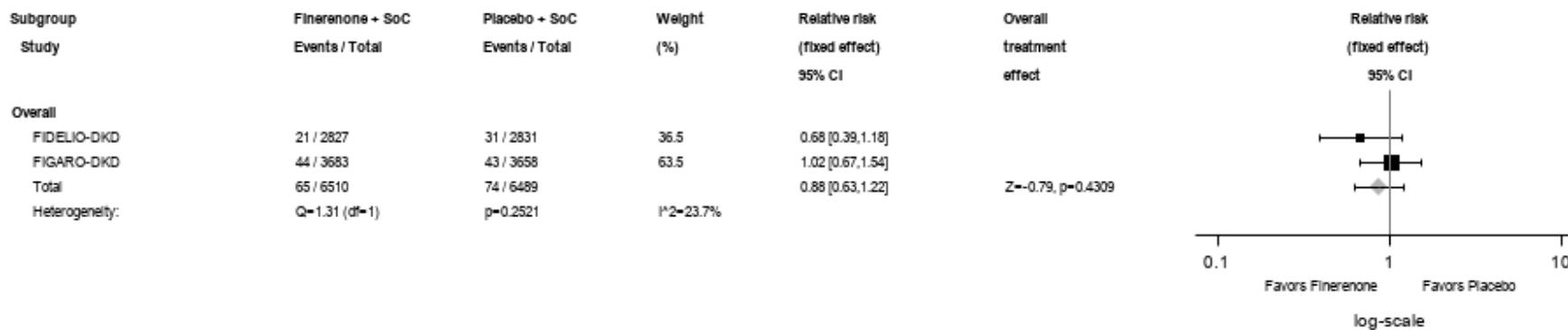


Abbildung 421 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gewicht erniedrigt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

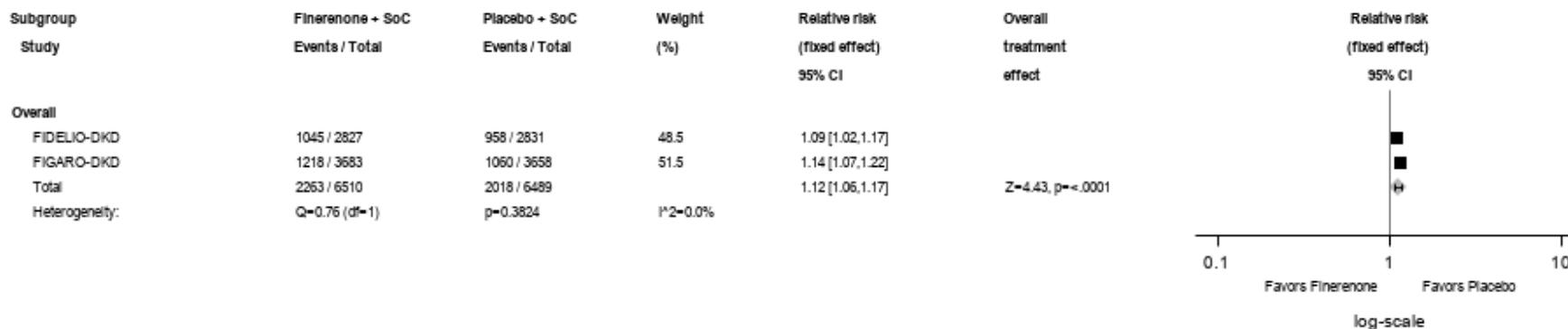


Abbildung 422 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

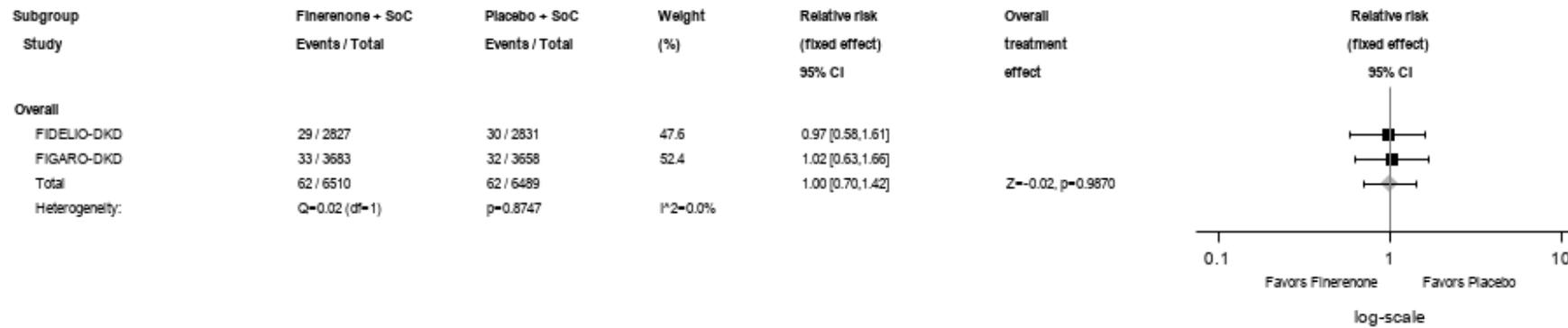


Abbildung 423 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Appetit vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

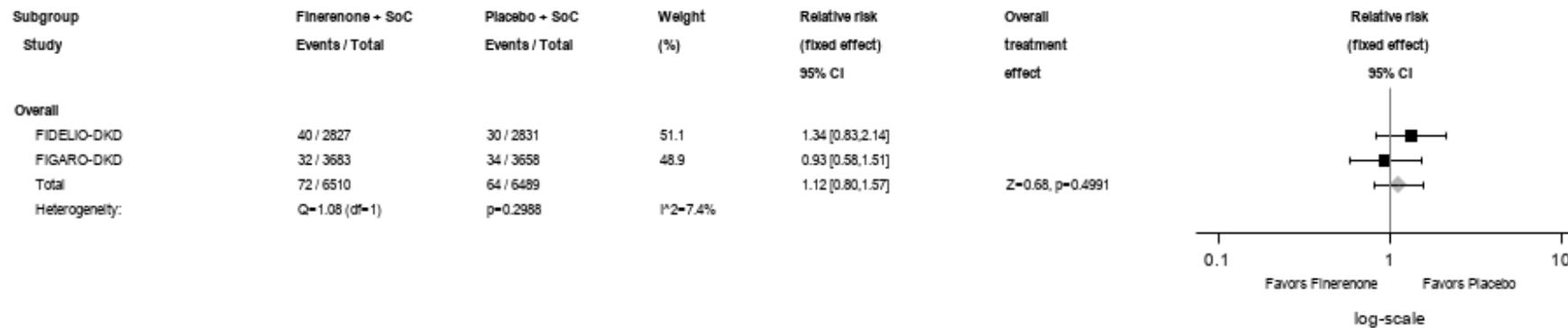


Abbildung 424 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dehydratation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

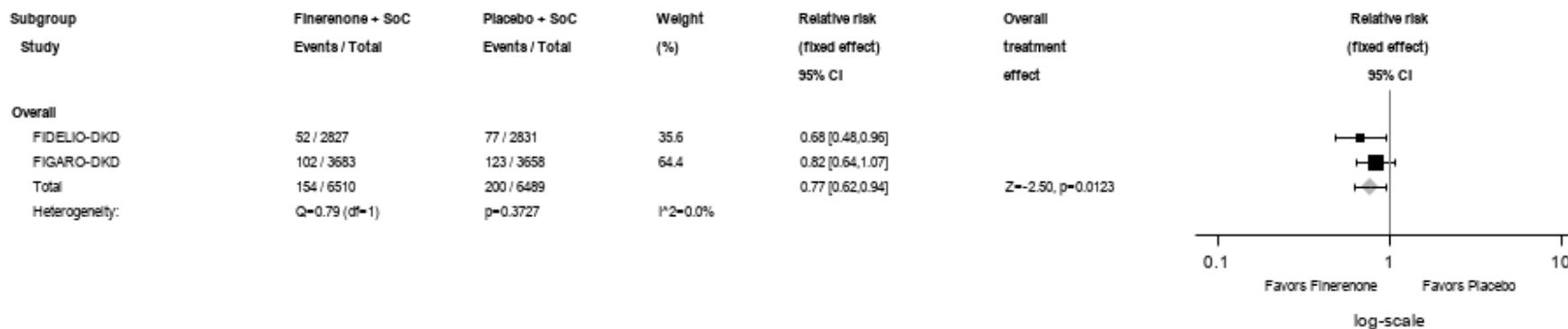


Abbildung 425 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

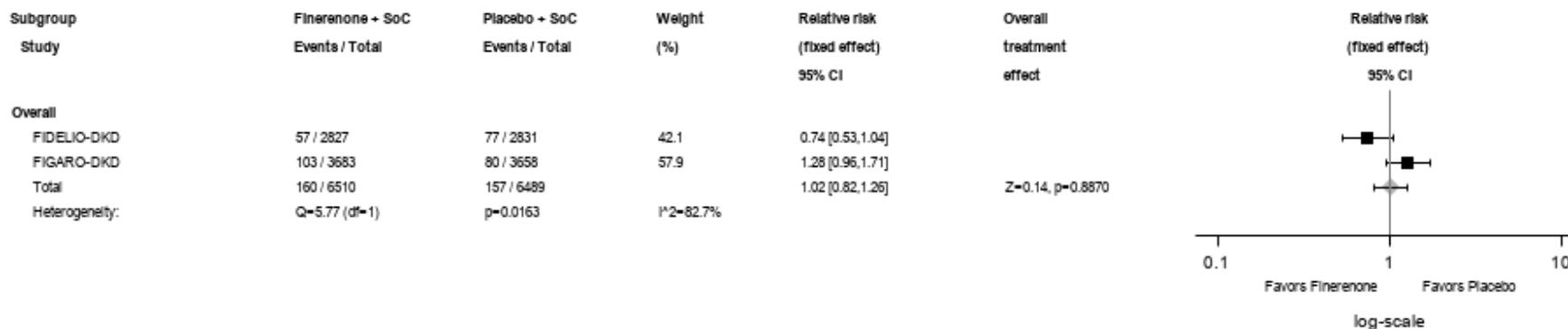


Abbildung 426 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

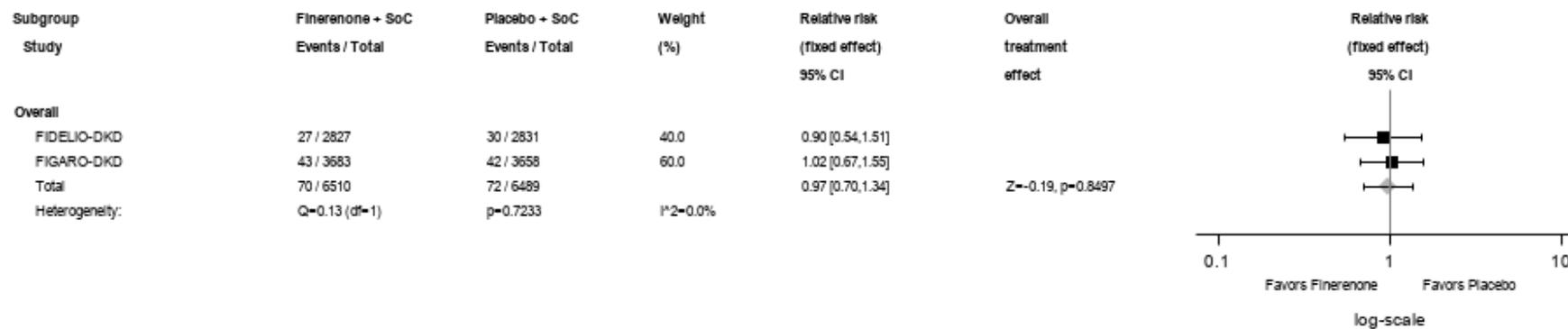


Abbildung 427 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dyslipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

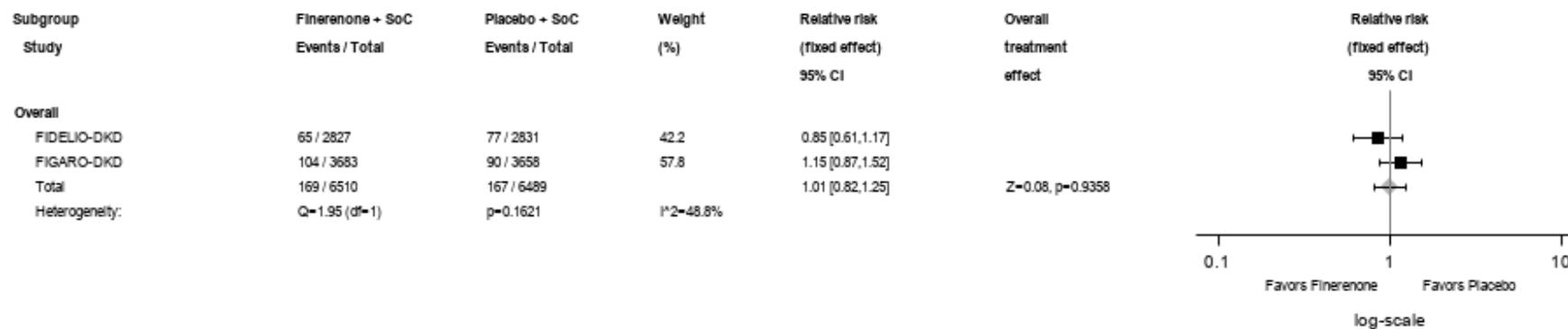


Abbildung 428 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gicht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

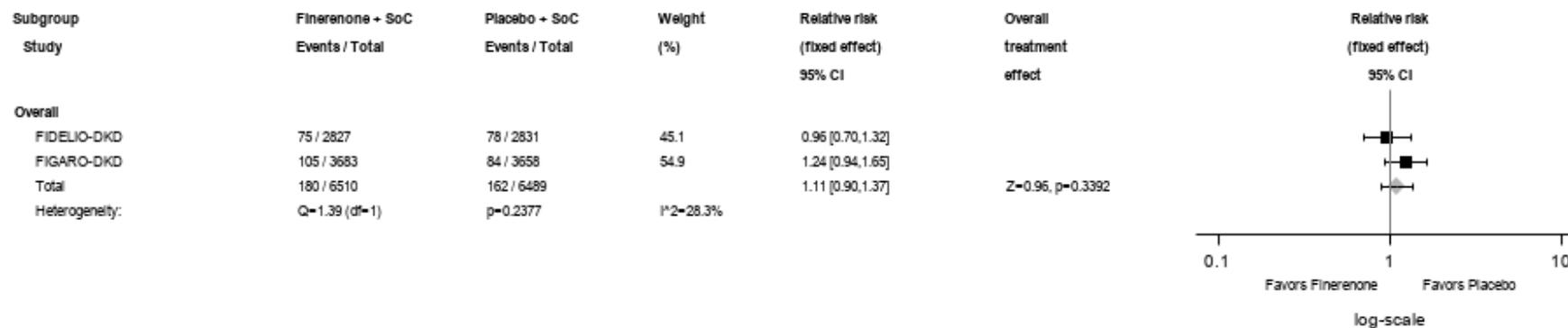


Abbildung 429 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyperglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

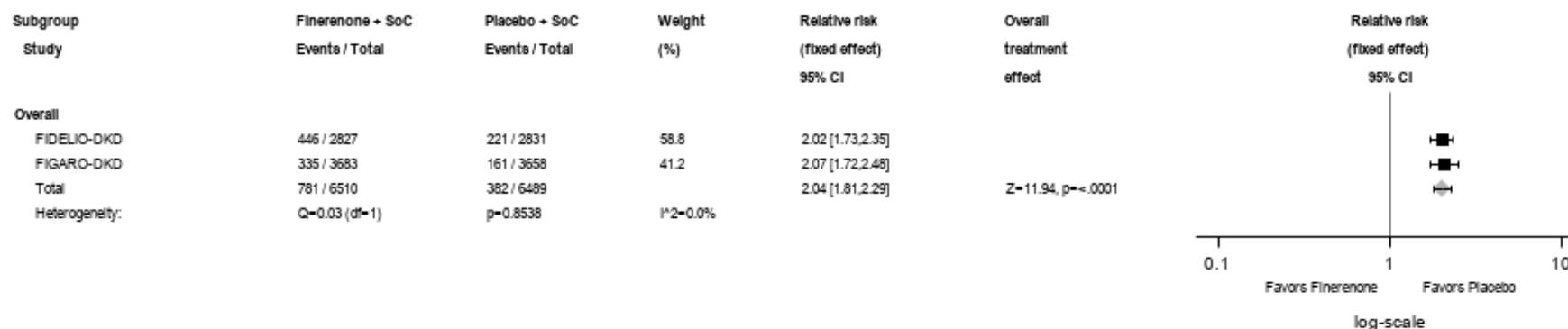


Abbildung 430 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

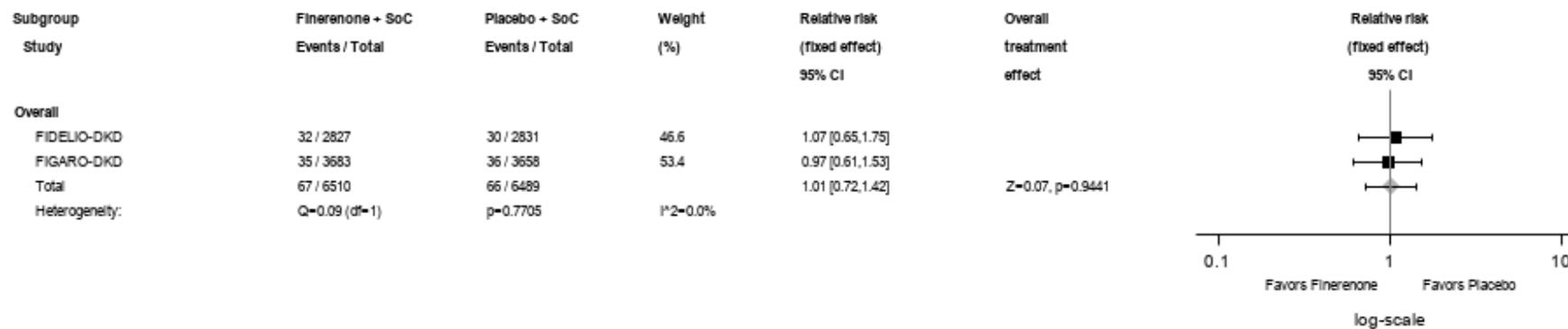


Abbildung 431 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyperlipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

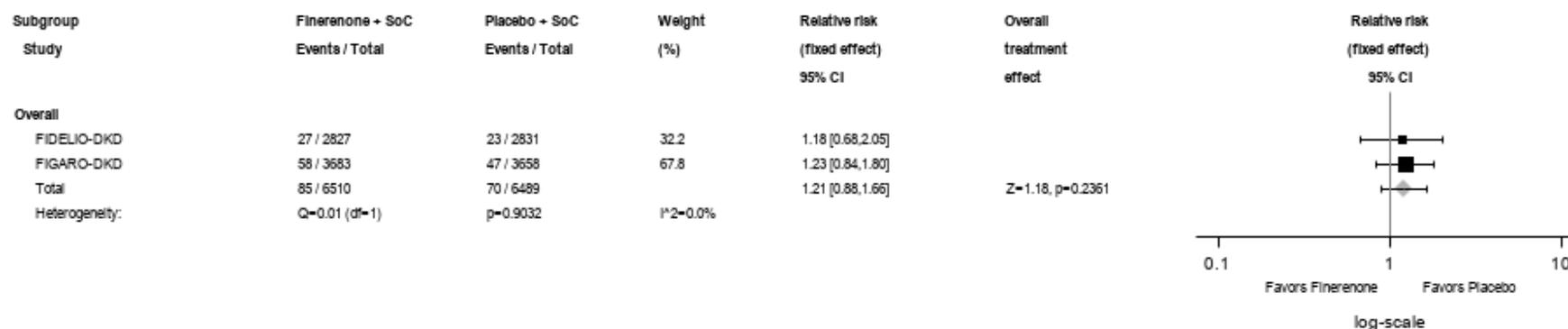


Abbildung 432 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypertriglyceridämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

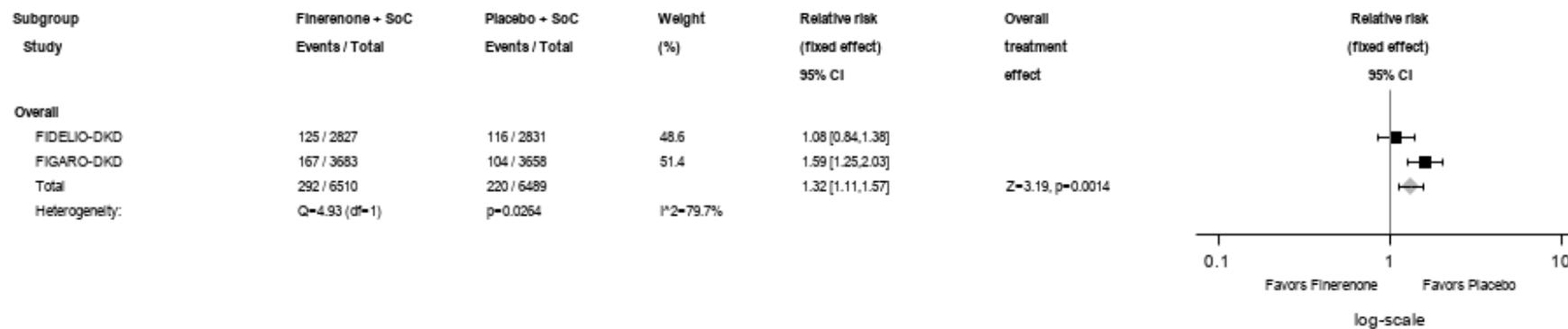


Abbildung 433 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyperurikämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

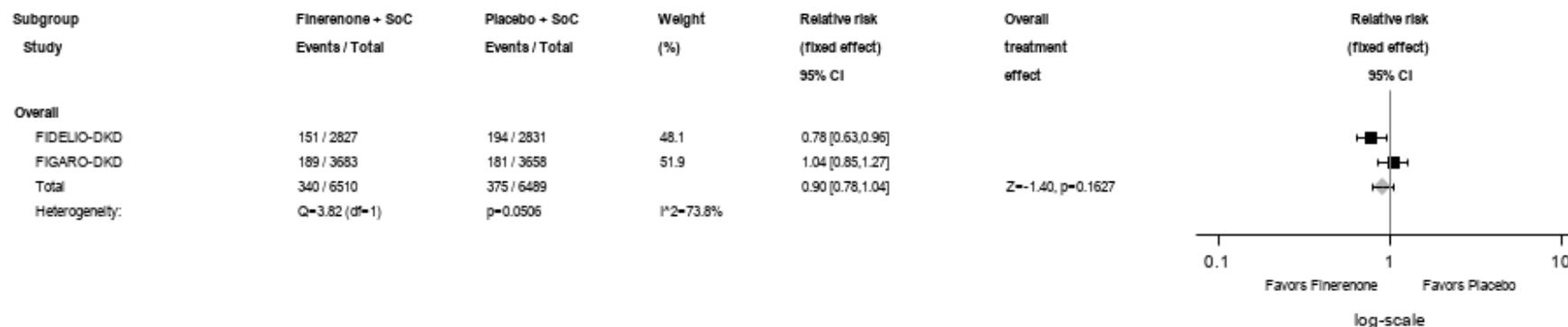


Abbildung 434 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

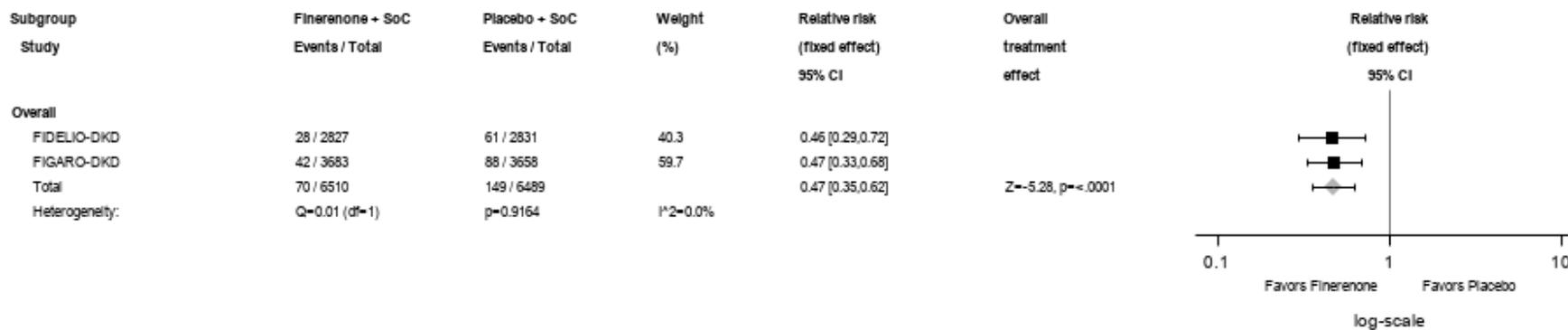


Abbildung 435 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

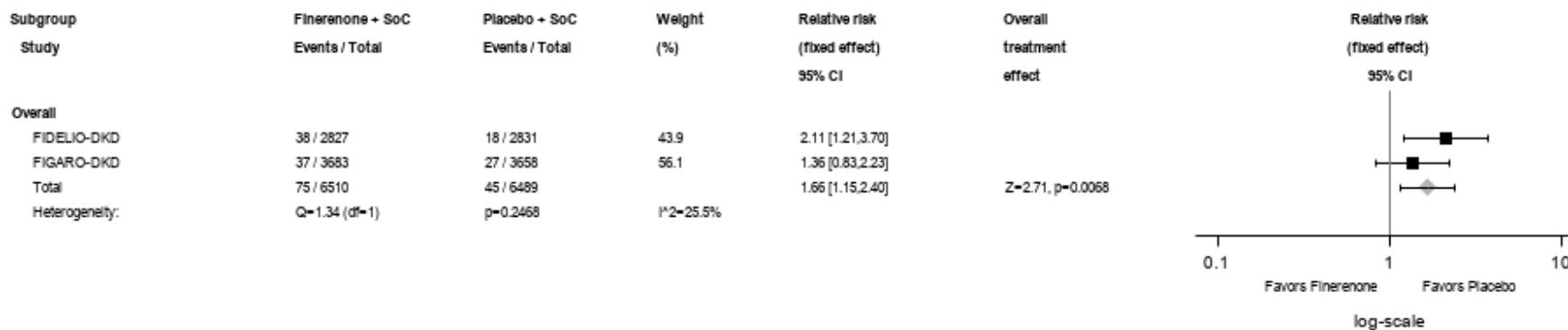


Abbildung 436 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hyponatriämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

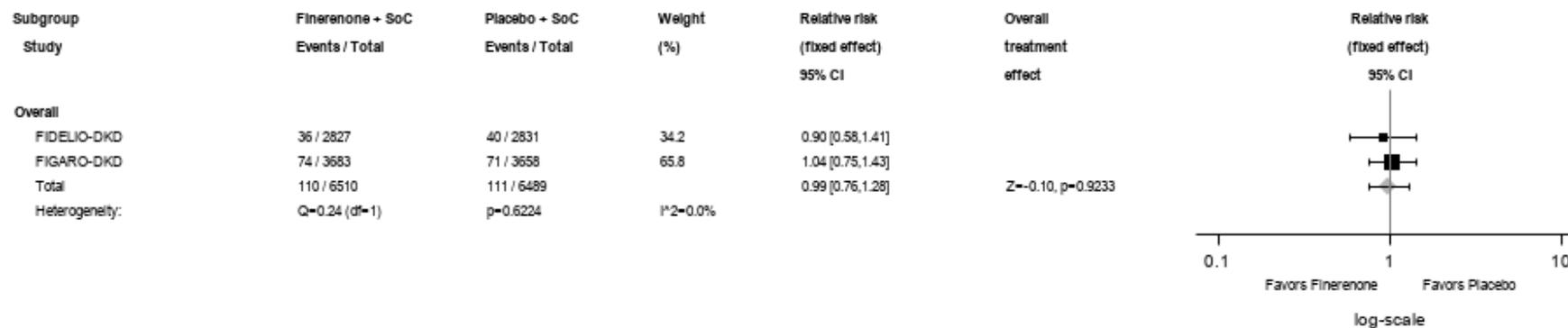


Abbildung 437 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus Typ 2 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

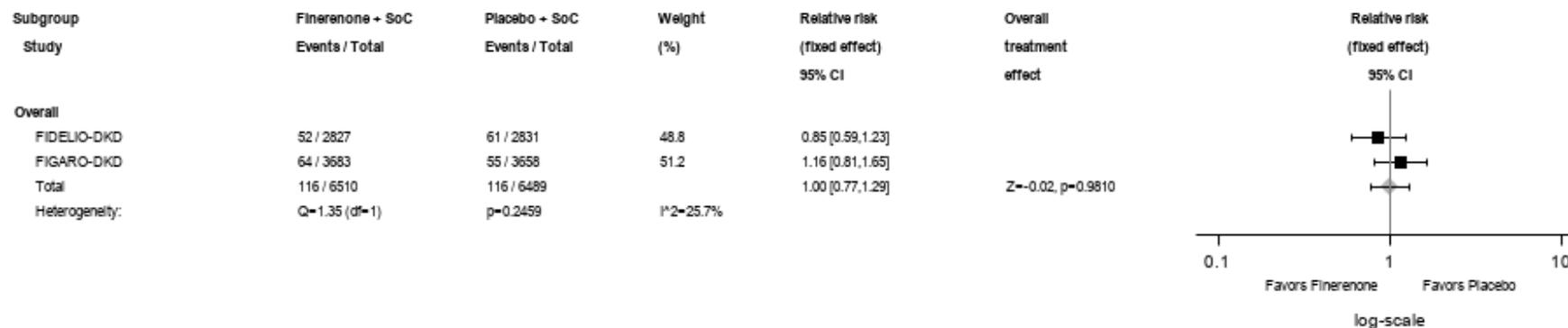


Abbildung 438 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Vitamin D-Mangel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

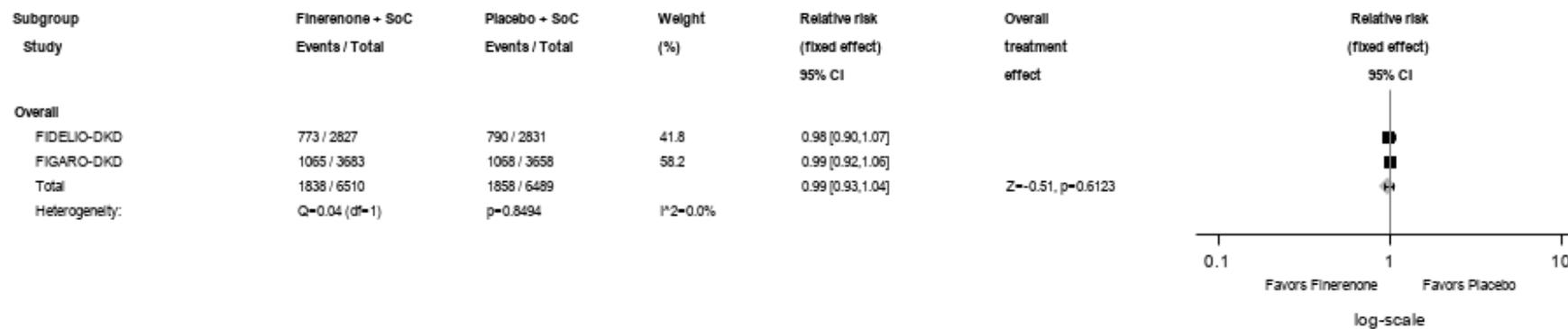


Abbildung 439 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

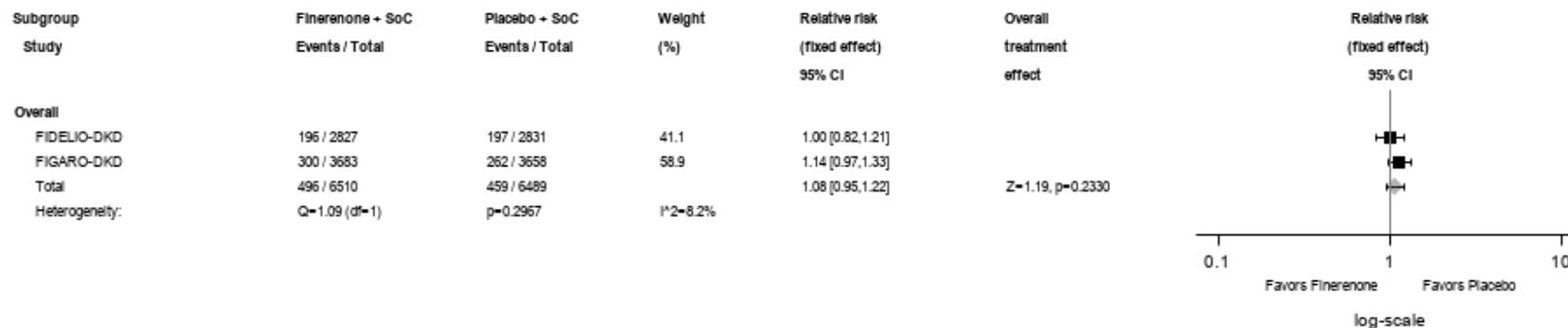


Abbildung 440 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Arthralgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

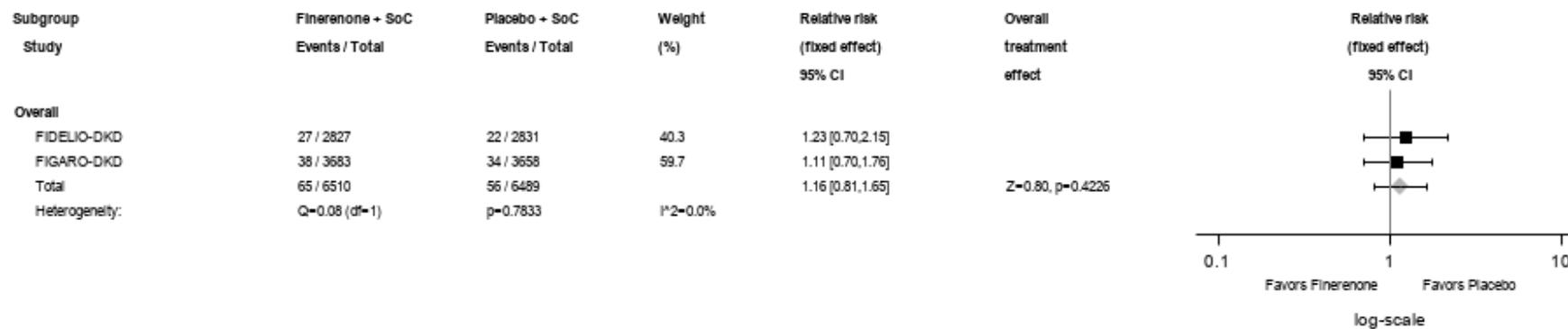


Abbildung 441 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Arthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

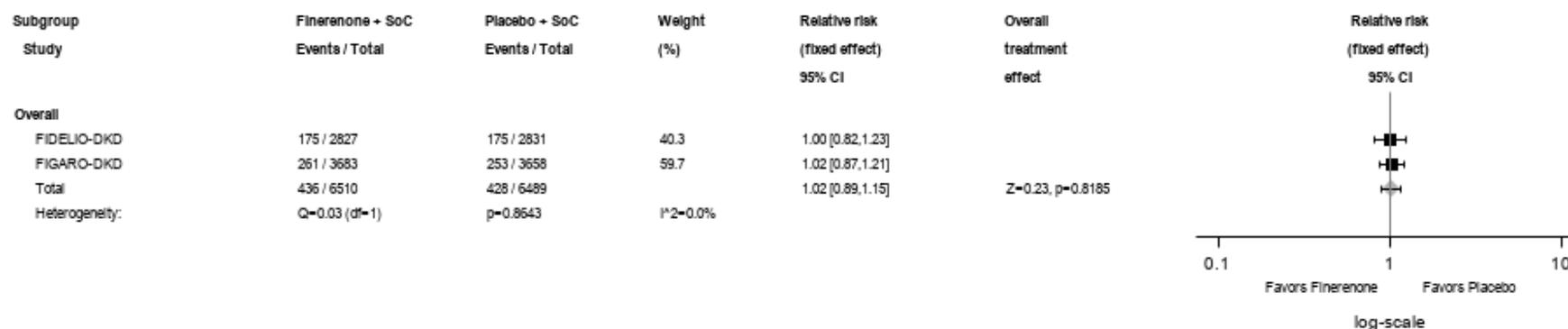


Abbildung 442 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

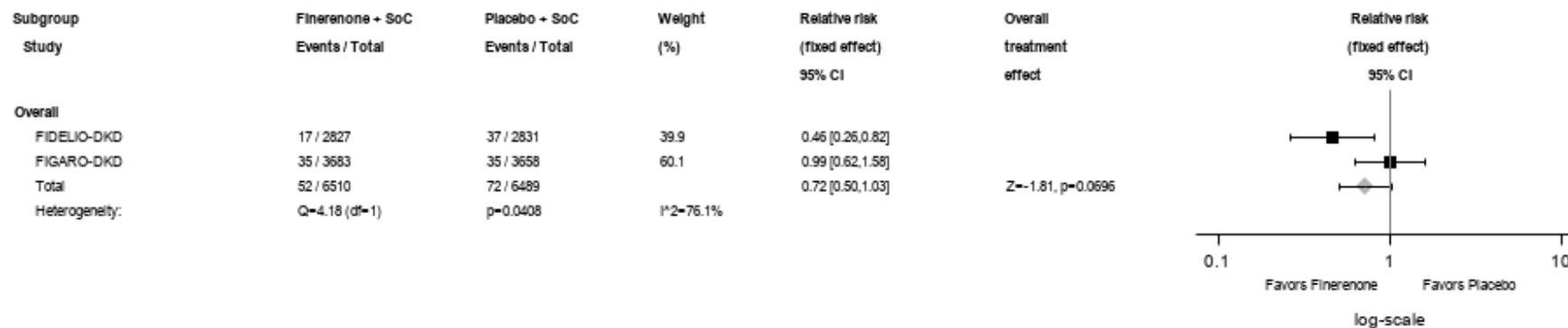


Abbildung 443 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Bandscheibenprotrusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

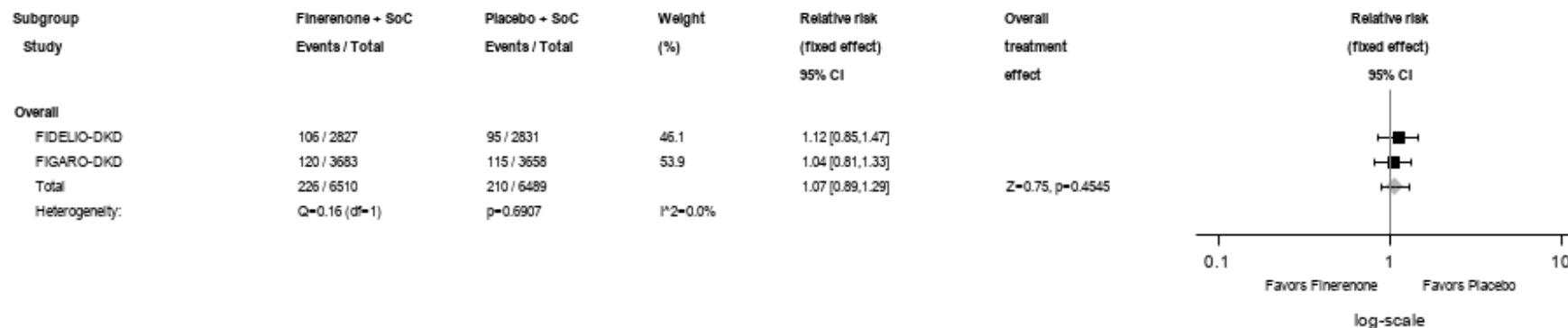


Abbildung 444 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Muskelspasmen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

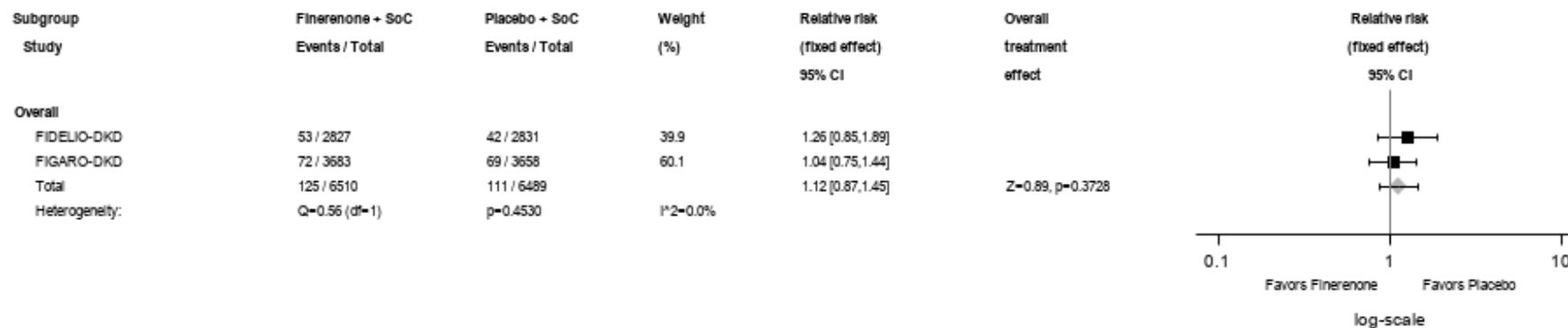


Abbildung 445 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Myalgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

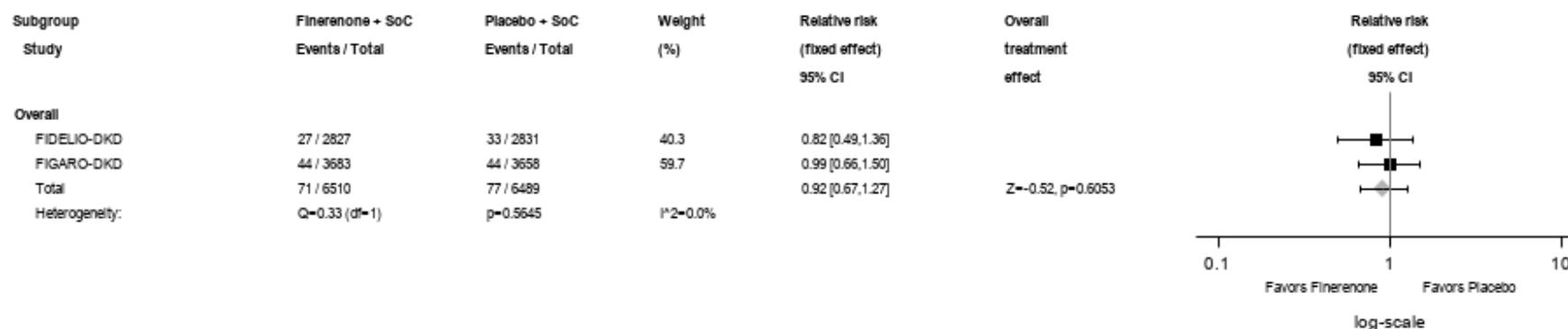


Abbildung 446 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nackenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

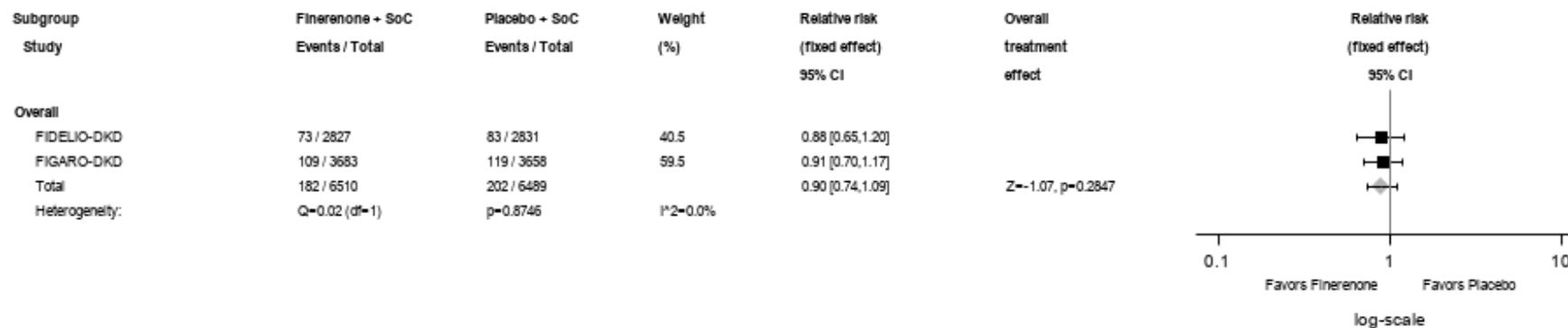


Abbildung 447 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

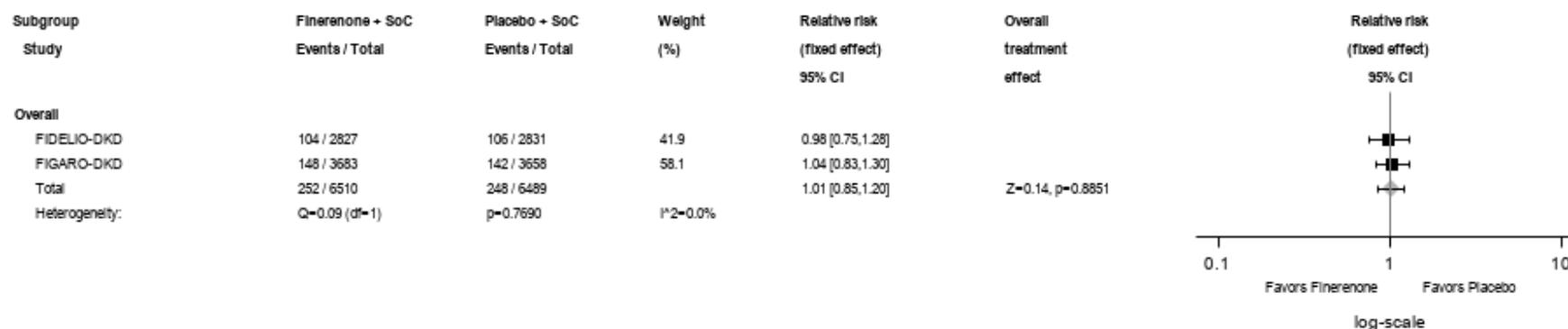


Abbildung 448 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schmerz in einer Extremität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

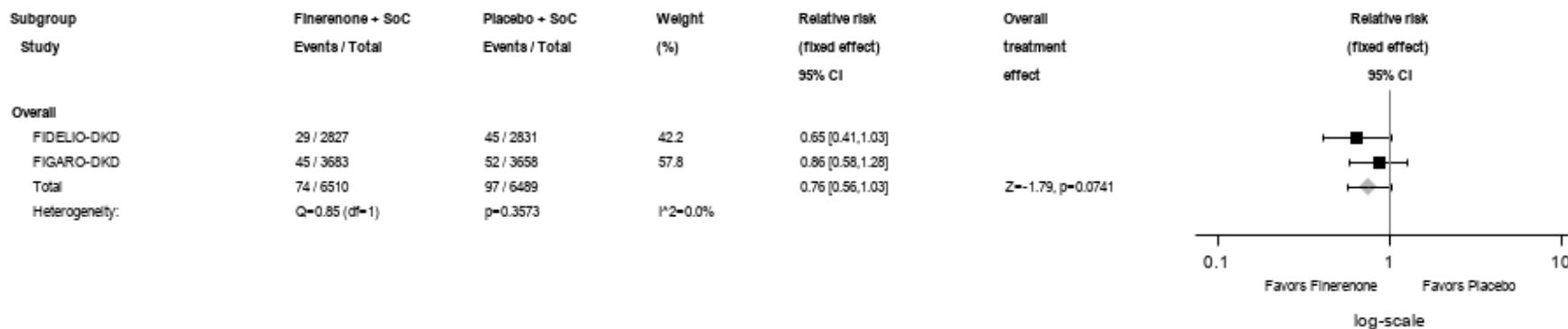


Abbildung 449 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis der Wirbelsäule aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

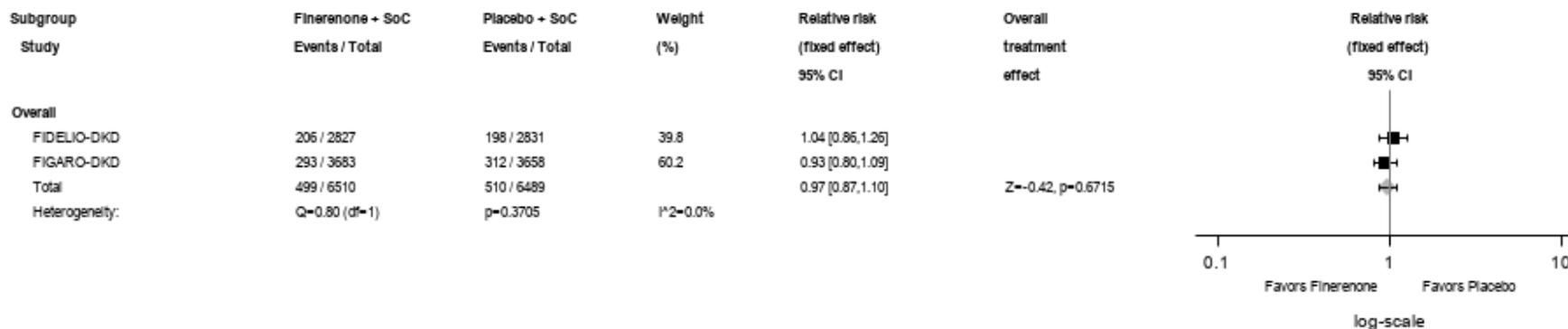


Abbildung 450 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

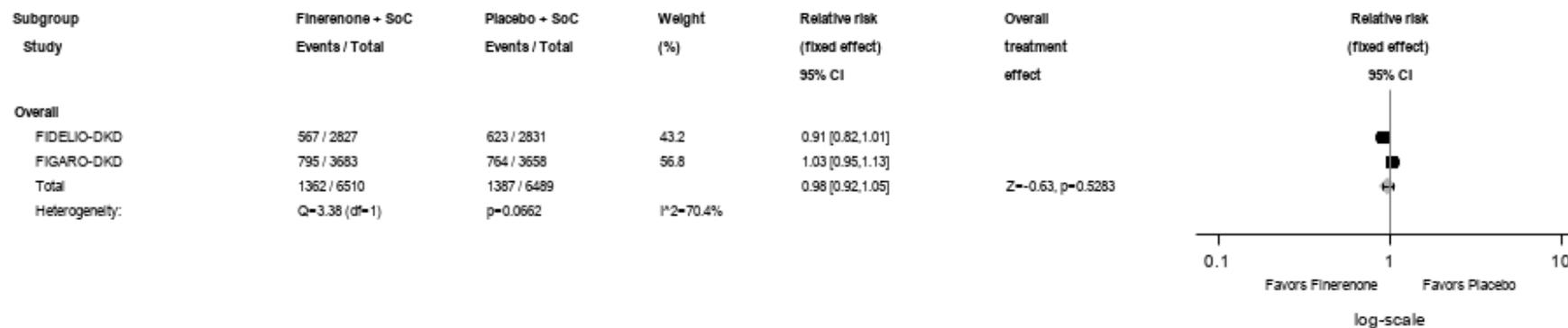


Abbildung 451 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

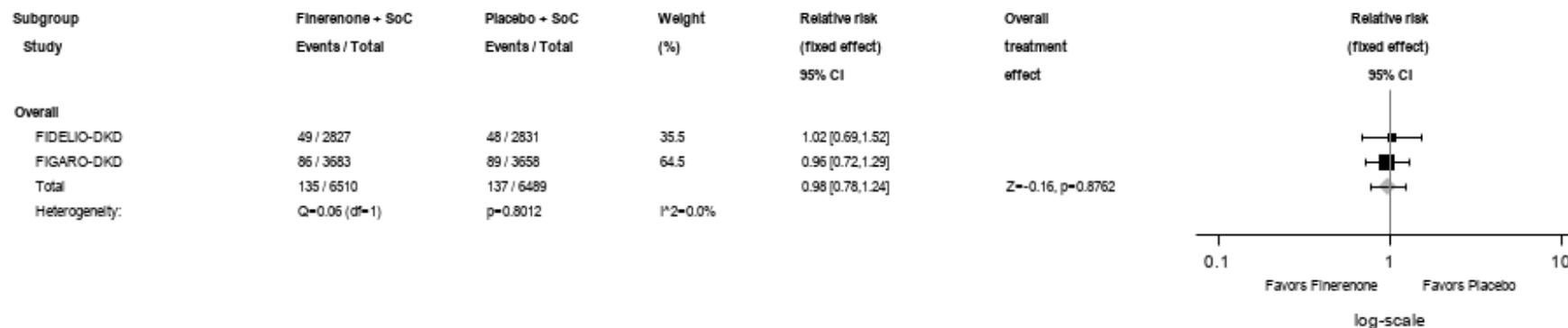


Abbildung 452 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetische Neuropathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

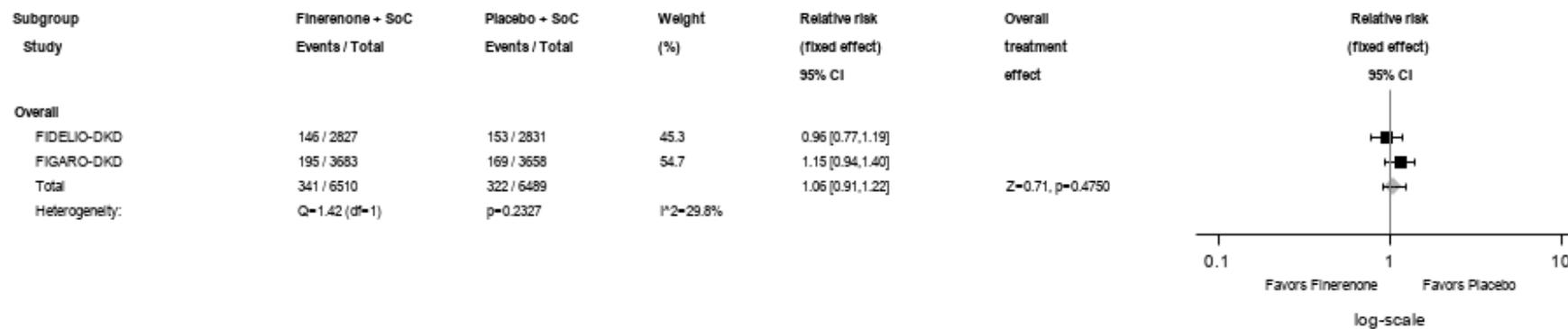


Abbildung 453 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schwindelgefühl aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

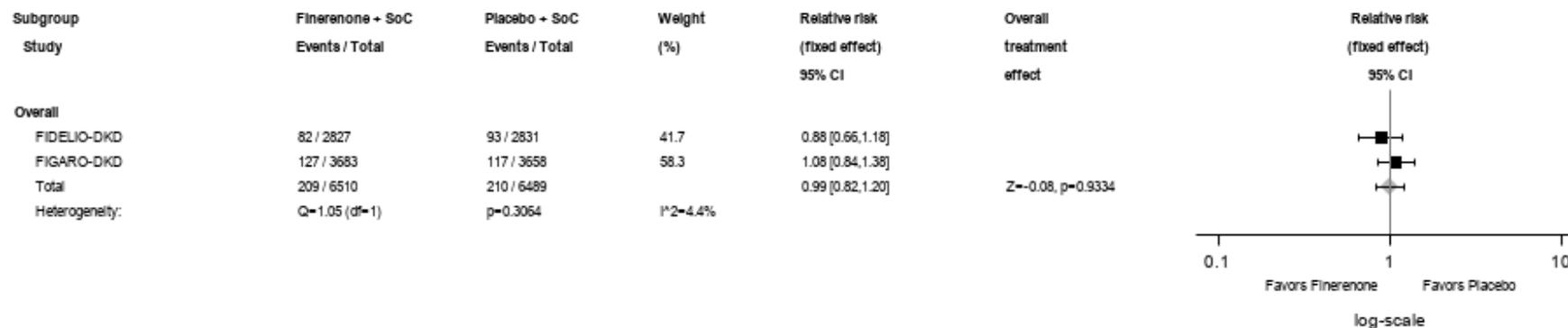


Abbildung 454 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

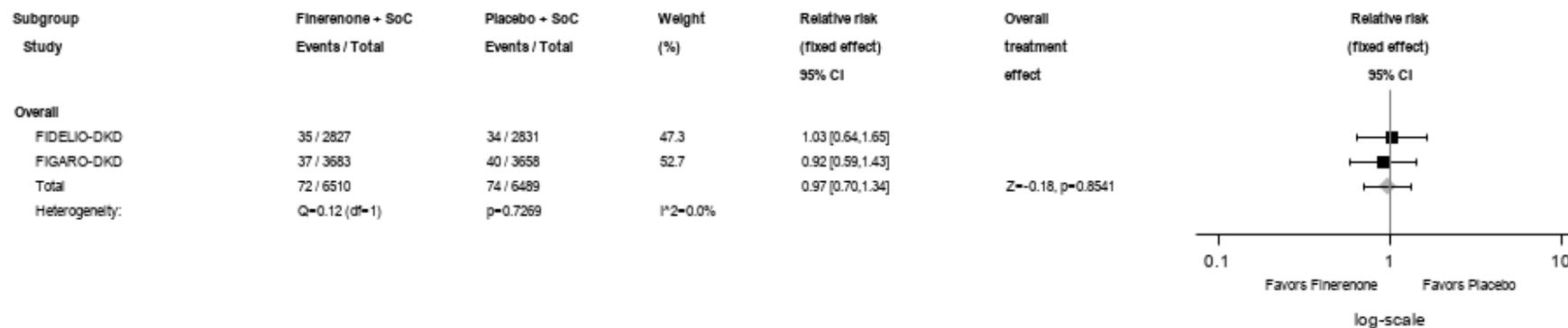


Abbildung 455 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypoästhesie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

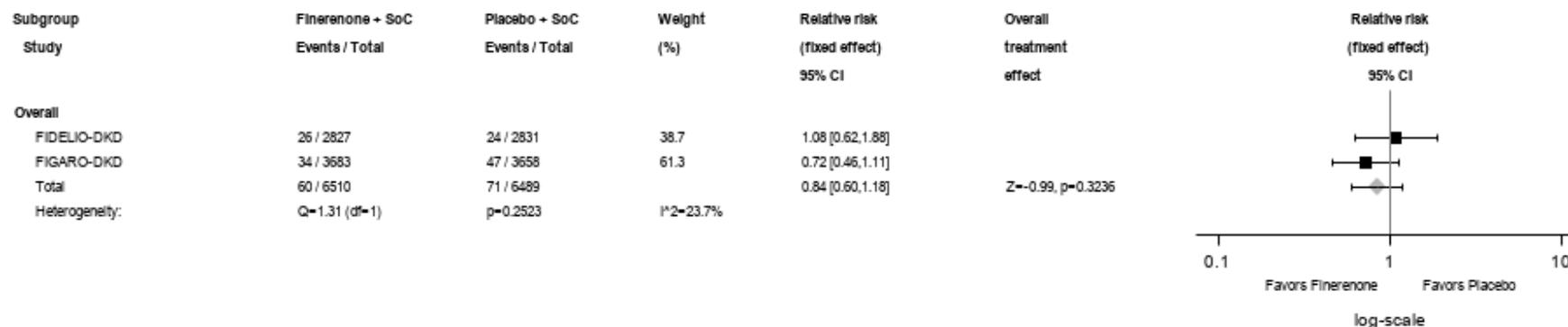


Abbildung 456 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ischialgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

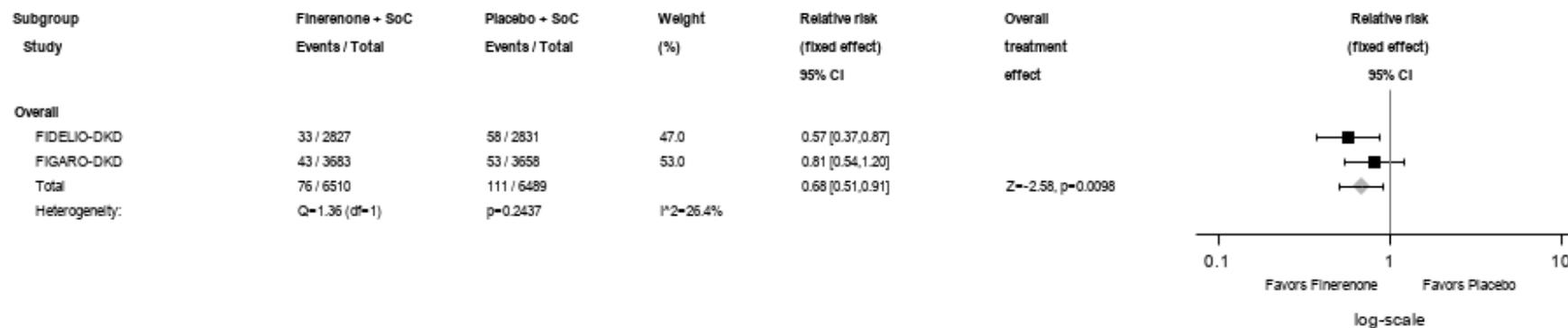


Abbildung 457 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Synkope aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

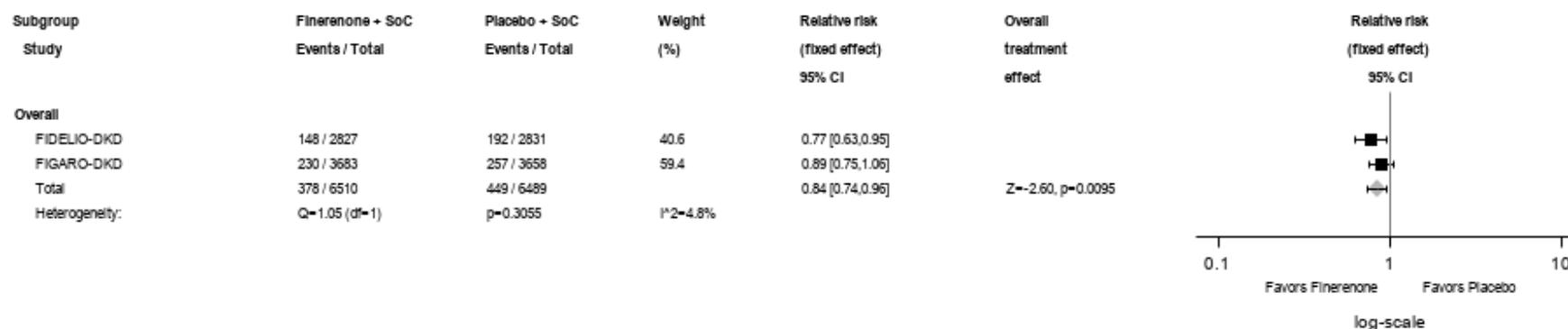


Abbildung 458 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

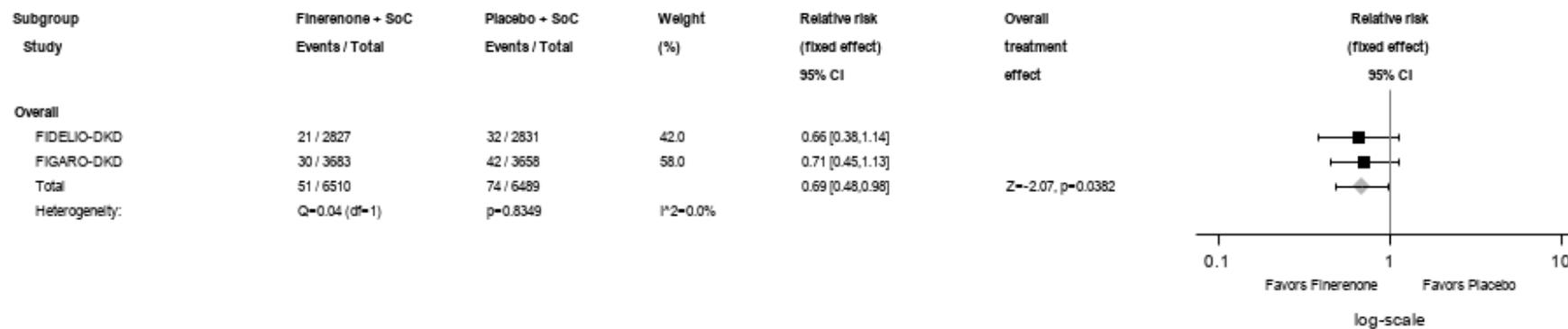


Abbildung 459 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Angst aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

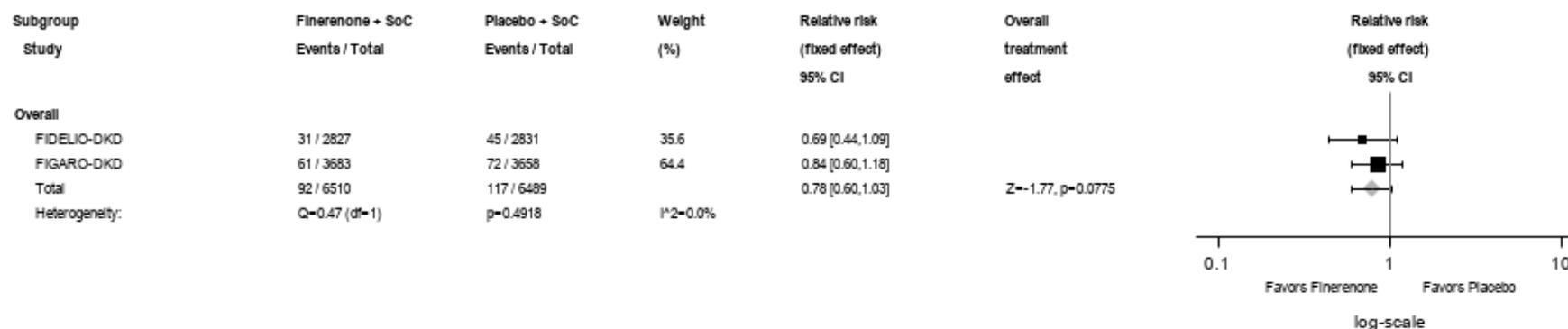


Abbildung 460 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Depression aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

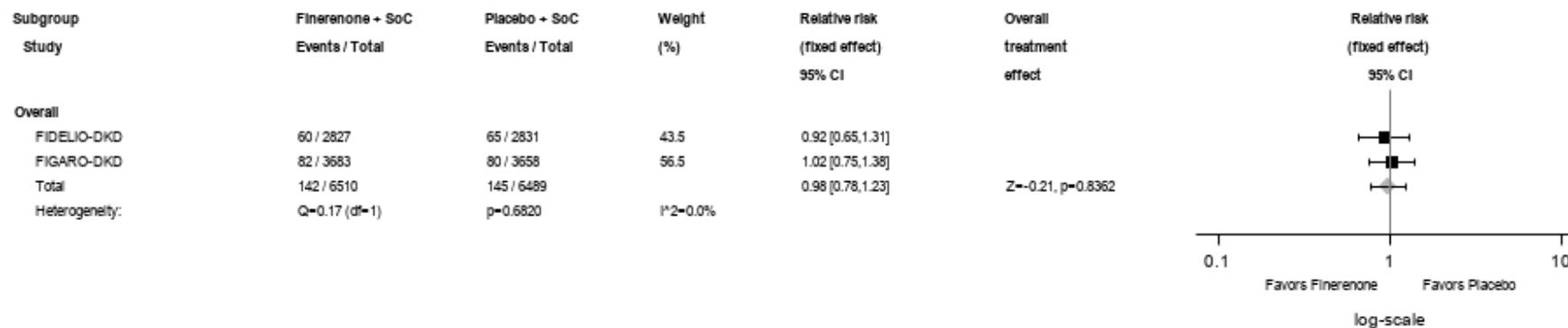


Abbildung 461 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schlaflosigkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

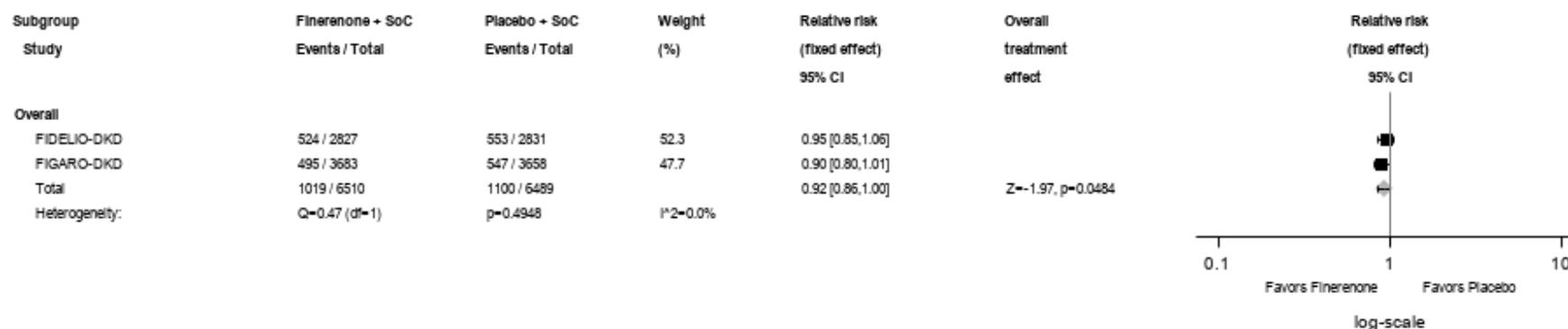


Abbildung 462 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

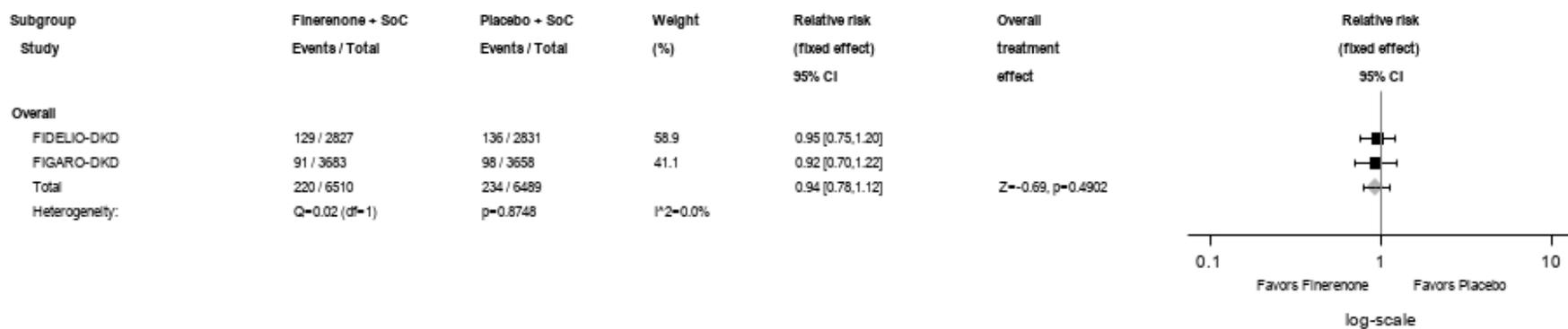


Abbildung 463 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

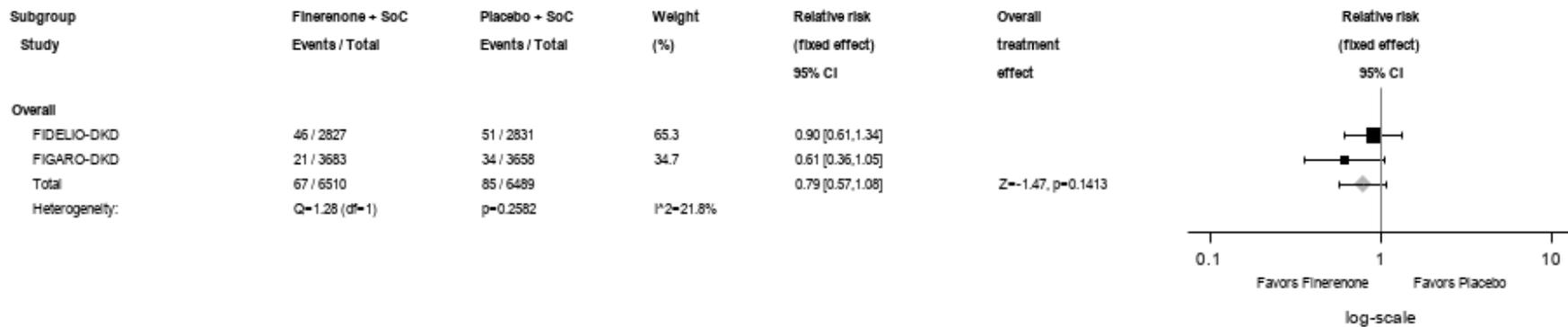


Abbildung 464 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Chronische Nierenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

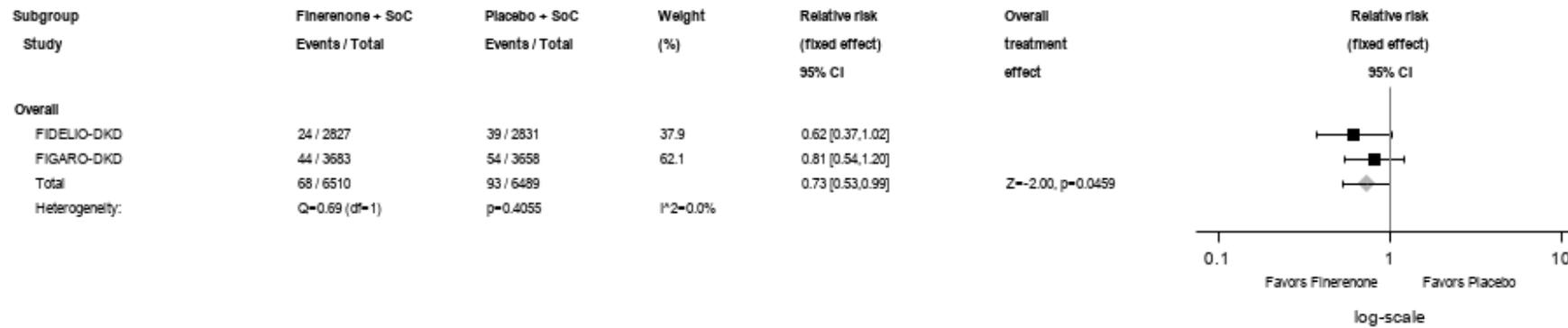


Abbildung 465 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hämaturie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

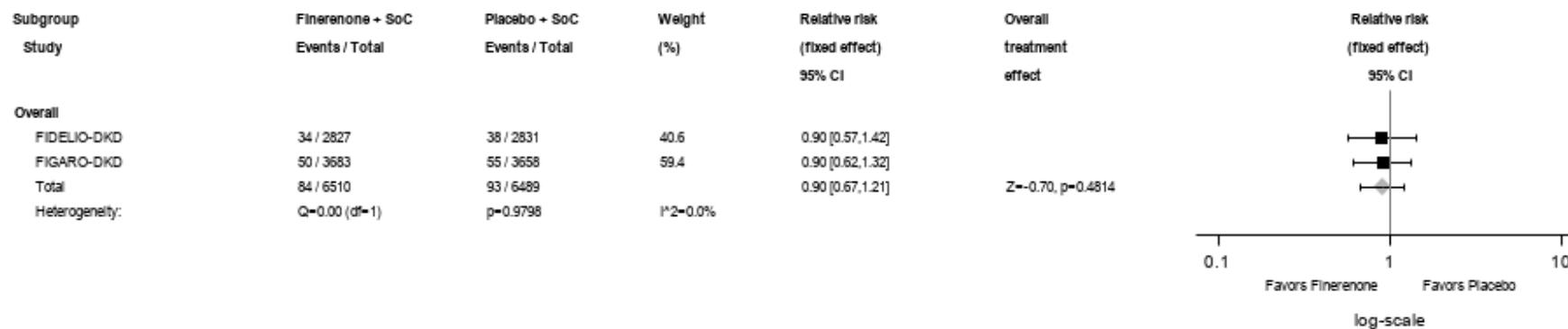


Abbildung 466 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nephrolithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

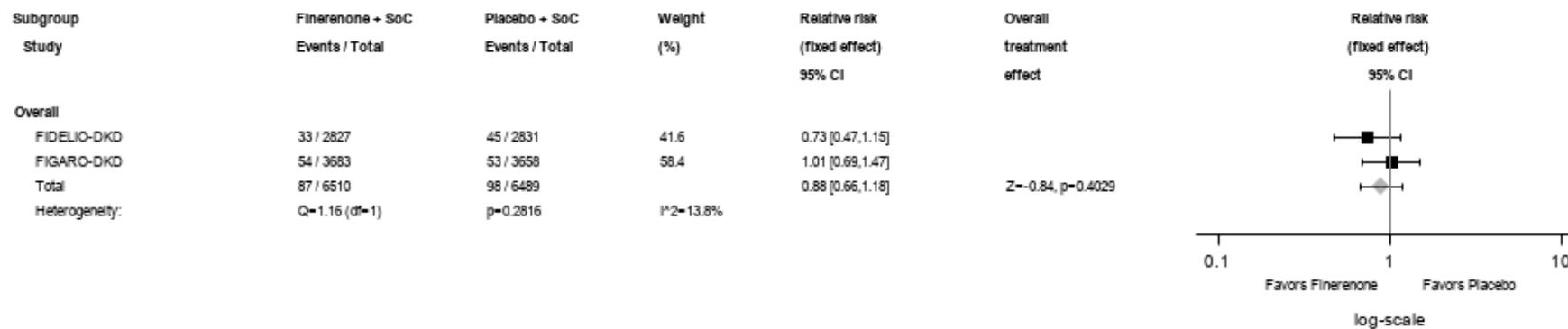


Abbildung 467 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nierenzyste aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

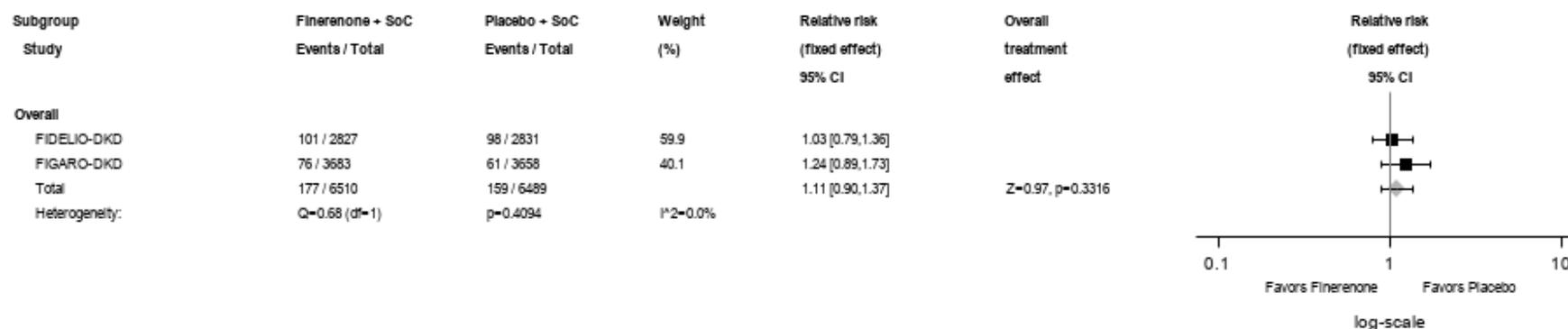


Abbildung 468 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

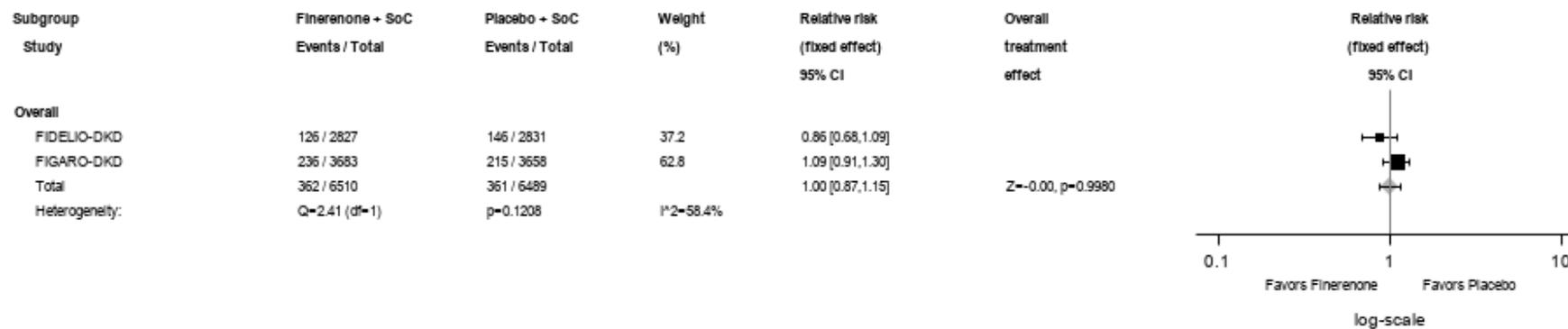


Abbildung 469 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

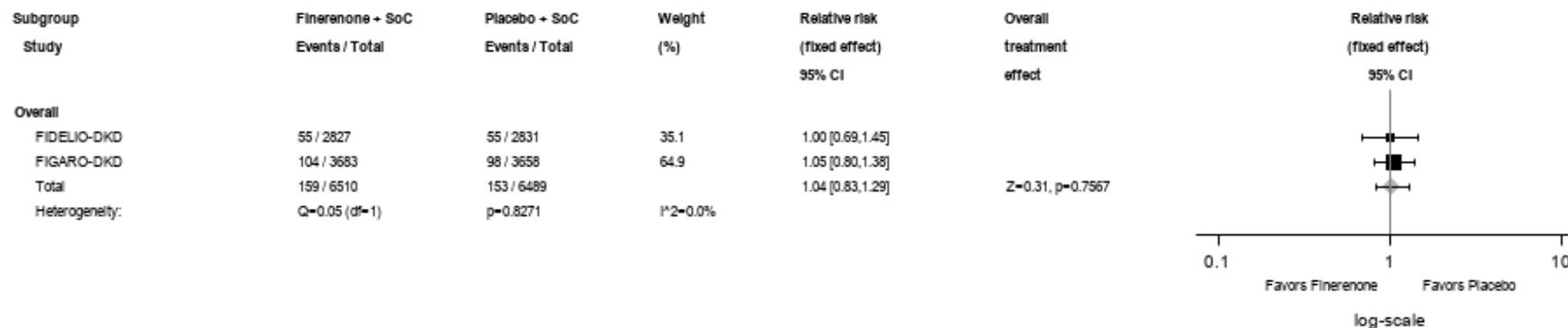


Abbildung 470 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Gutartige Prostatatahyperplasie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

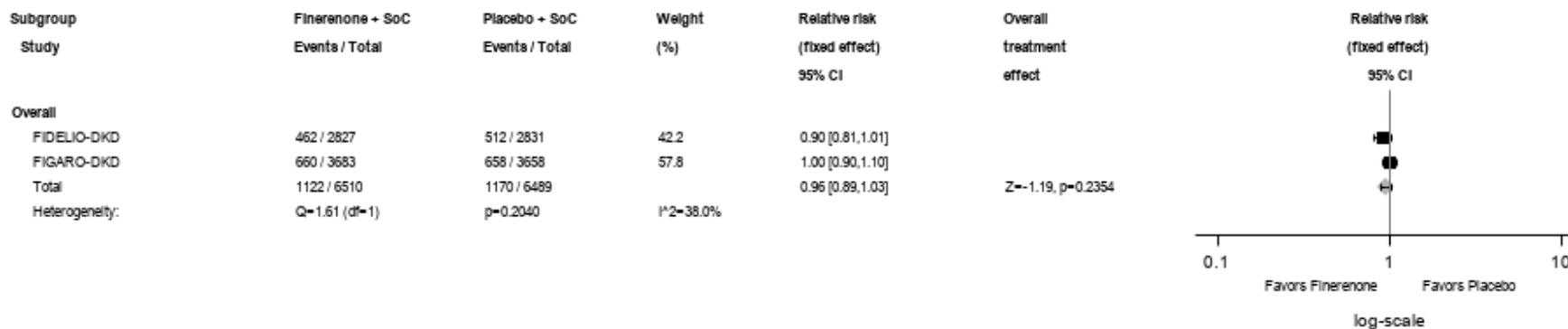


Abbildung 471 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

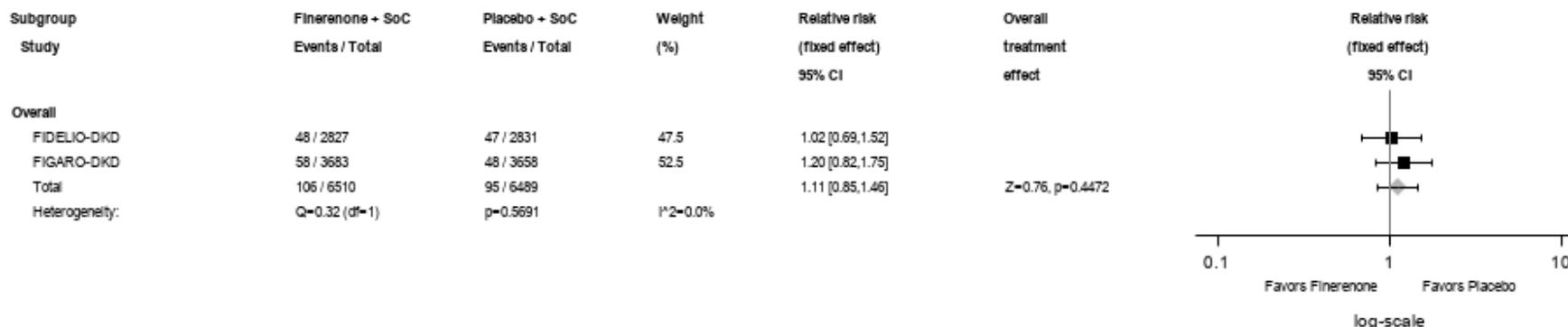


Abbildung 472 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

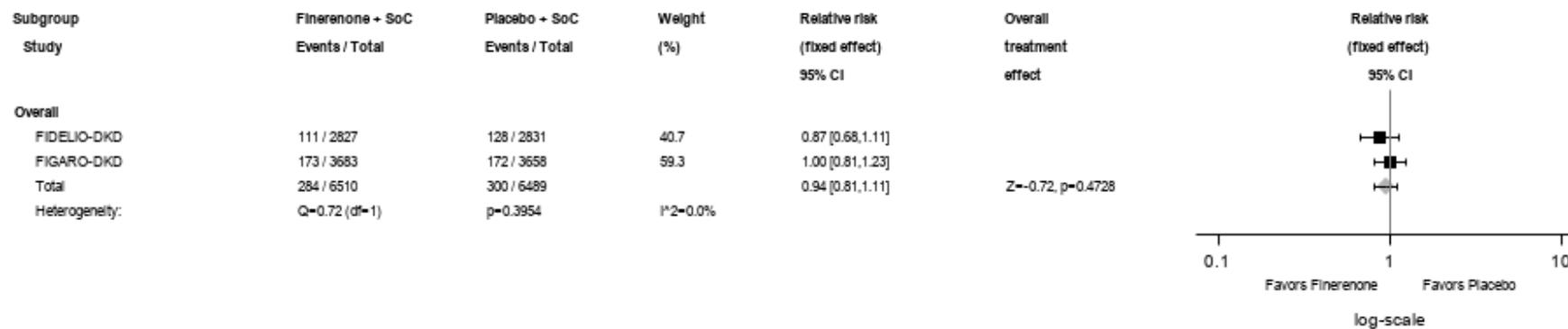


Abbildung 473 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Husten aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

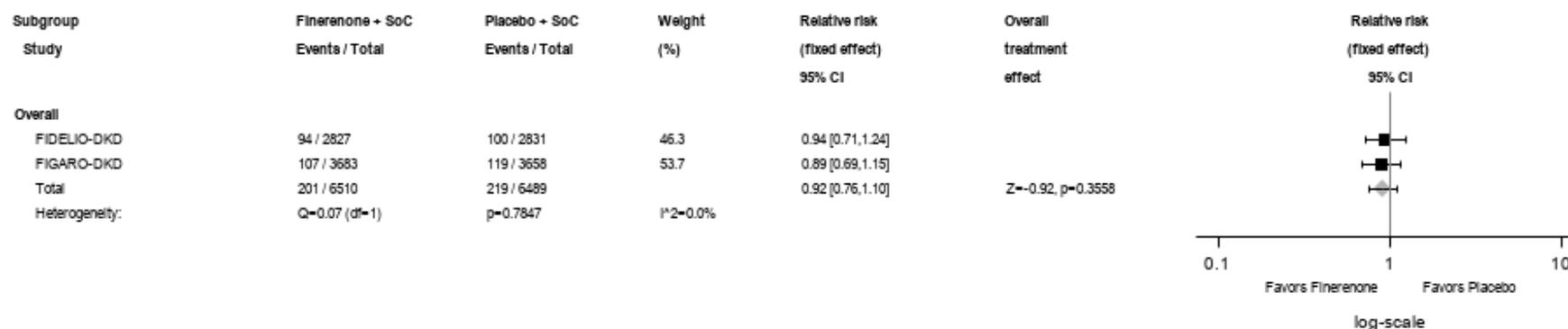


Abbildung 474 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Dyspnoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

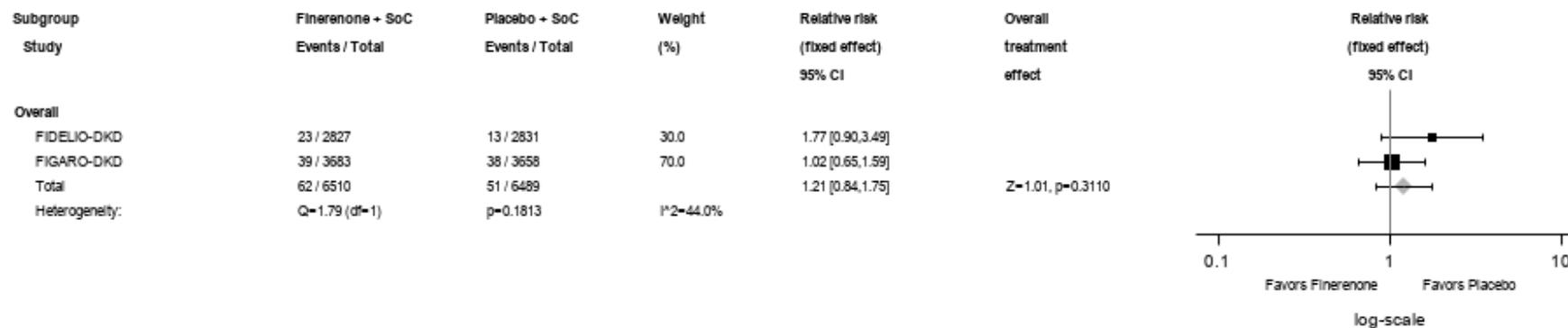


Abbildung 475 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schmerzen im Oropharynx aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

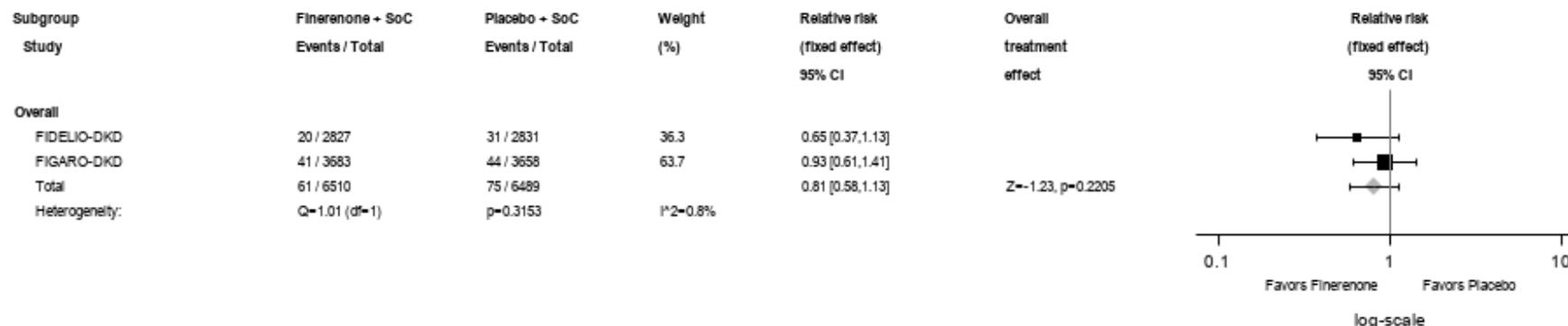


Abbildung 476 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Schlafapnoe-Syndrom aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

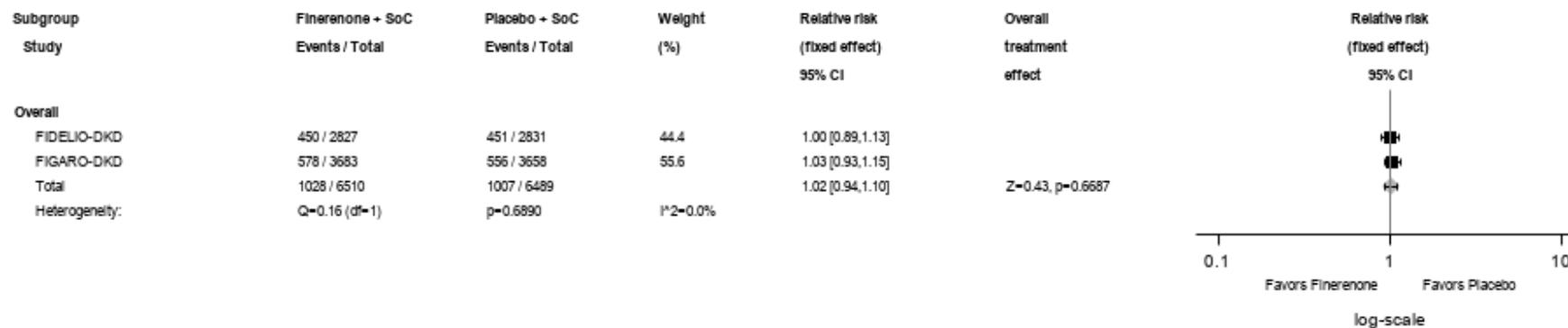


Abbildung 477 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

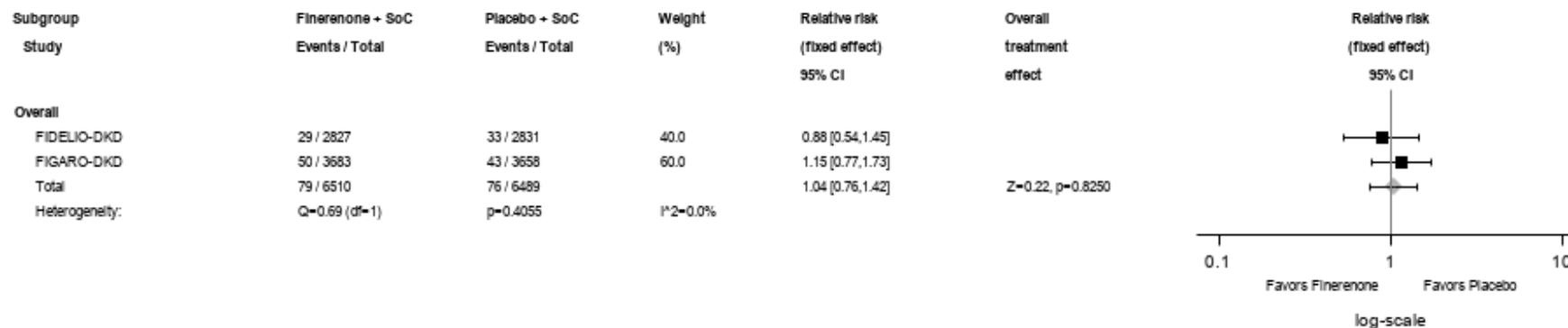


Abbildung 478 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetischer Fuß aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

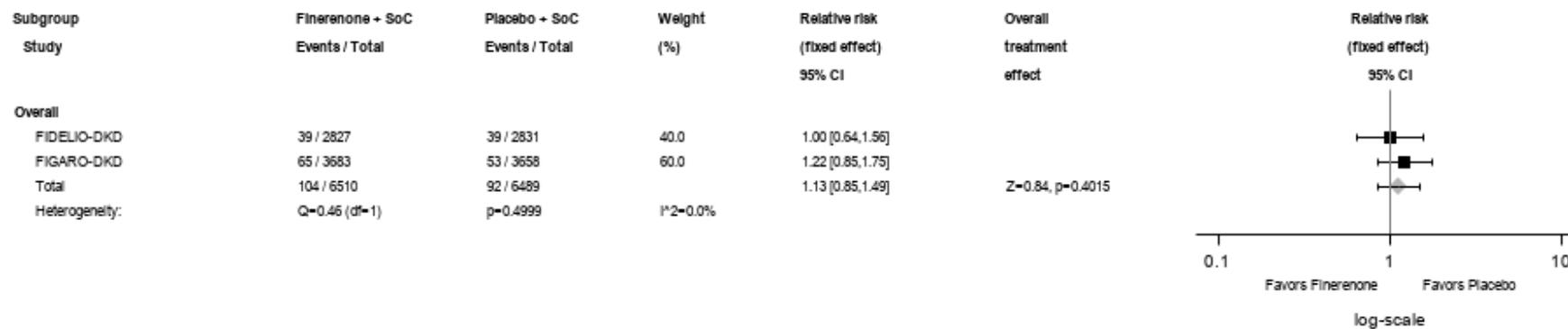


Abbildung 479 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ekzem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

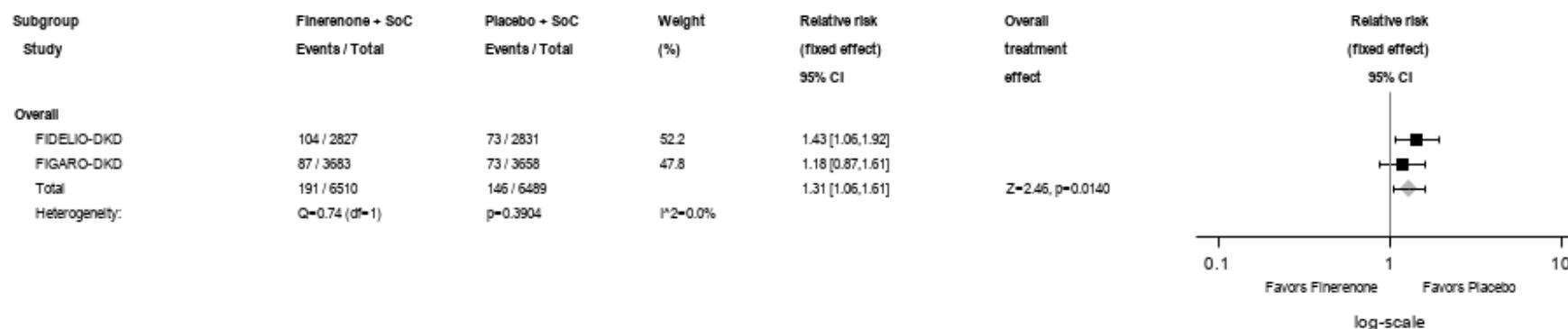


Abbildung 480 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Pruritus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

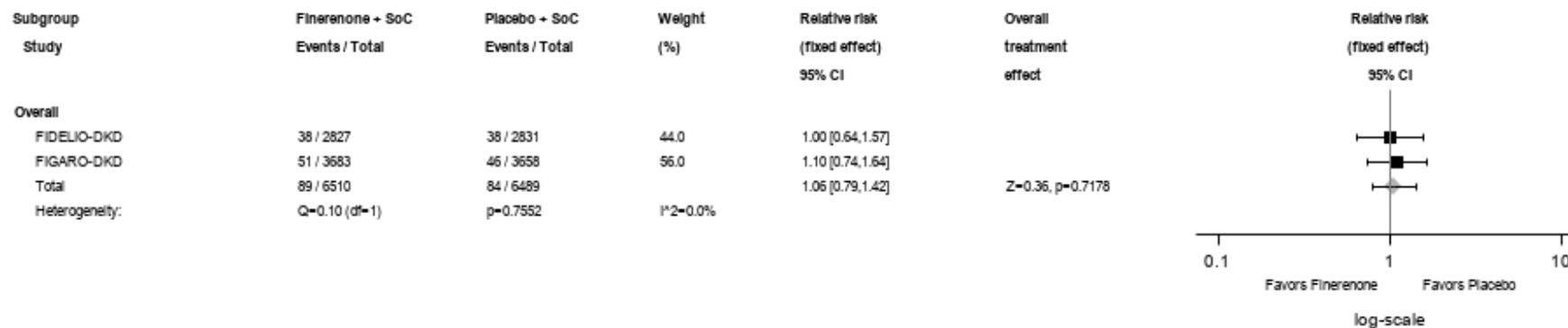


Abbildung 481 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ausschlag aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

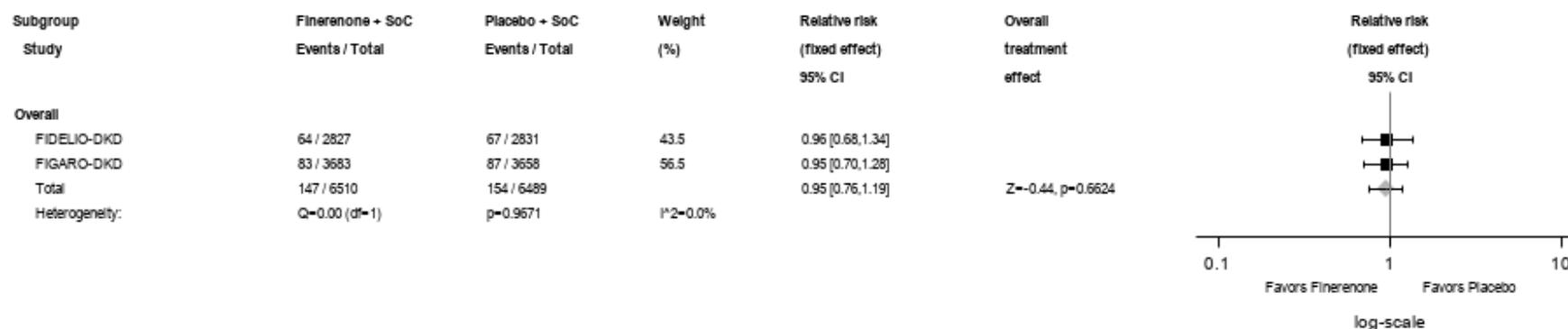


Abbildung 482 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hautulkus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

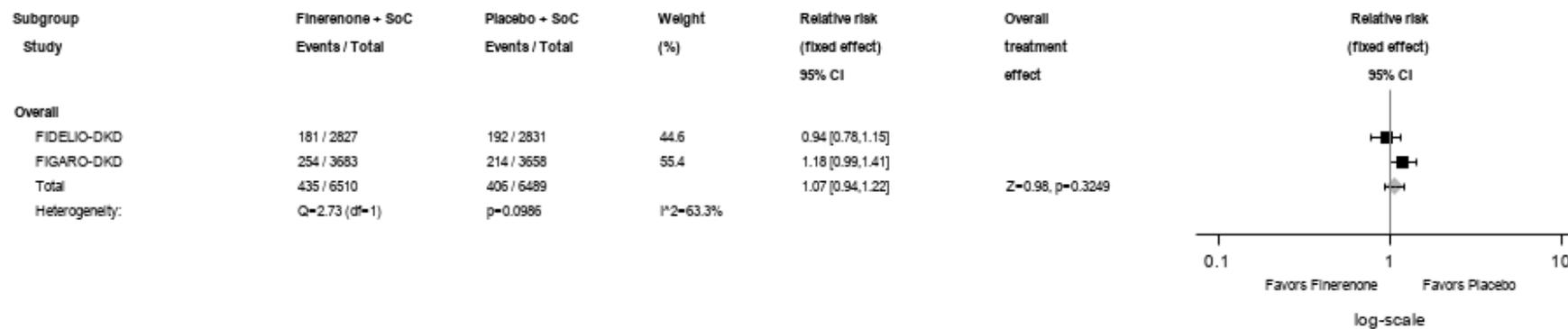


Abbildung 483 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

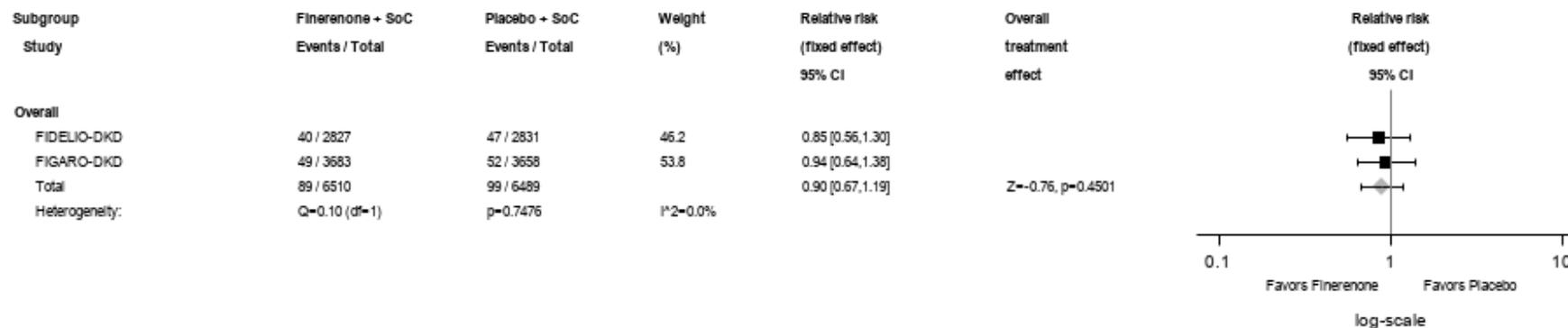


Abbildung 484 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Katarakt-Operation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

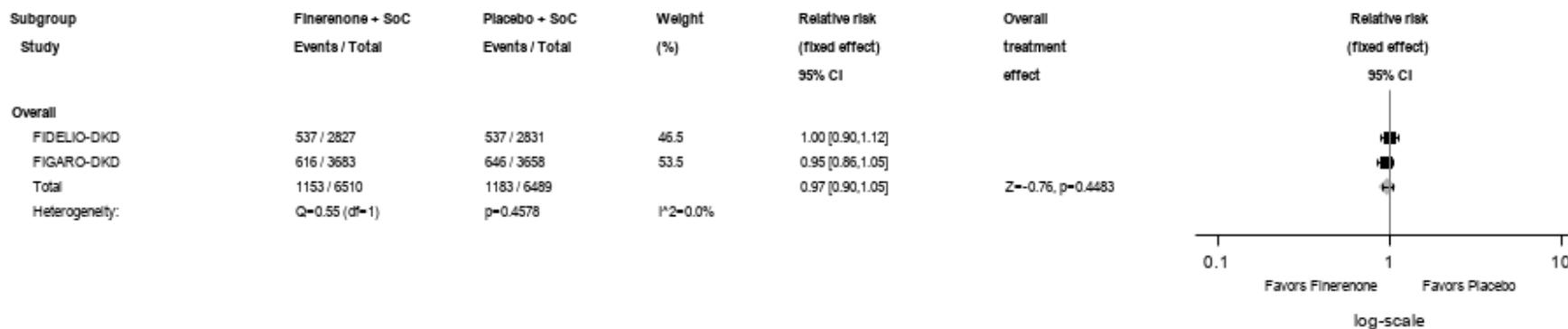


Abbildung 485 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

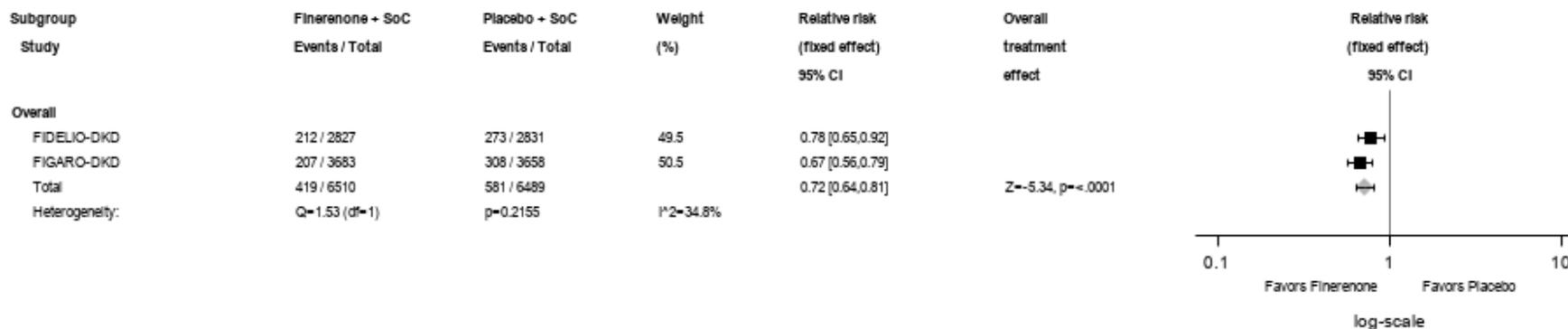


Abbildung 486 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypertonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

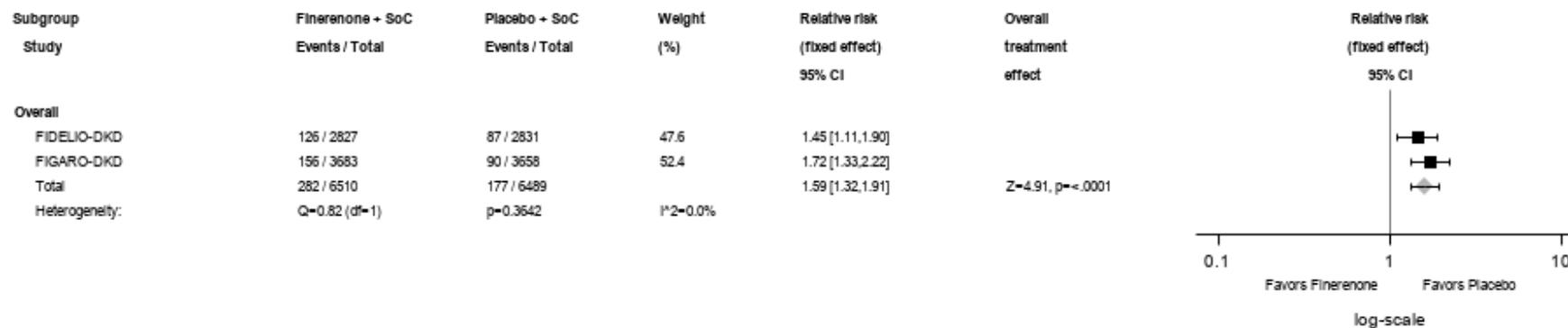


Abbildung 487 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypotonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

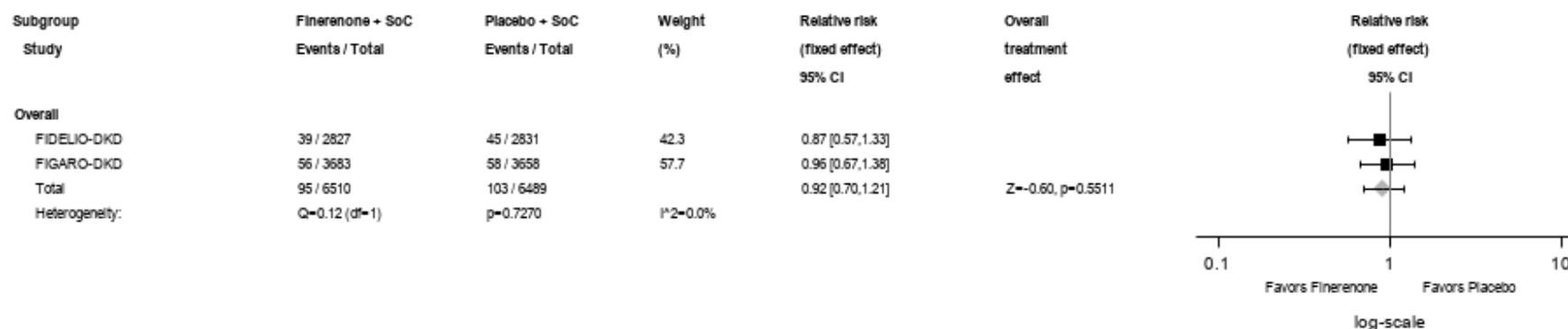


Abbildung 488 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

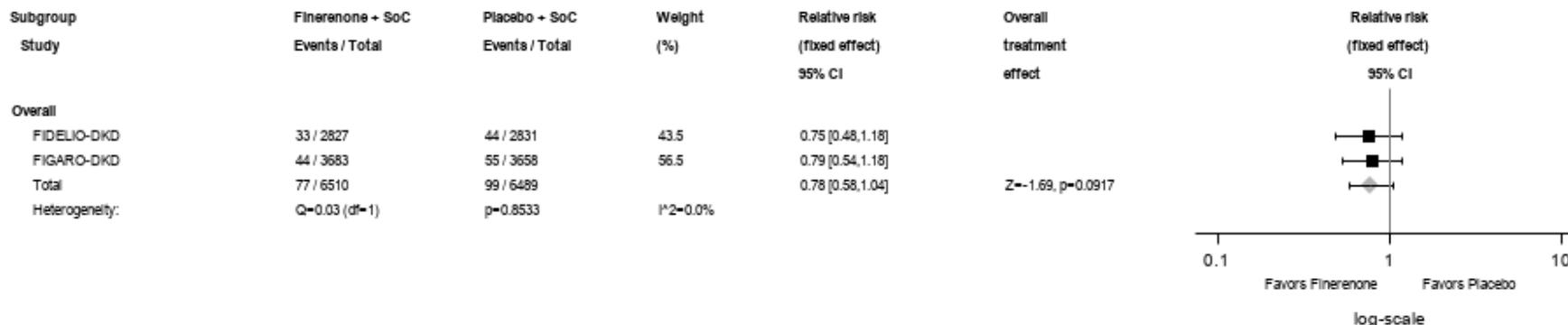


Abbildung 489 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

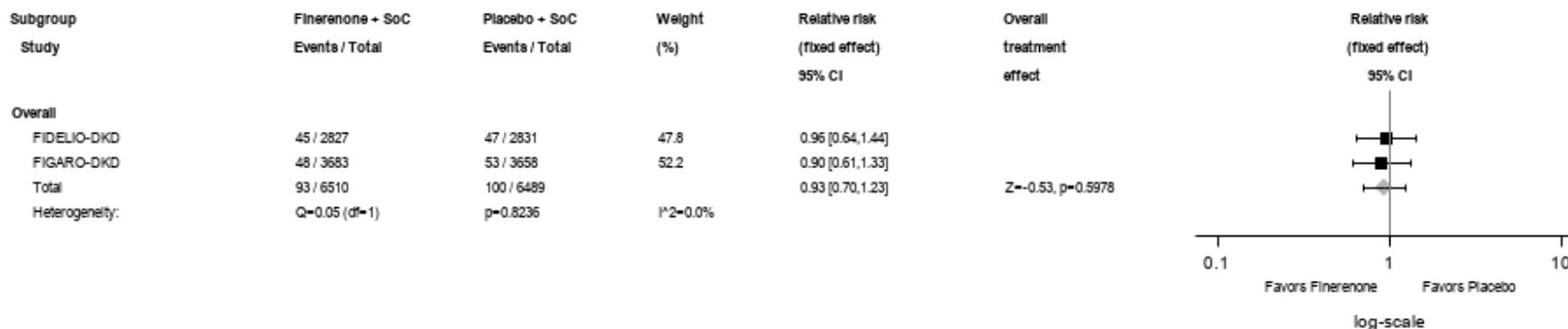


Abbildung 490 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

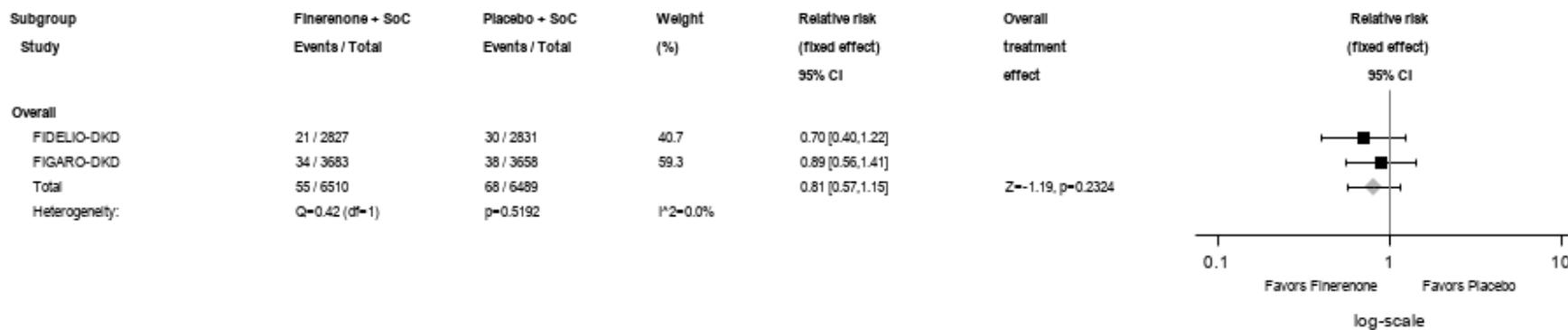


Abbildung 491 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

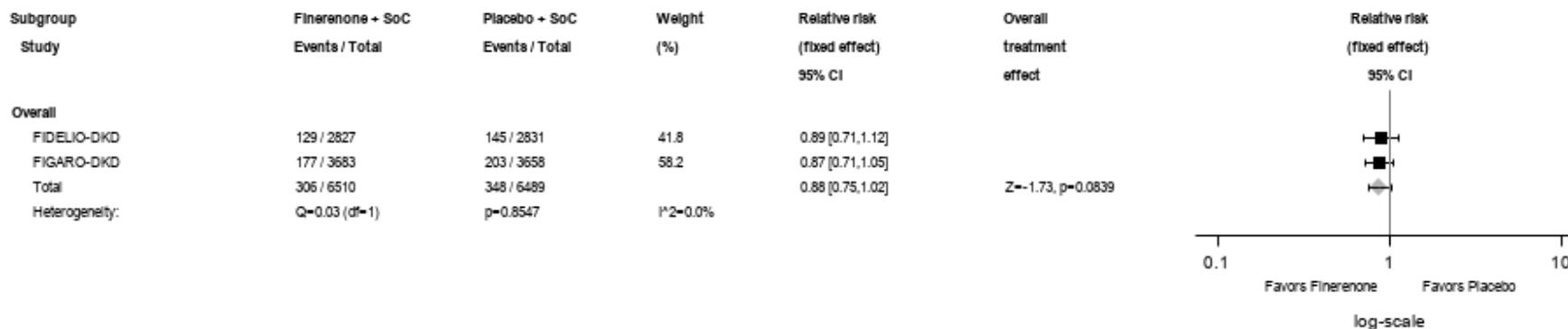


Abbildung 492 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

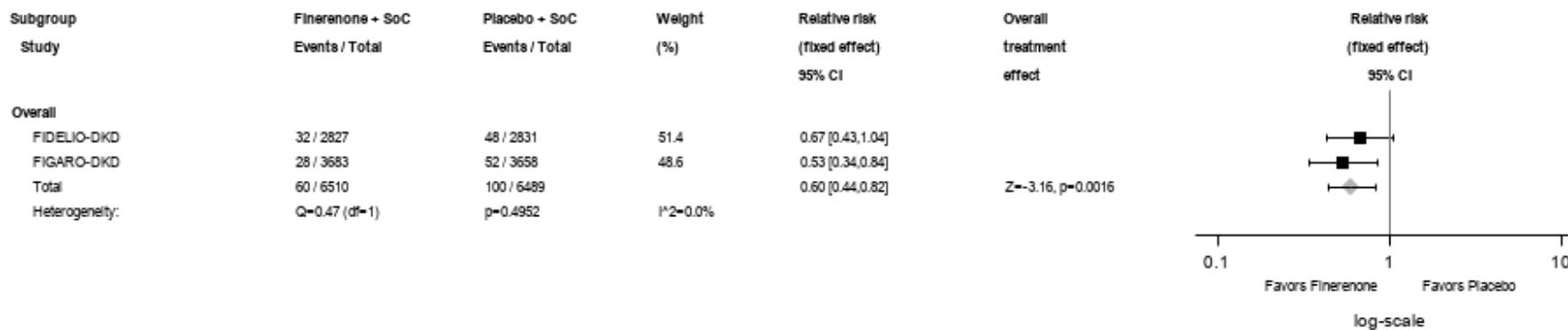


Abbildung 493 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

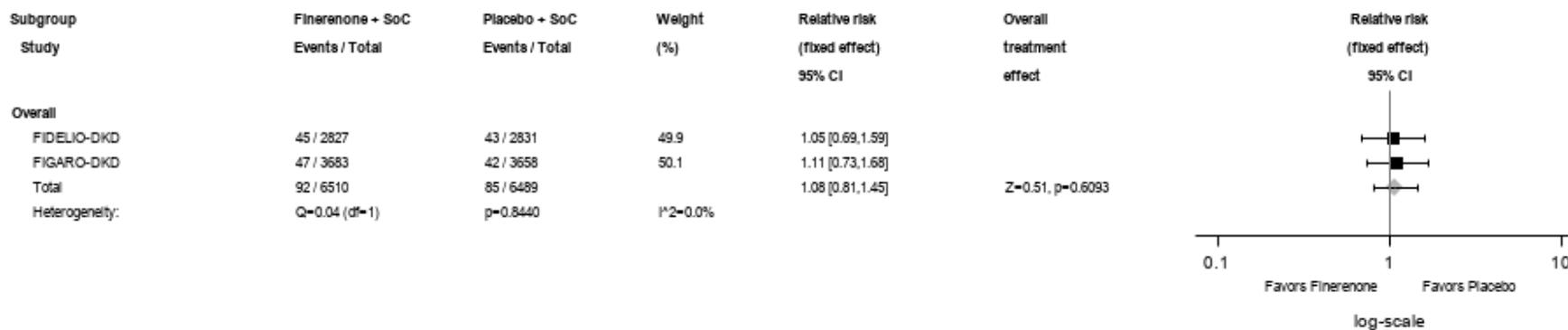


Abbildung 494 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

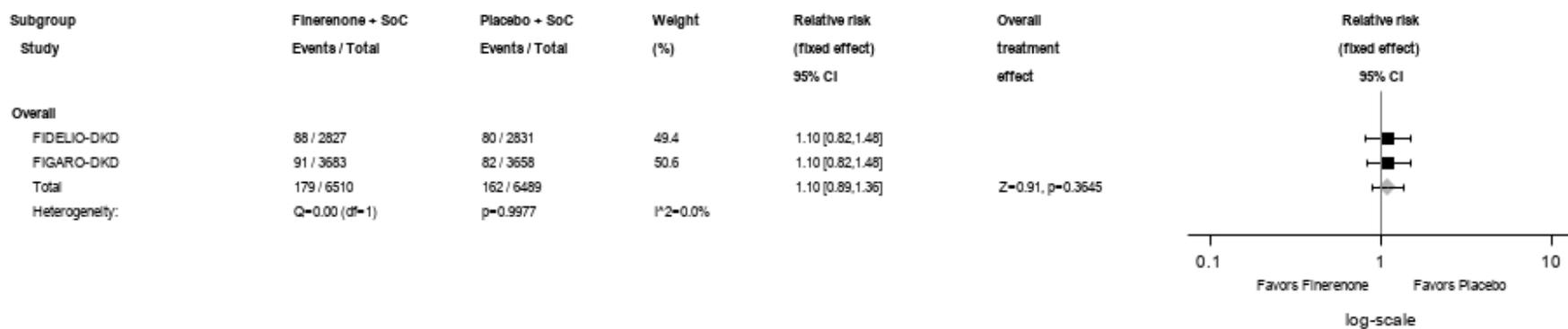


Abbildung 495 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

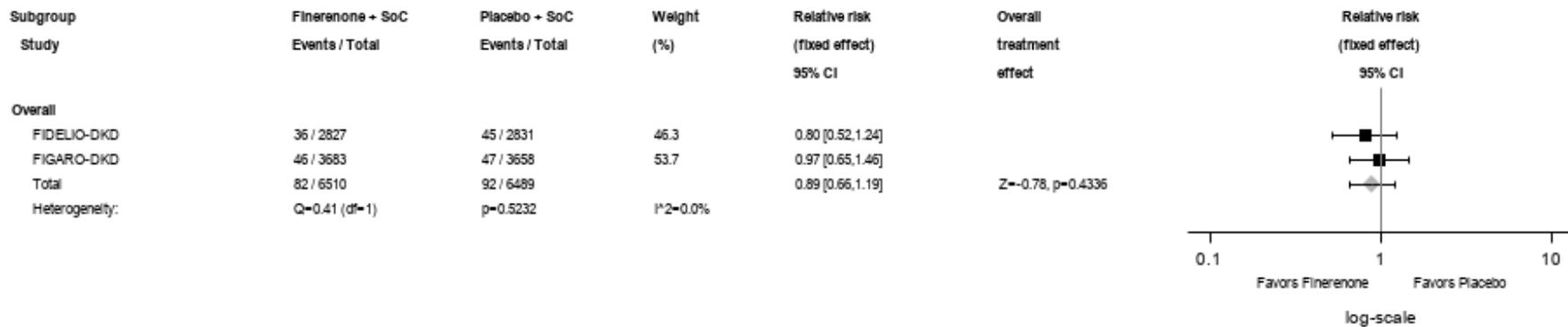


Abbildung 496 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

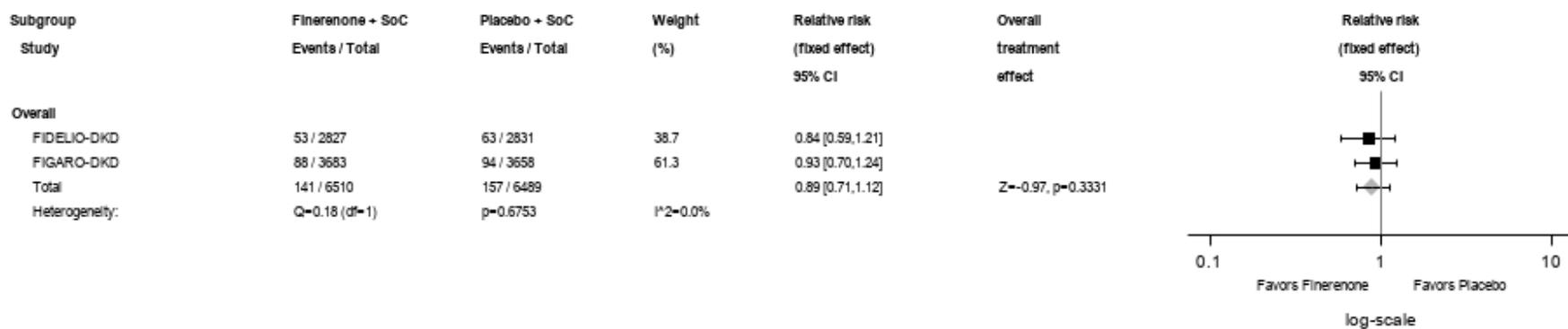


Abbildung 497 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

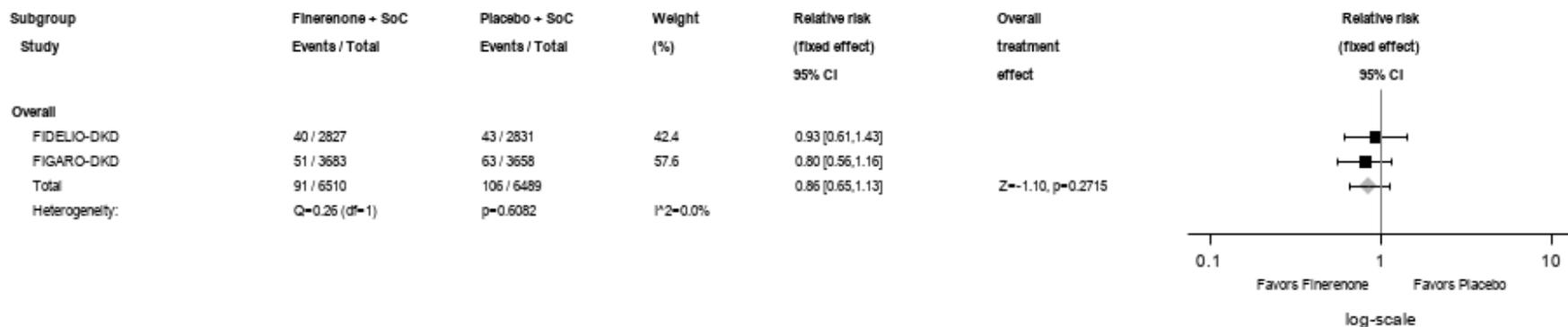


Abbildung 498 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

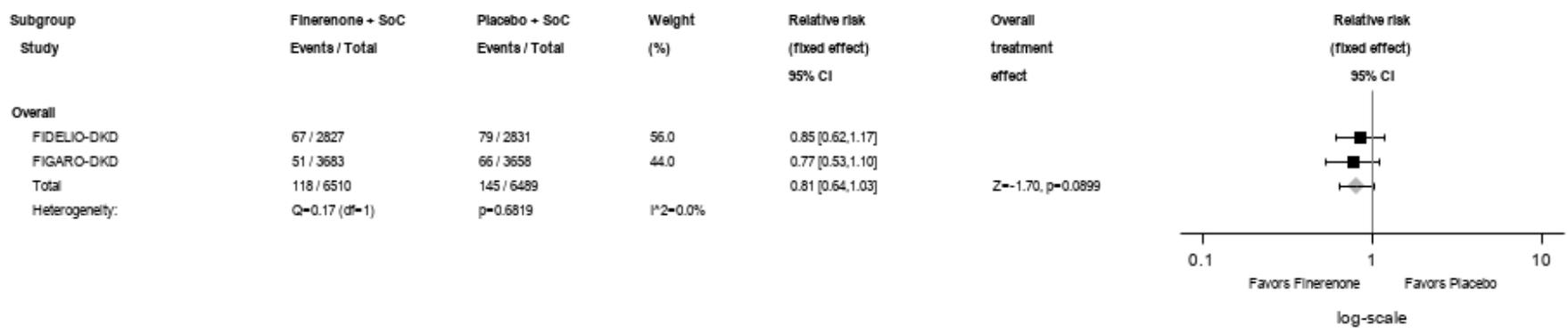


Abbildung 499 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

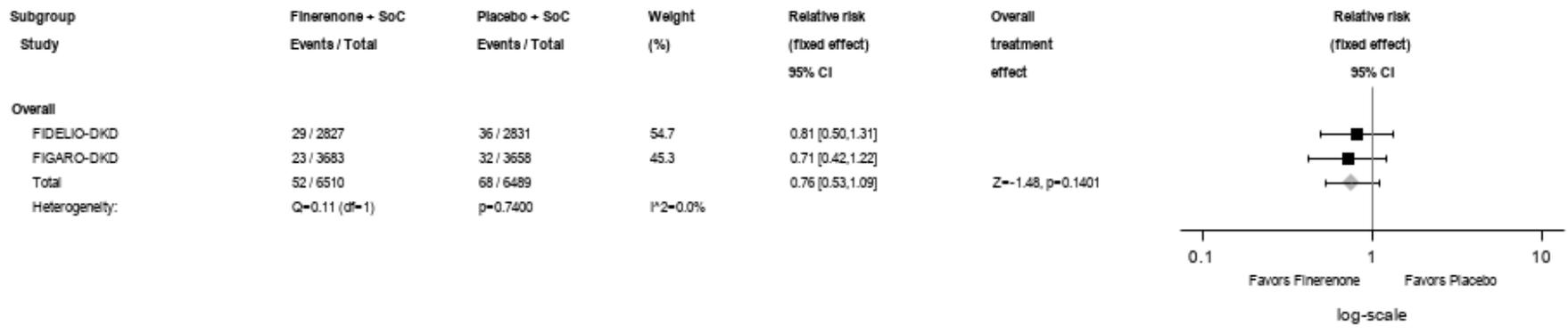


Abbildung 500 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

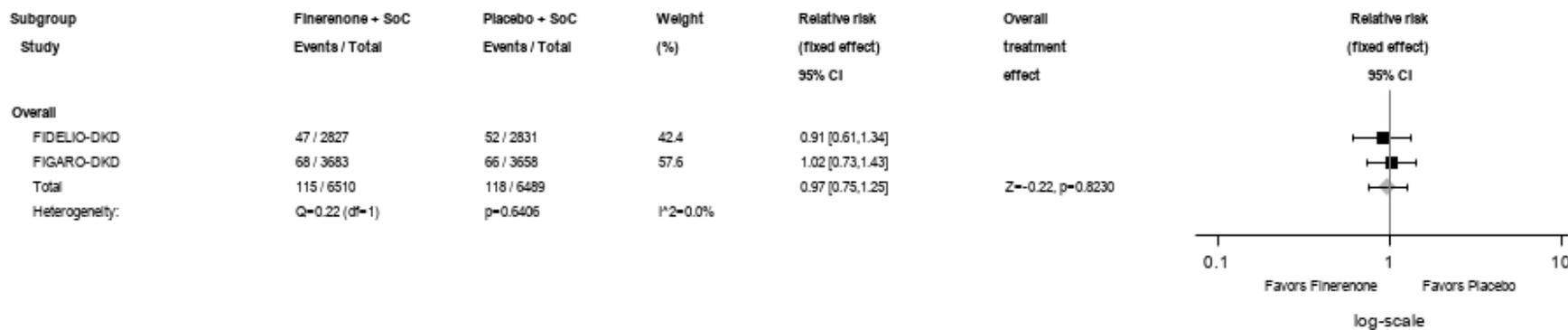


Abbildung 501 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

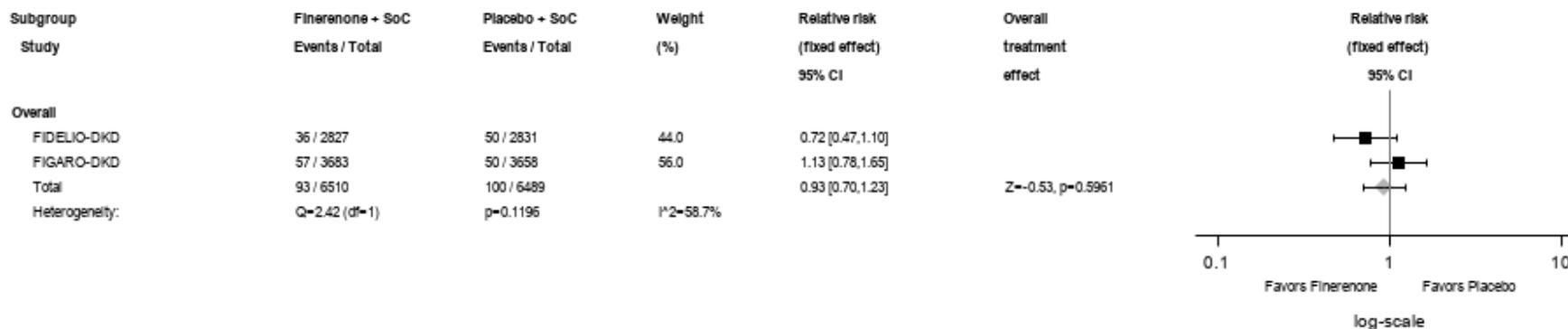


Abbildung 502 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

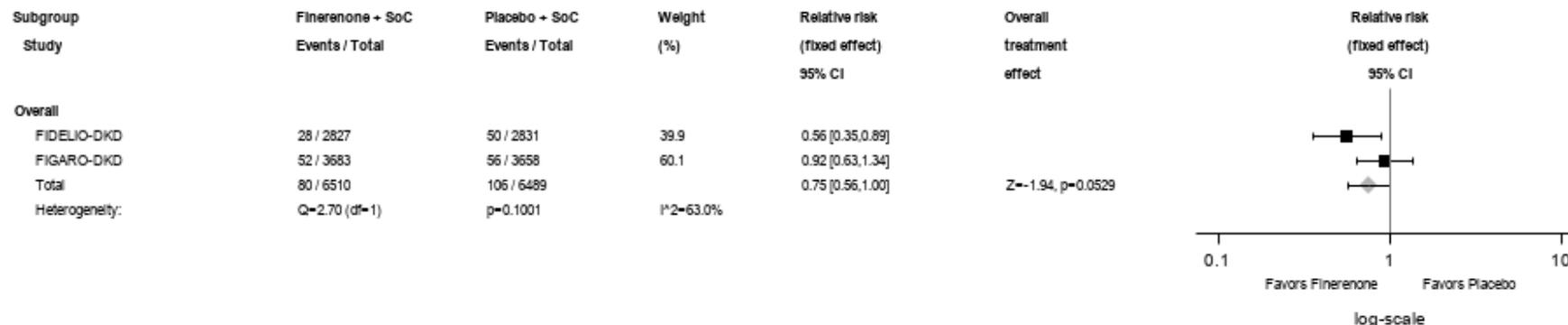


Abbildung 503 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

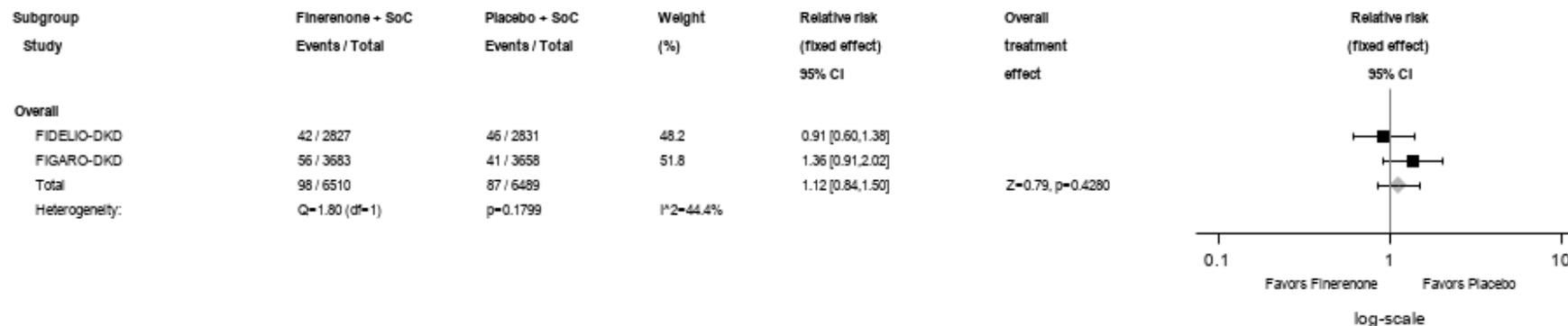


Abbildung 504 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

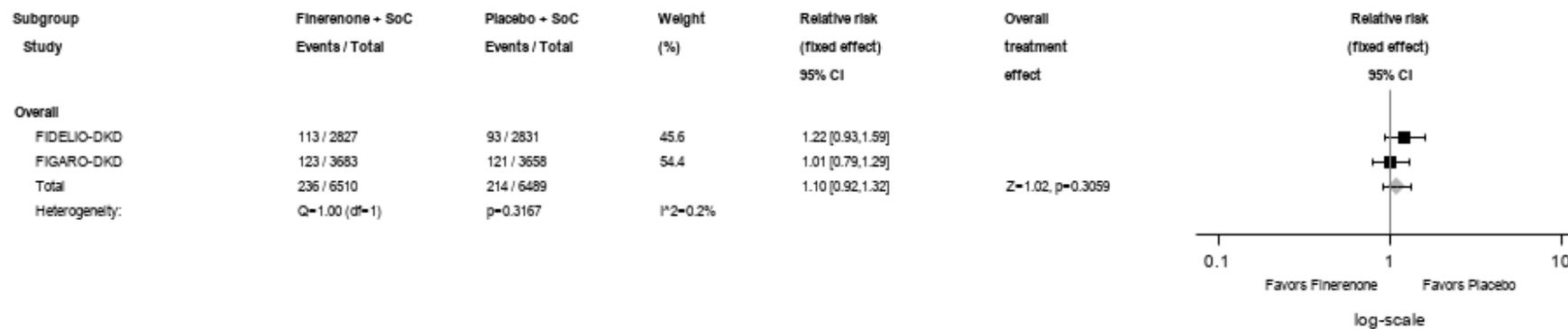


Abbildung 505 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

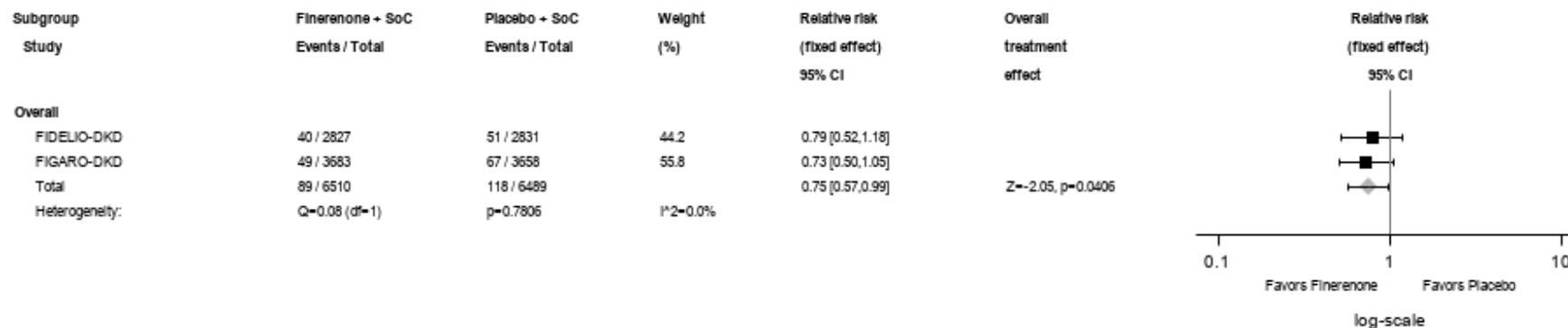


Abbildung 506 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

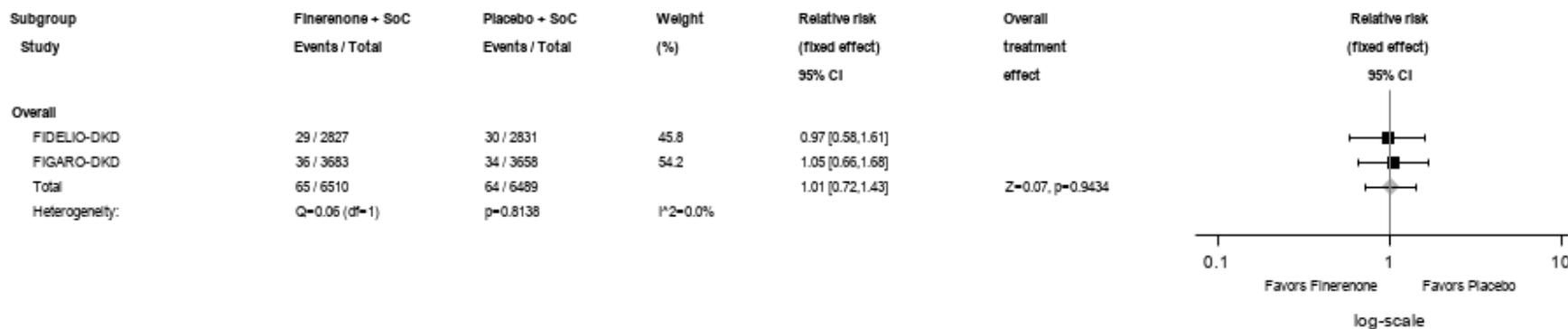


Abbildung 507 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

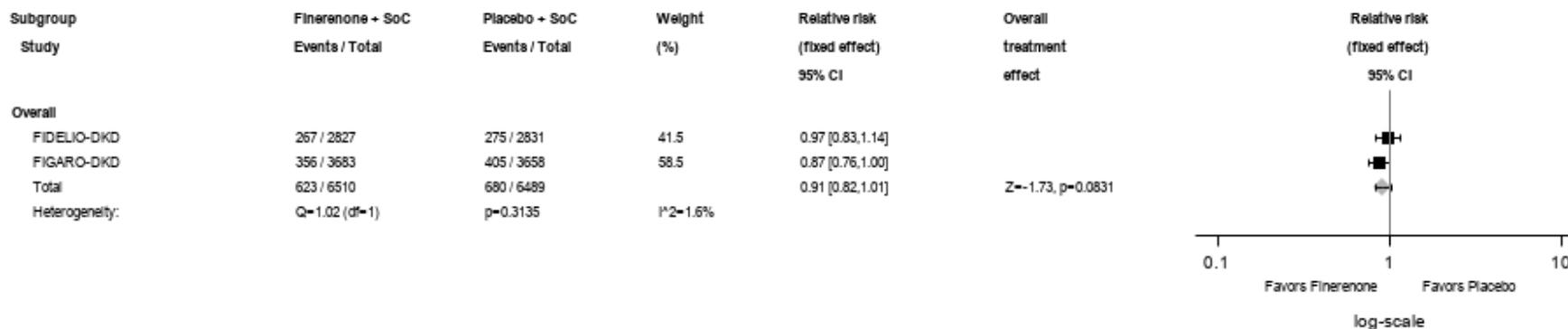


Abbildung 508 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

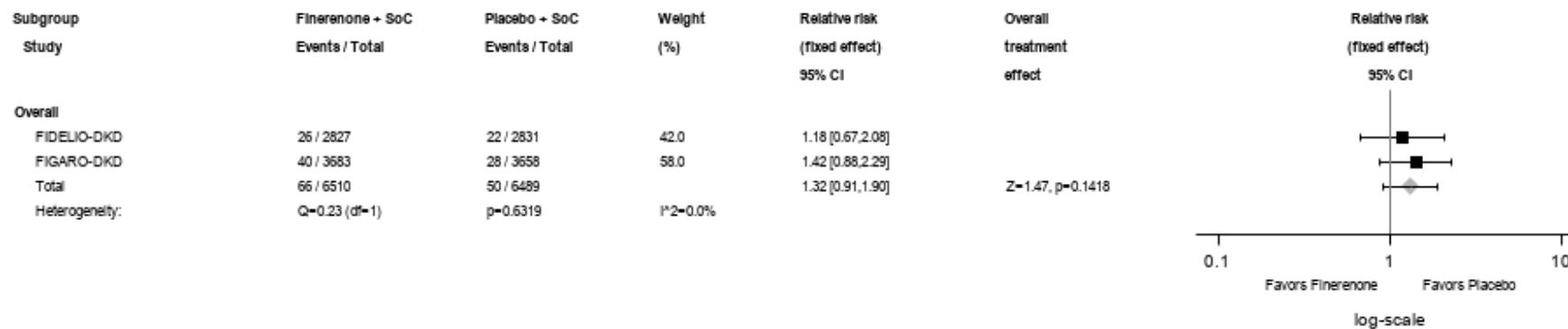


Abbildung 509 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

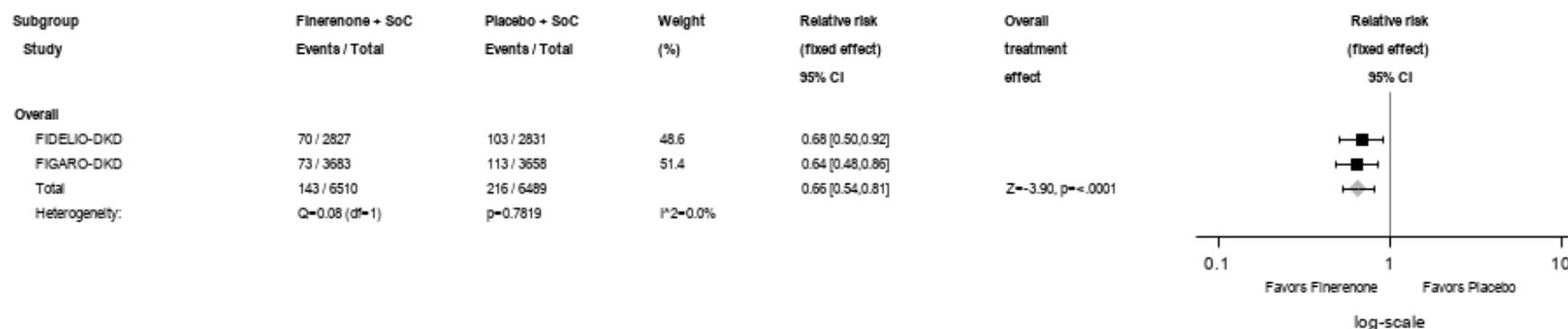


Abbildung 510 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

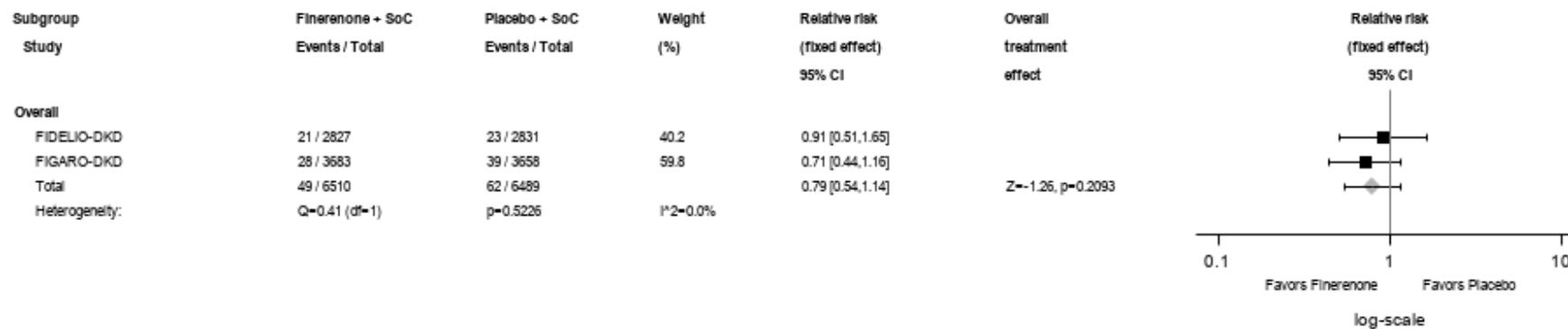


Abbildung 511 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

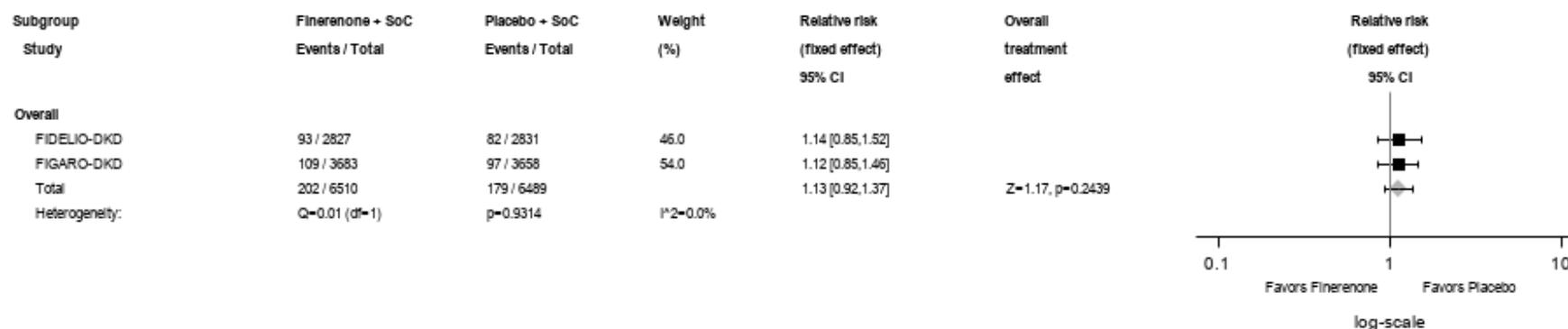


Abbildung 512 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

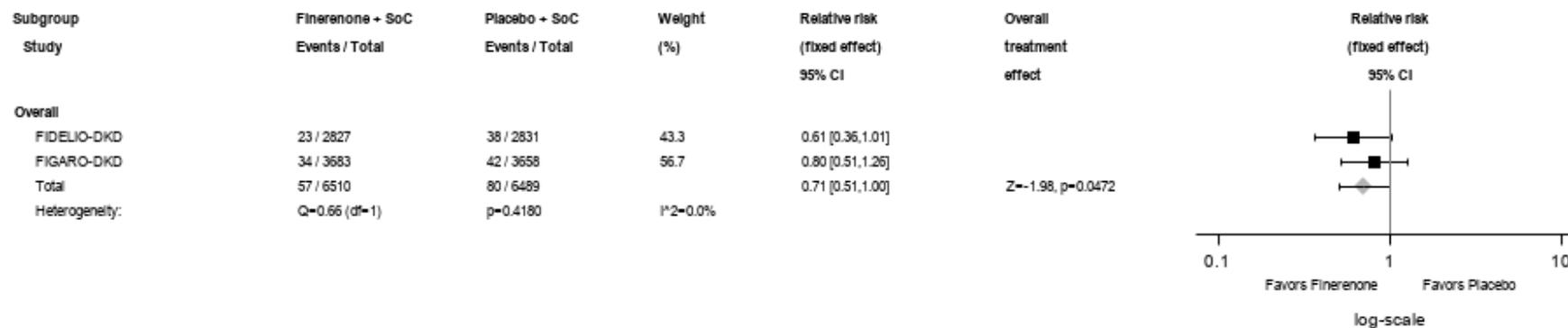


Abbildung 513 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

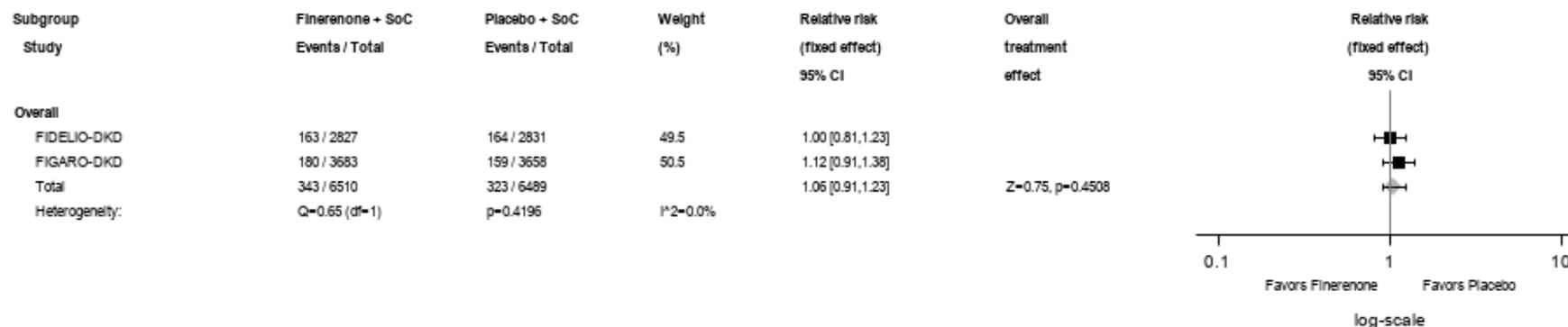


Abbildung 514 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

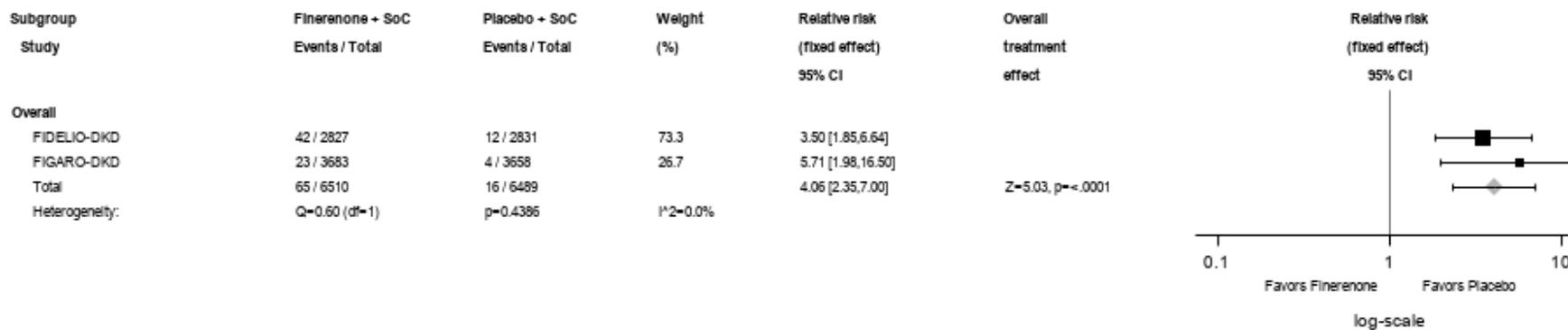


Abbildung 515 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

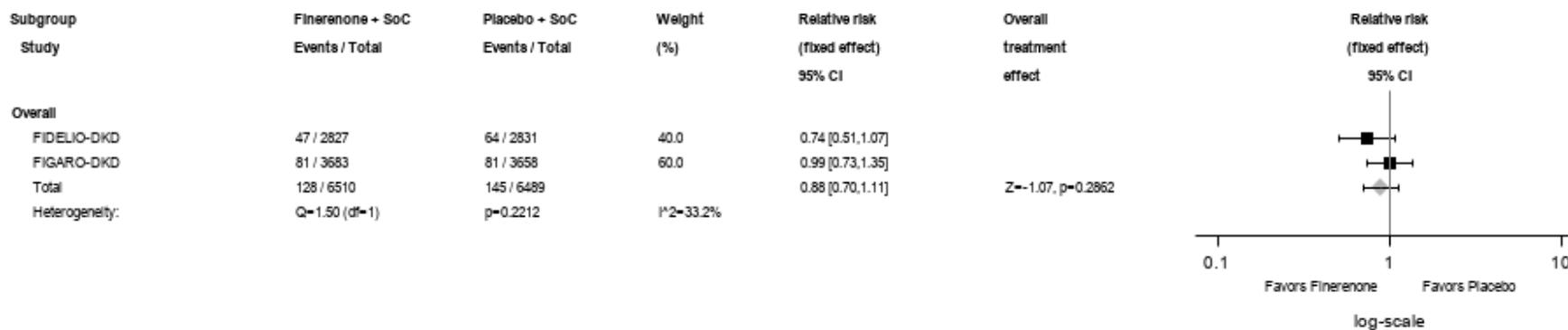


Abbildung 516 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

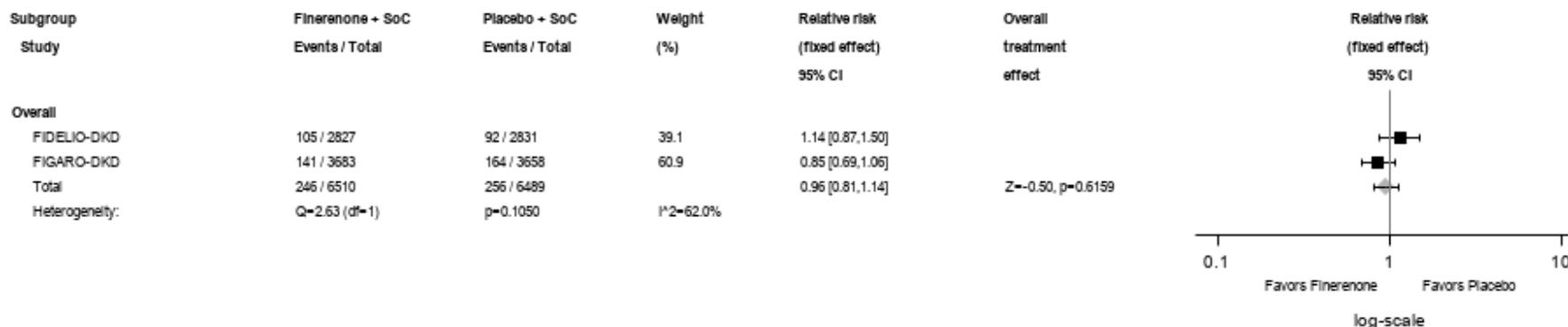


Abbildung 517 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

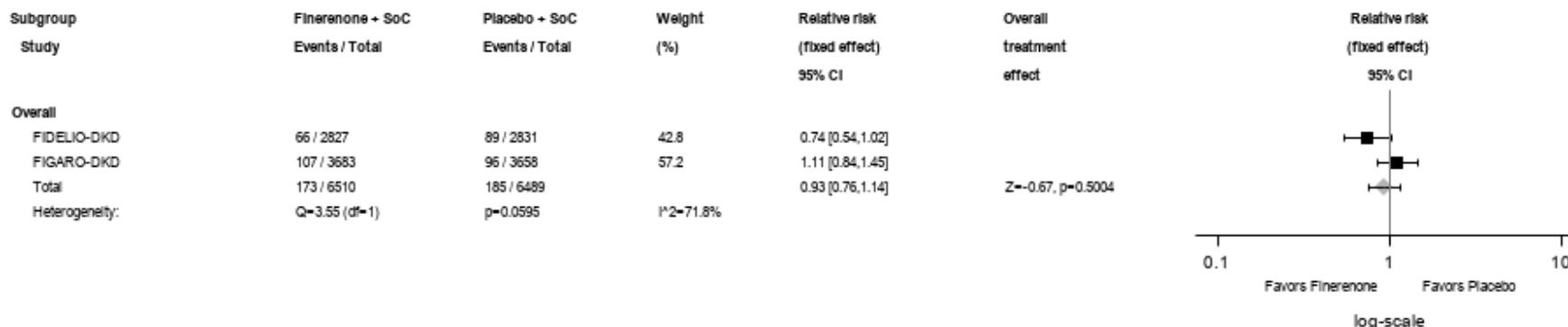


Abbildung 518 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

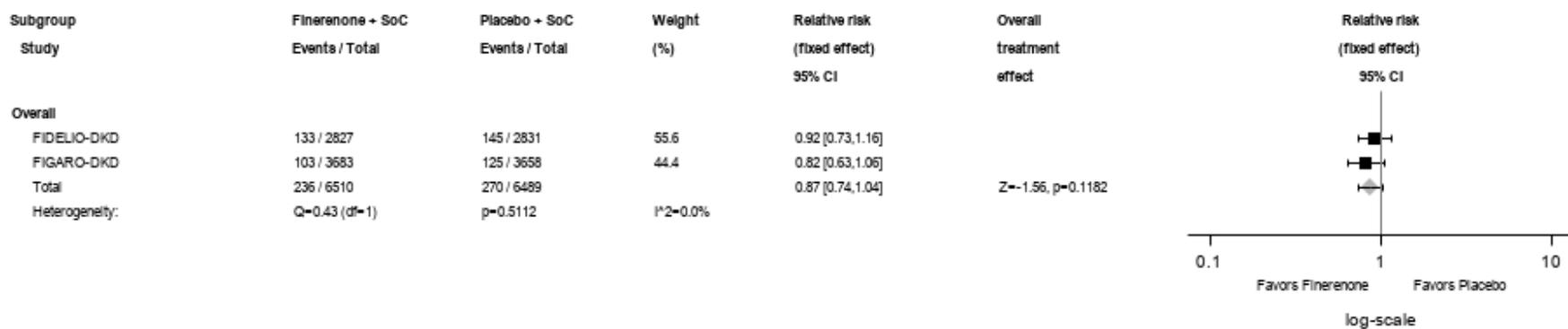


Abbildung 519 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

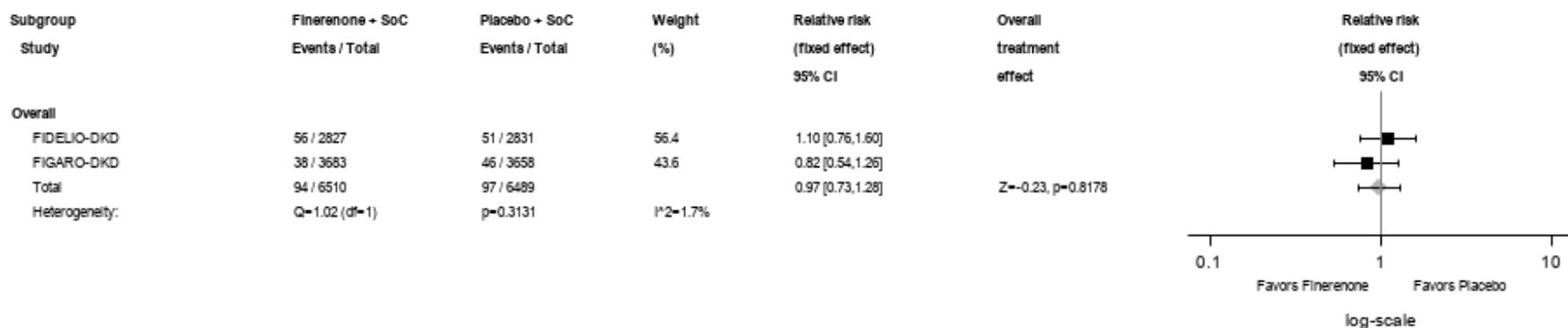


Abbildung 520 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

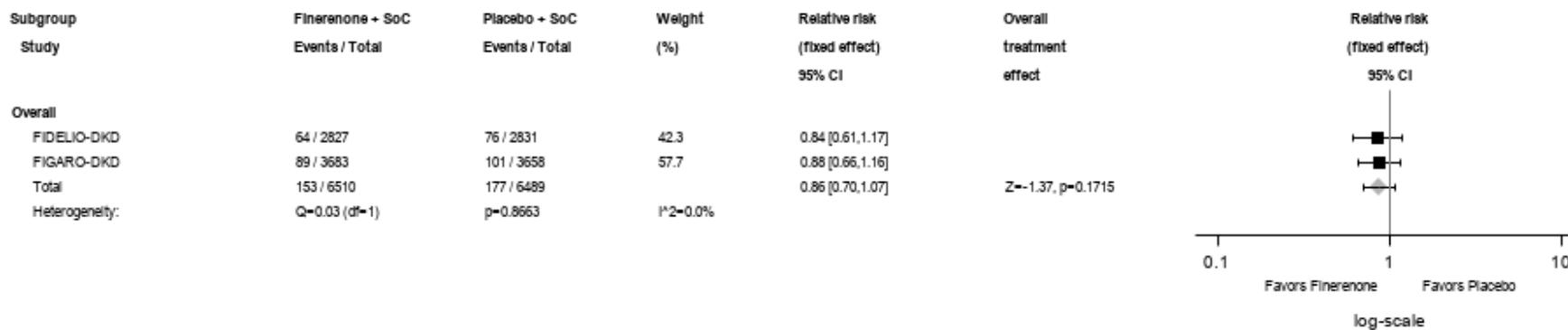


Abbildung 521 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

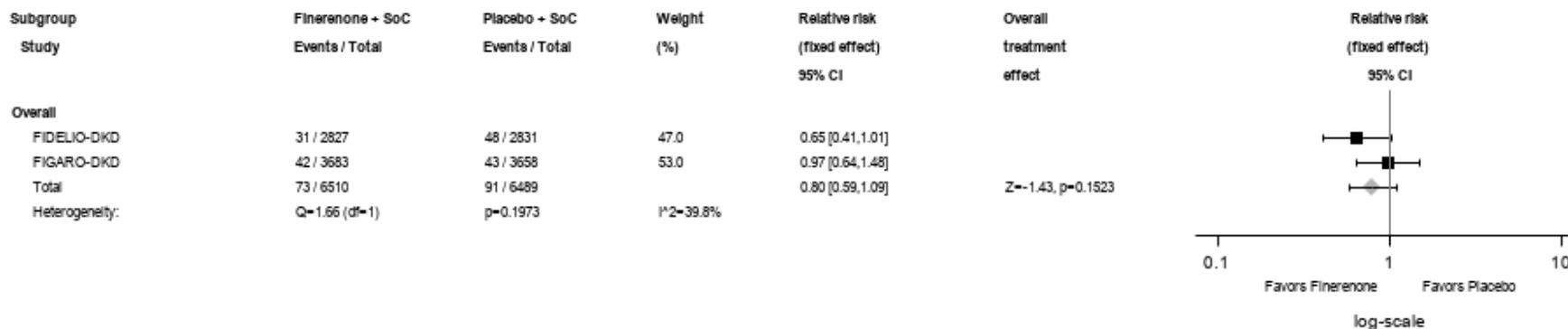


Abbildung 522 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

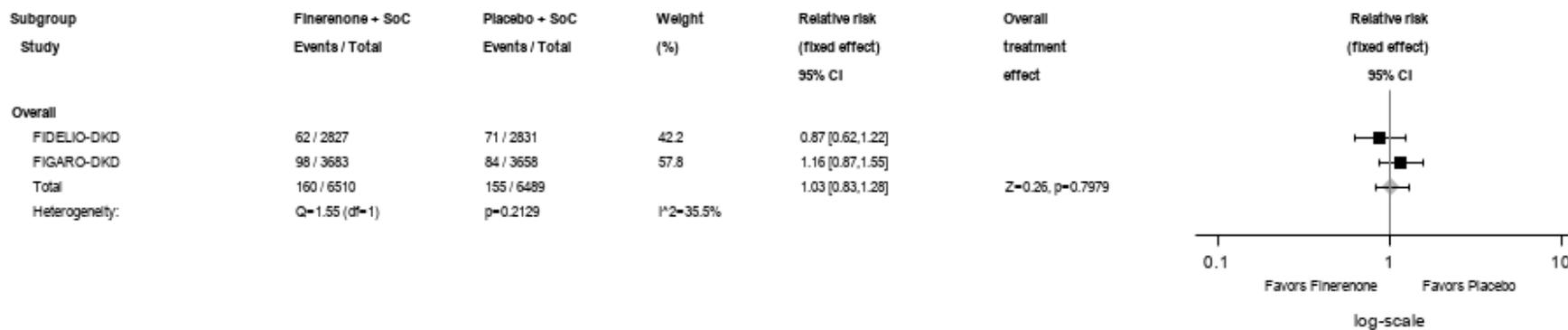


Abbildung 523 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

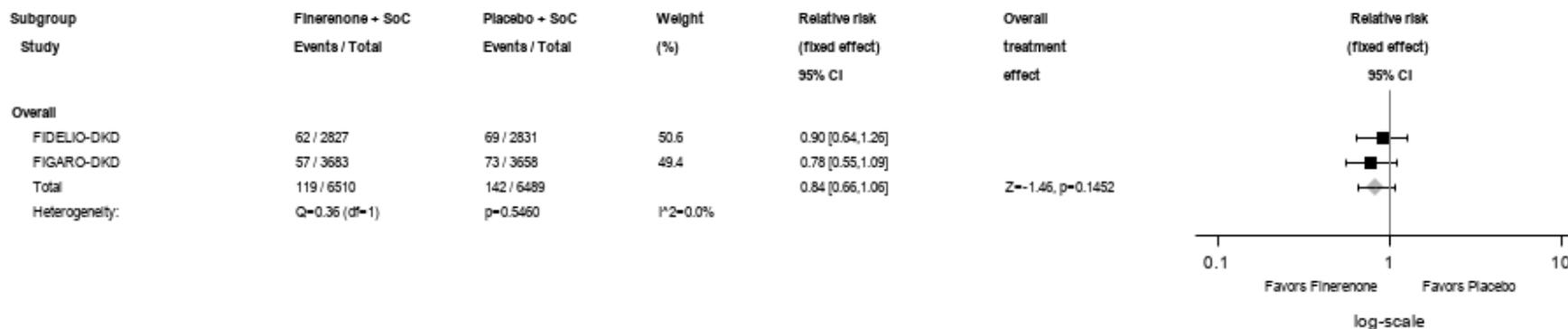


Abbildung 524 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-H2.2: Subgruppenanalysen

Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	eGFR zum Zeitpunkt des Screenings	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
Gesamtmortalität									
Gesamtmortalität	0,5623	0,1693	0,4893	0,0055	0,1938	0,4074	0,3752	0,7395	0,5567
Renal bedingte Morbidität									
Kombinierter Nierenendpunkt	0,7796	0,6256	0,1362	0,0692	0,3458	0,2074	0,3251	0,5811	0,3301
Beginn von Nierenversagen	0,6882	0,0400	0,0699	0,0225	0,1222	0,9783	0,1175	0,9894	0,0777
Kardiovaskulär bedingte Morbidität									
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	0,2018	0,9165	0,9114	0,3822	0,5506	0,9499	0,3750	0,5782	0,5596
Schwere HF-bedingte Ereignisse	0,4885	0,0197	0,7409	0,4693	0,1416	0,7828	0,4303	0,5844	0,2081
Myokardinfarkt	0,8208	0,7748	0,5999	0,3099	0,0226	0,6494	0,2997	0,3410	0,1010
Schlaganfall	0,8170	0,1069	0,3671	0,2328	0,4150	0,4389	0,0810	0,3819	0,5681
Gesamthospitalisierung									
Gesamthospitalisierung	0,9866	0,5212	0,8190	0,4332	0,8008	0,8881	0,5713	0,3614	0,7680

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	eGFR zum Zeitpunkt des Screenings	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
EQ-5D VAS										
EQ-5D VAS	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,5930	0,1097	0,0452	0,2174	0,7365	0,0628	0,1078	0,9725	0,5727
	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,8876	0,5116	0,2220	0,4732	0,1032	0,2248	0,1728	0,0818	0,2381
KDQoL-36										
PCS	Verschlechterung um ≥ 8 Punkte	0,1531	0,2310	0,9054	0,9536	0,6476	0,5157	0,1963	0,7673	0,8075
	Verbesserung um ≥ 8 Punkte	0,0278	0,9897	0,4317	0,1043	0,6182	0,9040	0,7545	0,0704	0,5166
MCS	Verschlechterung um ≥ 9 Punkte	0,9908	0,8573	0,4641	0,3975	0,0121	0,2162	0,9450	0,1590	0,1292
	Verbesserung um ≥ 9 Punkte	0,9936	0,2839	0,2822	0,2156	0,2282	0,4811	0,0930	0,6128	0,6789
Krankheitslast der Nierenerkrankung	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,6242	0,5889	0,7395	0,3263	0,3440	0,3797	0,0388	0,7172	0,8024
	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,8763	0,3014	0,7943	0,7072	0,8914	0,7158	0,2483	0,1487	0,9184
Symptome und Probleme der Nierenerkrankung	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,4547	0,5546	0,0096	0,0242	0,9186	0,9514	0,9642	0,1158	0,5812
	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,8700	0,4574	0,8593	0,9148	0,1981	0,9230	0,9729	0,3270	0,8961
Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,2525	0,1155	0,2564	0,0835	0,0309	0,1029	0,6302	0,5902	0,4274
	Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,5894	0,1215	0,5607	0,9613	0,9345	0,4645	0,4458	0,8460	0,9503

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	eGFR zum Zeitpunkt des Screenings	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
Unerwünschte Ereignisse									
Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse									
Jegliche UE	0,0313	0,7714	0,7348	0,9784	0,9068	0,8930	0,7149	0,3874	0,4119
Schwere UE	0,5166	0,8396	0,3901	0,7062	0,4899	0,1667	0,0171	0,1823	0,7614
SUE	0,1885	0,2114	0,6345	0,7775	0,9835	0,3366	0,8090	0,0014	0,9788
UE, die zum Therapieabbruch führen	0,1534	0,0336	0,3784	0,3839	0,0449	0,1838	0,1137	0,6133	0,0357
Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT									
SOC Herzerkrankungen	0,6621	0,3329	0,7324	0,8140	0,1963	0,0442	0,4890	0,4579	0,2496
PT Herzinsuffizienz	0,4906	0,9294	0,5693	0,5734	0,8501	0,5590	0,7685	0,0870	0,7767
PT Dickdarmpolyp	0,0940	0,7839	0,9278	0,9498	0,7262	0,7304	0,3431	0,1035	0,6521
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0135	0,5615	0,5220	0,4483	0,3569	0,0565	0,2954	0,2462	0,7257
PT Ödem peripher	0,0767	0,4756	0,8930	0,7509	0,9687	0,0431	0,3843	0,7023	0,9632
PT Pneumonie	0,3378	0,5432	0,4413	0,3541	0,9887	0,8162	0,9196	0,0642	0,5827
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0,3438	0,6180	0,9730	0,1989	0,4869	0,3214	0,6691	0,9986	0,2040
PT Kalium im Blut erhöht	0,0275	0,4997	0,8615	0,3623	0,8253	0,5990	0,8682	0,0212	0,7291
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0,8073	0,3402	0,3791	0,3909	0,6692	0,4585	0,4759	0,5997	0,3364

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	eGFR zum Zeitpunkt des Screenings	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,0004	0,2871	0,4118	0,8403	0,6319	0,0806	0,5469	0,9215	0,2087
PT Diabetes mellitus	0,9629	0,0459	0,0826	0,1945	0,7641	0,8189	0,3450	0,7817	0,8768
PT Hyperkaliämie	<0,0001	0,0993	<0,0001	0,0013	0,3663	0,2806	0,1110	0,4895	0,0016
PT Hyperurikämie	0,2450	0,1024	0,5341	0,3453	0,4132	0,0193	0,2194	0,1920	0,3431
PT Hypokaliämie	0,6072	0,7141	0,5447	0,8273	0,8610	0,6259	0,4497	0,4681	0,9091
PT Hyponatriämie	0,8591	0,5509	0,3245	0,4290	0,1609	0,0069	0,2651	0,2582	0,4130
PT Synkope	0,2533	0,2167	0,1780	0,1894	0,4523	0,8066	0,5022	0,5869	0,5084
SOC Psychiatrische Erkrankungen	0,5545	0,8562	0,3477	0,7565	0,1178	0,7176	0,0275	0,0036	0,2784
PT Angst	0,6906	0,1478	0,9845	0,2776	0,9718	0,9540	0,2793	0,1756	0,4552
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,7527	0,2252	0,7340	0,2200	0,0906	0,3120	0,4157	0,7528	0,0420
PT Hämaturie	0,6360	0,1079	0,2712	0,1193	0,1983	0,4216	0,3342	0,6832	0,6911
PT Pruritus	0,5536	0,8901	0,0995	0,5149	0,2283	0,4652	0,3568	0,6404	0,1913
PT Hypertonie	0,4420	0,2016	0,2335	0,6641	0,9466	0,2850	0,0654	0,4536	0,9856
PT Hypotonie	0,3759	0,2775	0,3125	0,0761	0,1567	0,5429	0,1506	0,0428	0,6099
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT									
PT Pneumonie	0,1209	0,1463	0,3916	0,3293	0,8432	0,9102	0,0281	0,1714	0,3905

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	eGFR zum Zeitpunkt des Screenings	UACR zum Zeitpunkt des Screenings	Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung	Serumkaliumwert zu Baseline	SBP zu Baseline
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT									
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0351	0,5414	0,5942	0,9200	0,1343	0,3529	0,6773	0,3675	0,8694
PT Pneumonie	0,2985	0,8051	0,2904	0,1694	0,7771	0,9258	0,9046	0,2242	0,9369
SOC Untersuchungen	0,1210	0,2368	0,2719	0,0311	0,7343	0,3812	0,0385	0,8648	0,3041
PT Hyperkaliämie	0,5123	0,4159	0,9391	0,3627	0,9038	0,4070	0,5528	0,0394	0,6071
Statistisch signifikante Interaktionen (p<0,05) sind durch Fettdruck gekennzeichnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.									

Anhang 4-H2.2.1: Gesamtmortalität

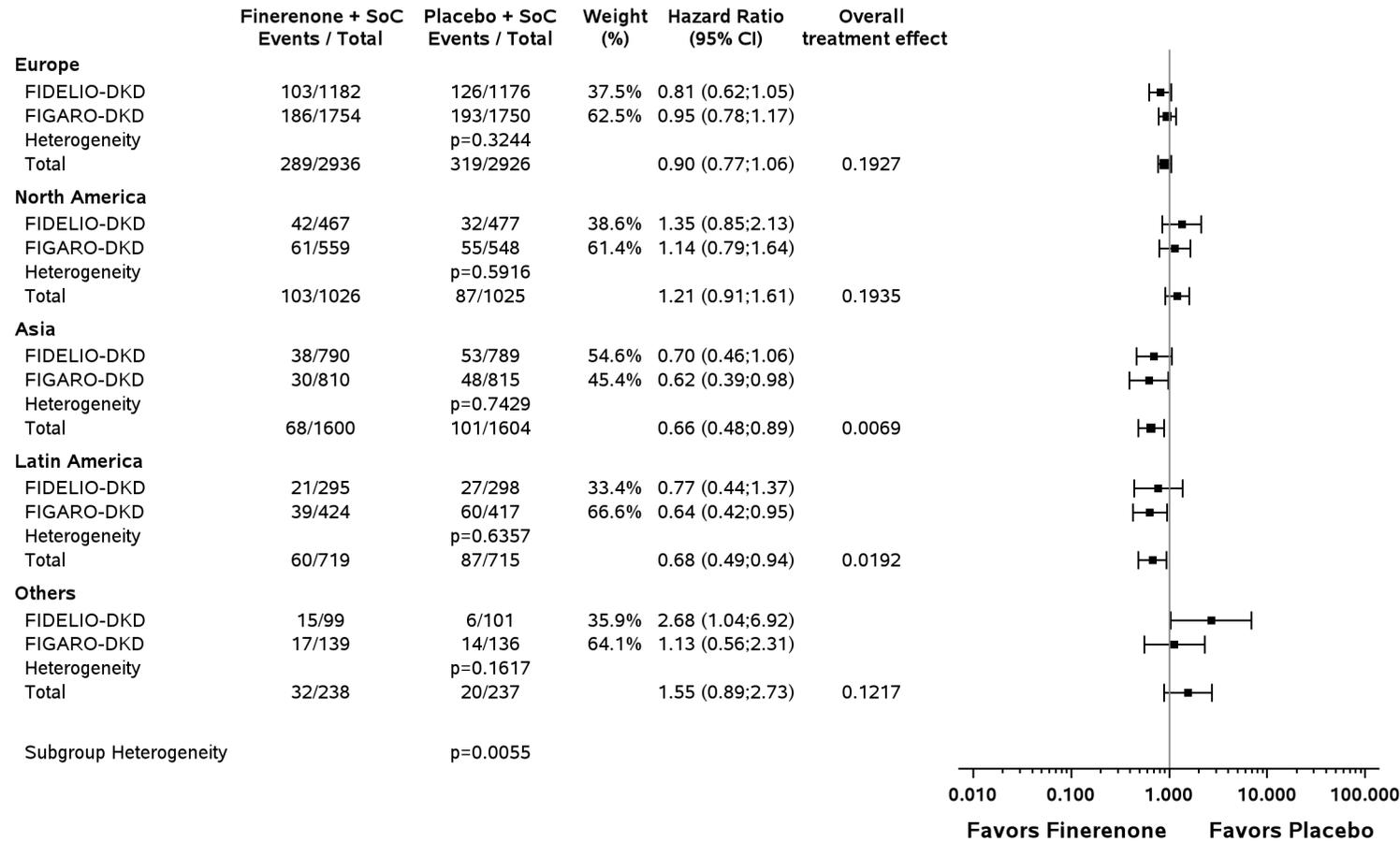


Abbildung 525 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Gesamtmortalität in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.2.2: Renal bedingte Morbidität

Anhang 4-H2.2.2.1: Beginn von Nierenversagen

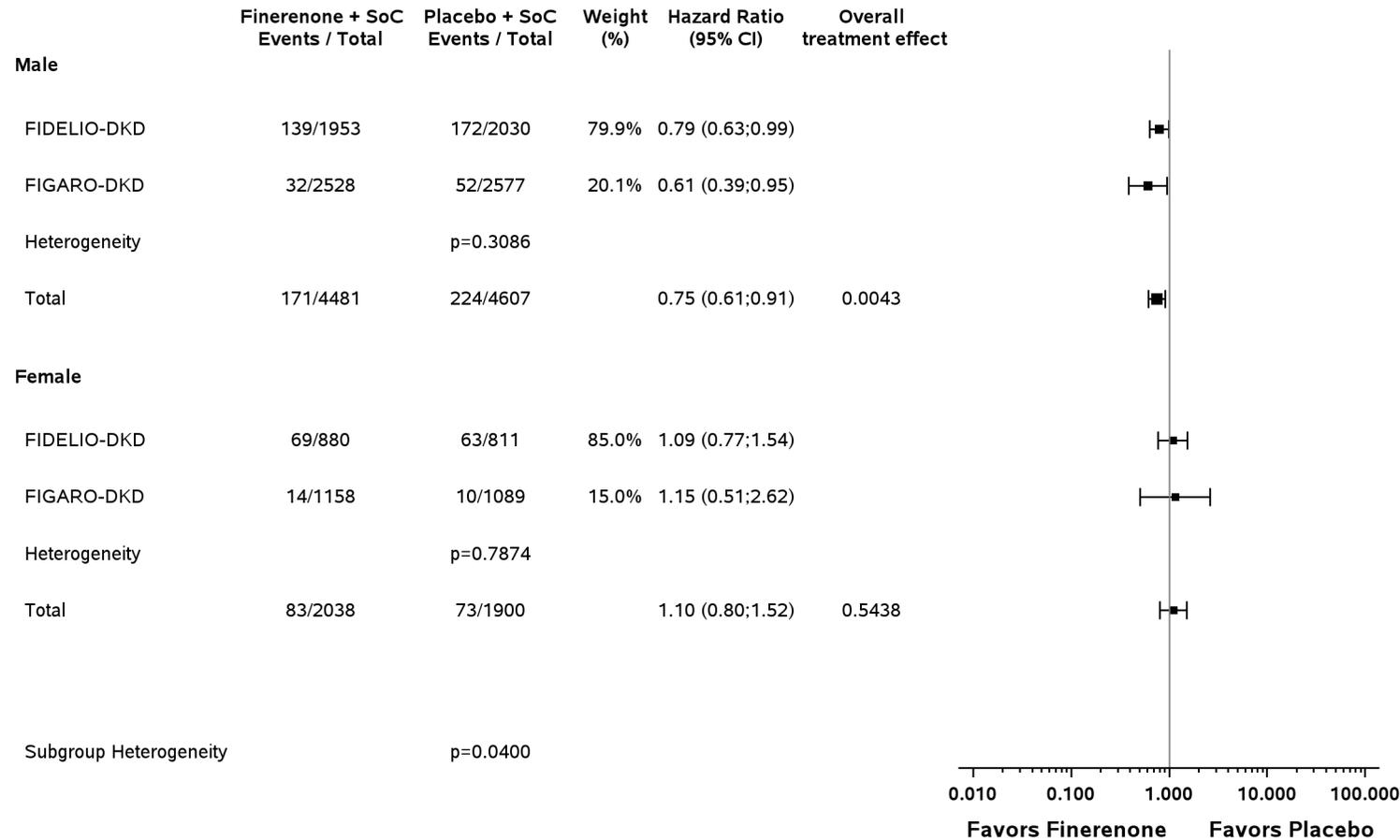


Abbildung 526 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Beginn von Nierenversagen in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

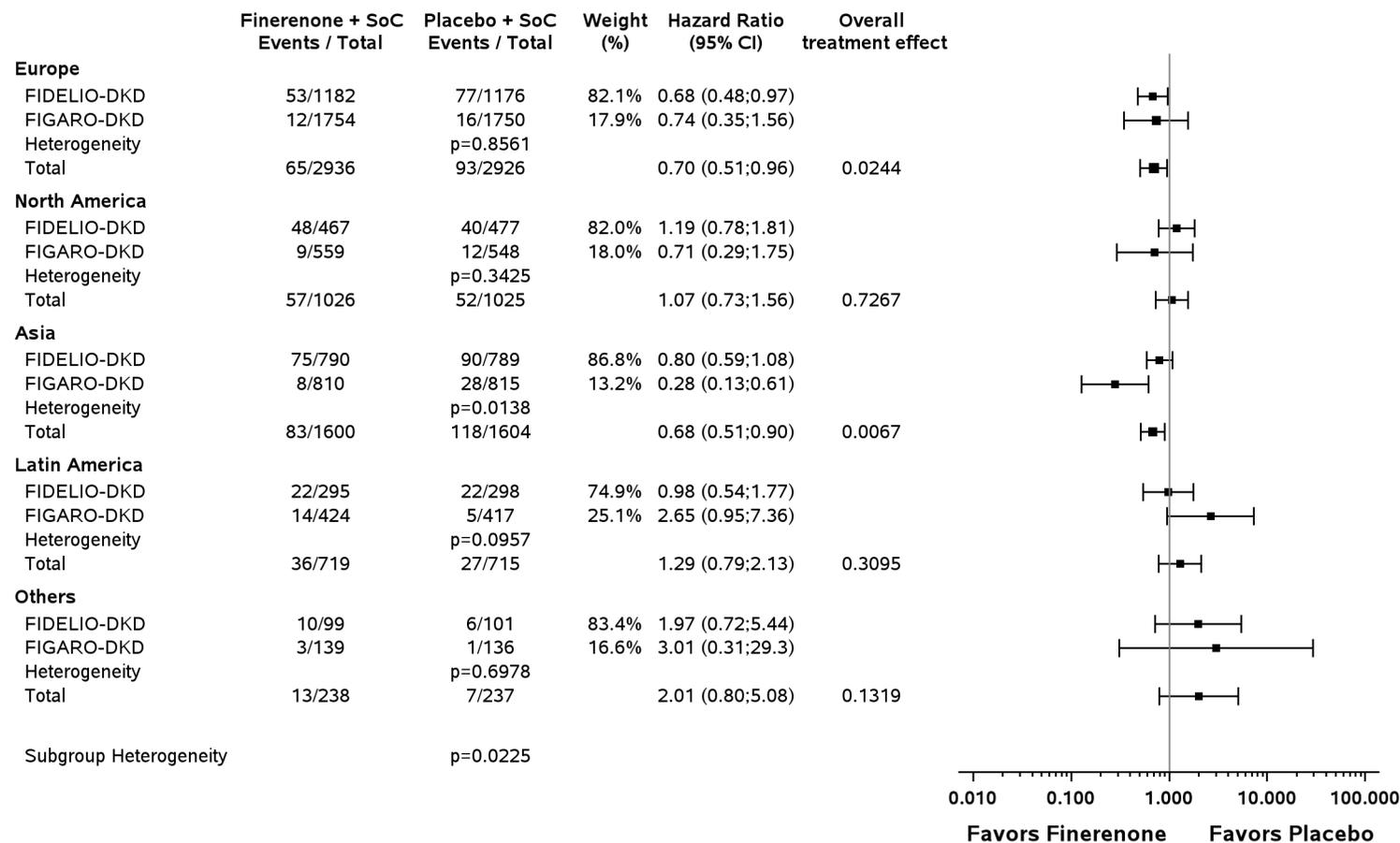


Abbildung 527 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Beginn von Nierenversagen in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.2.3: Kardiovaskulär bedingte Morbidität

Anhang 4-H2.2.3.1: Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse

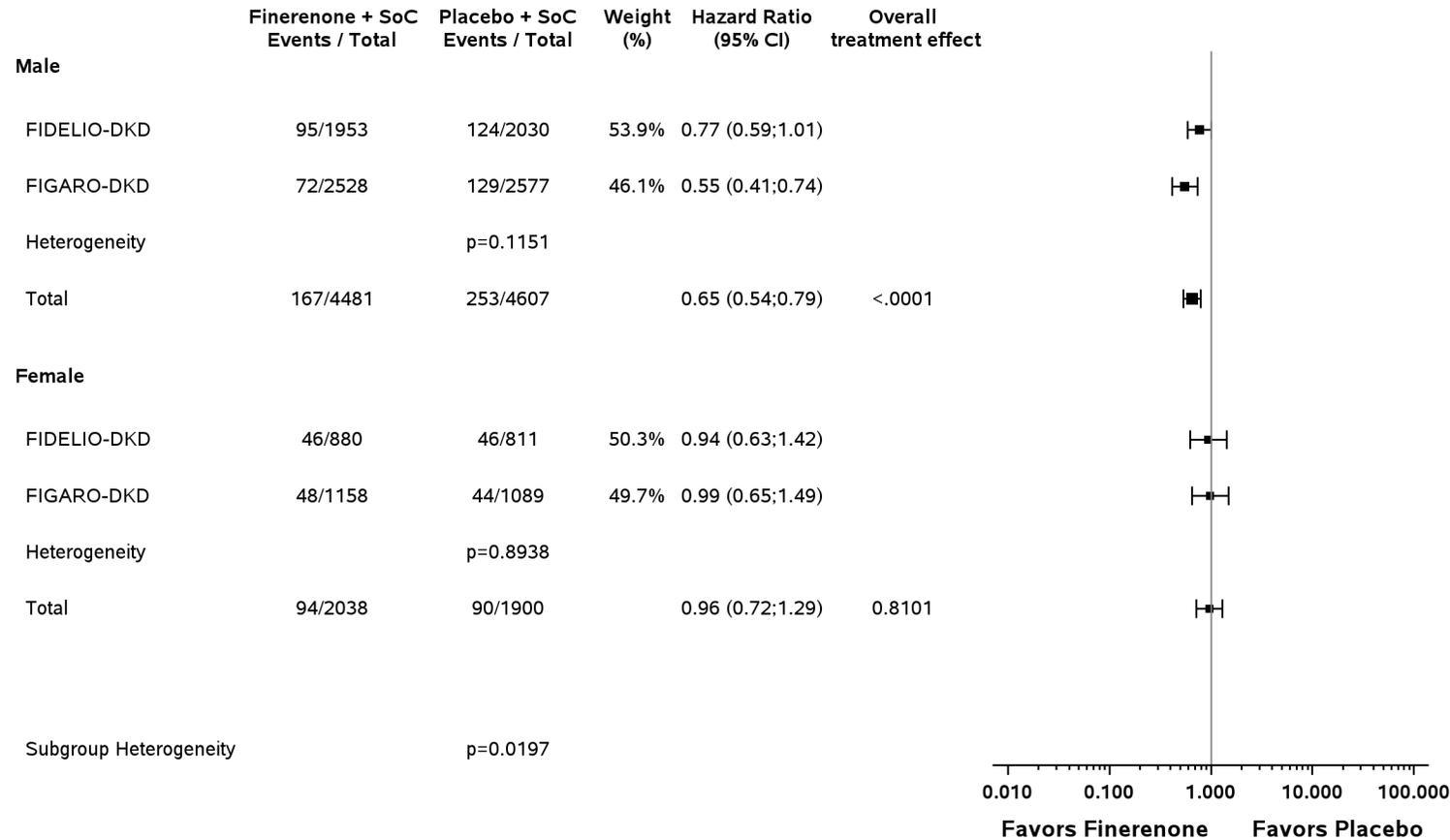


Abbildung 528 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere HF-bedingte Ereignisse in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.2.3.2: Myokardinfarkt

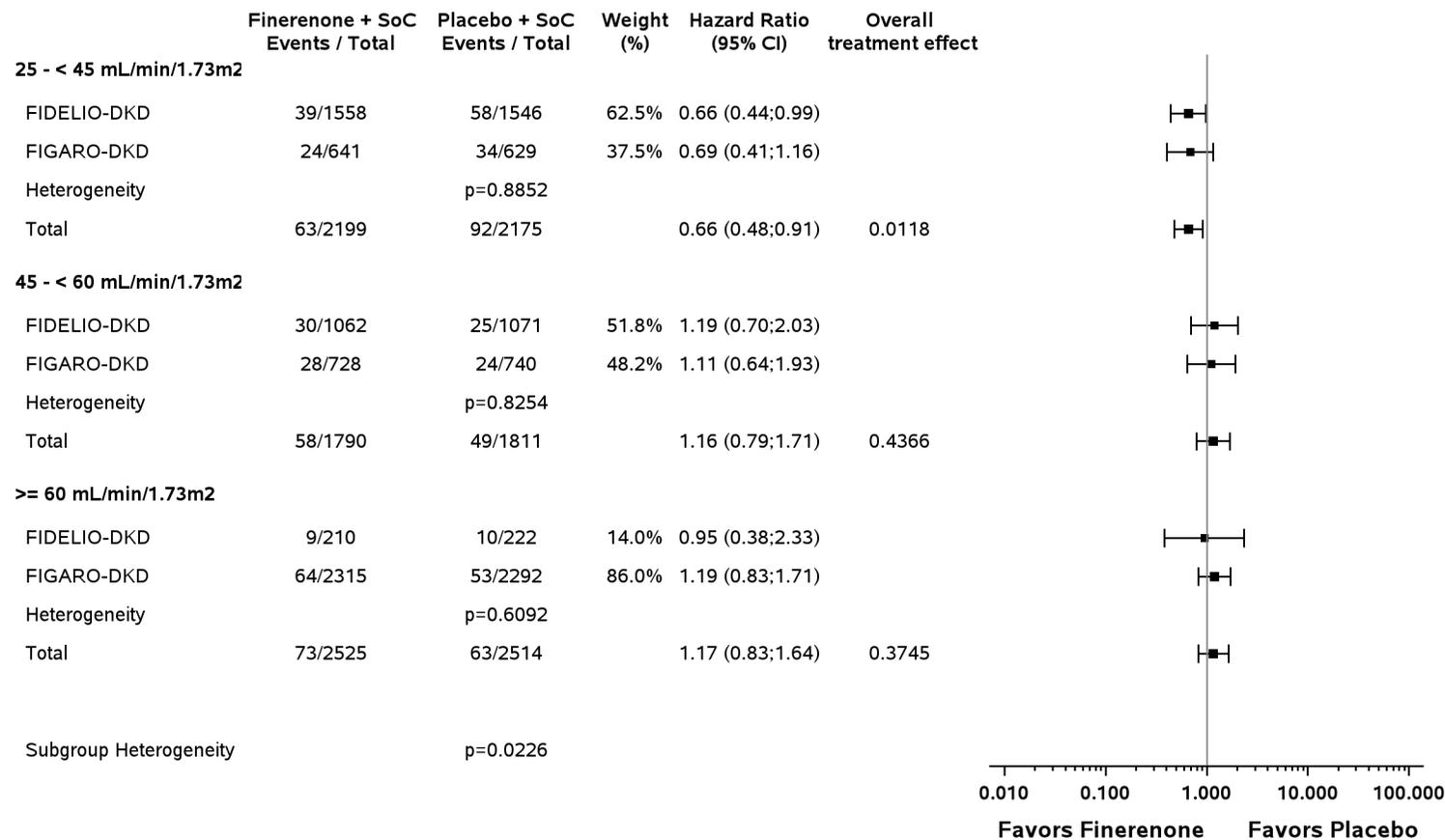


Abbildung 529 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Myokardinfarkt in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.2.4: EQ-5D VAS

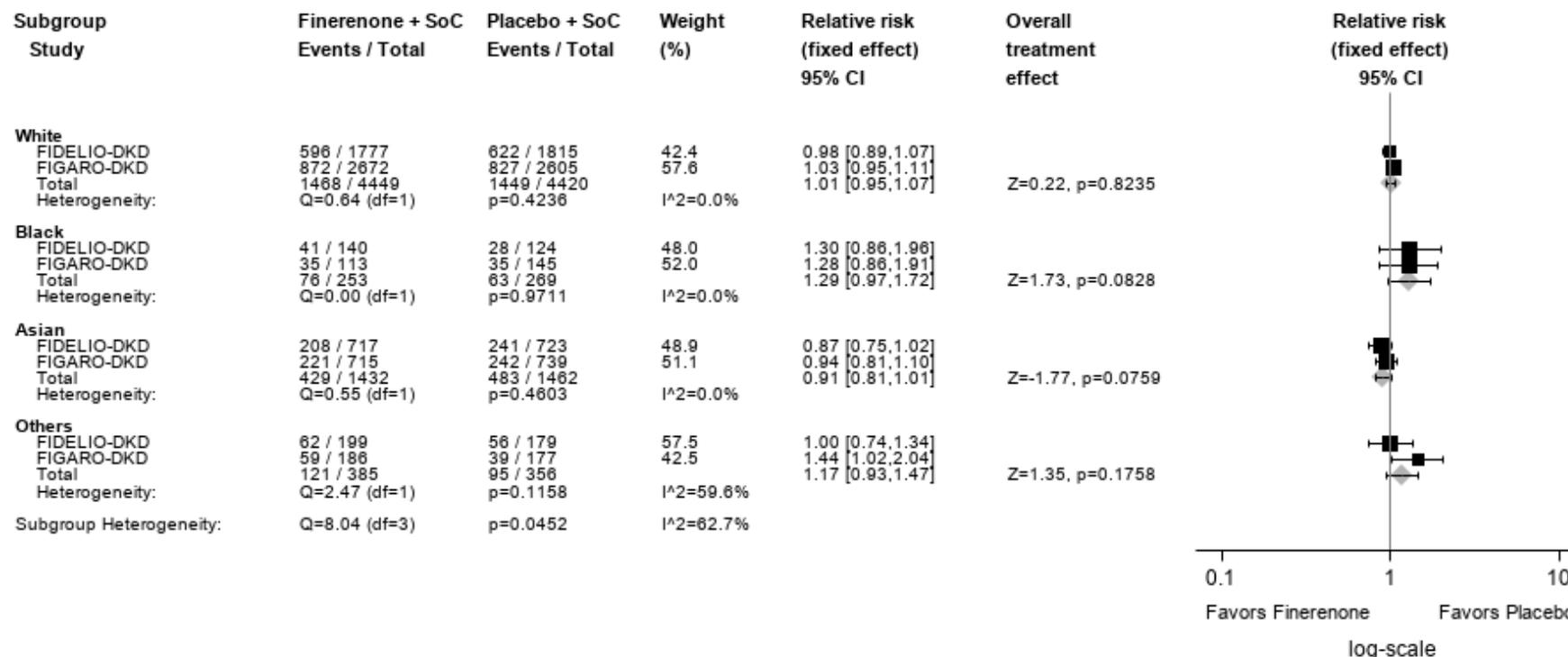


Abbildung 530 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.2.5: KDQoL-36

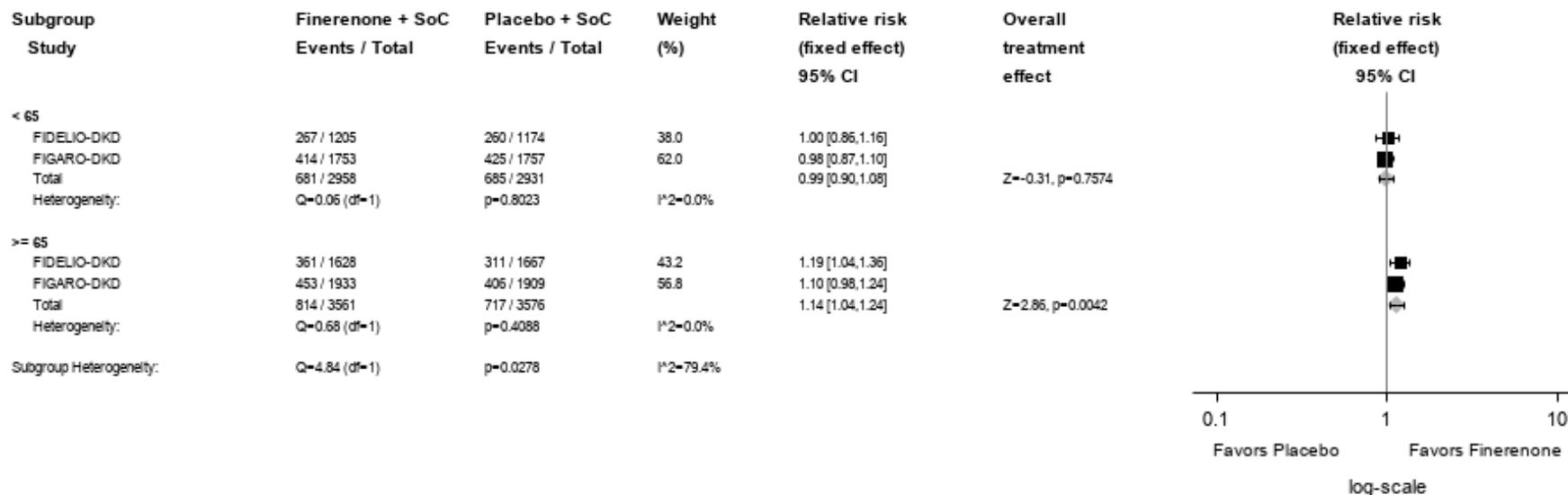


Abbildung 531 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verbesserung um ≥ 8 Punkte) in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

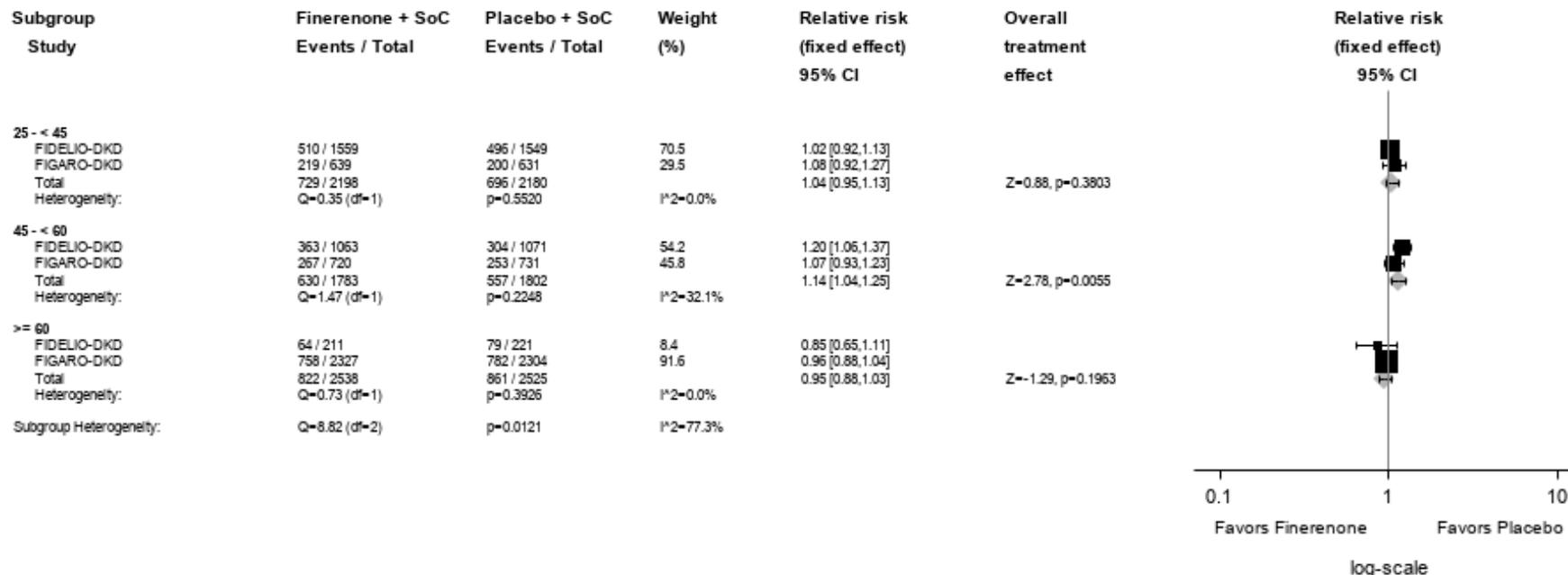


Abbildung 532 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 9 Punkte) in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

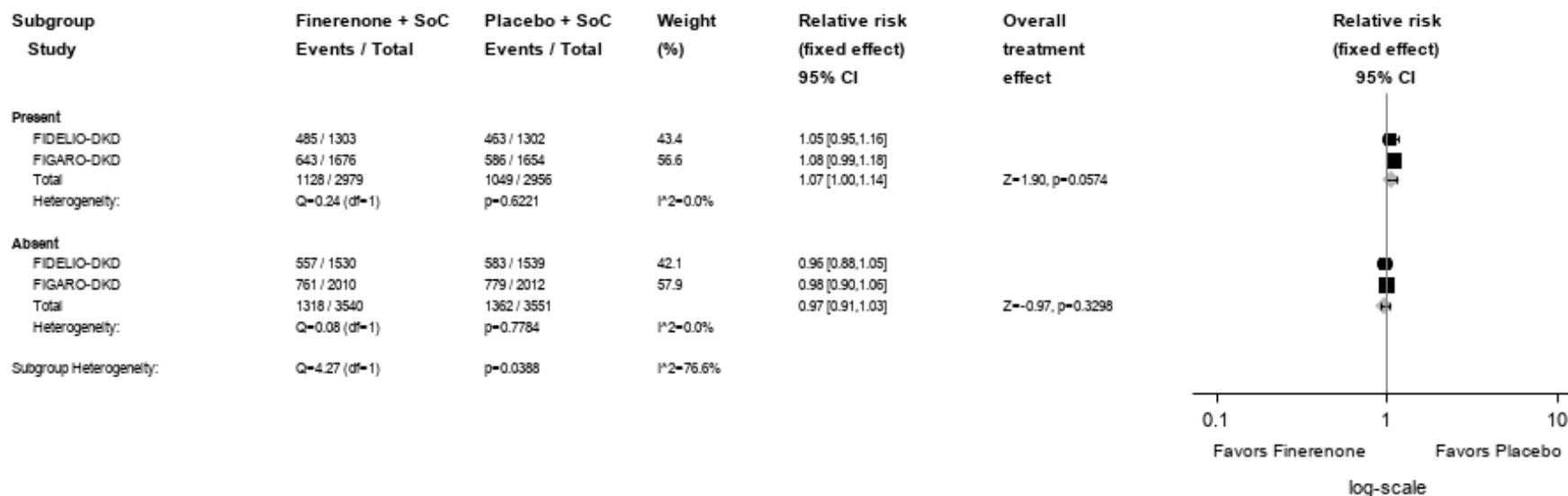


Abbildung 533 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

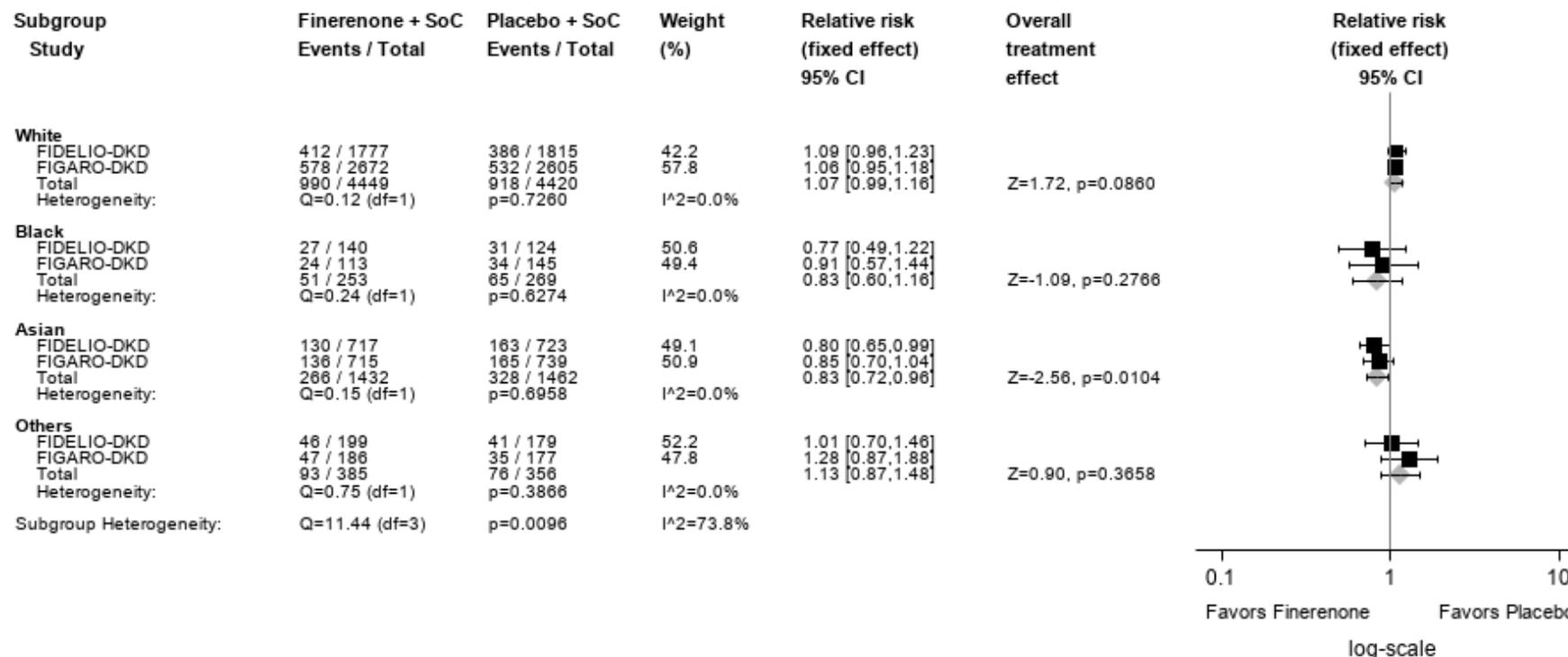


Abbildung 534 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

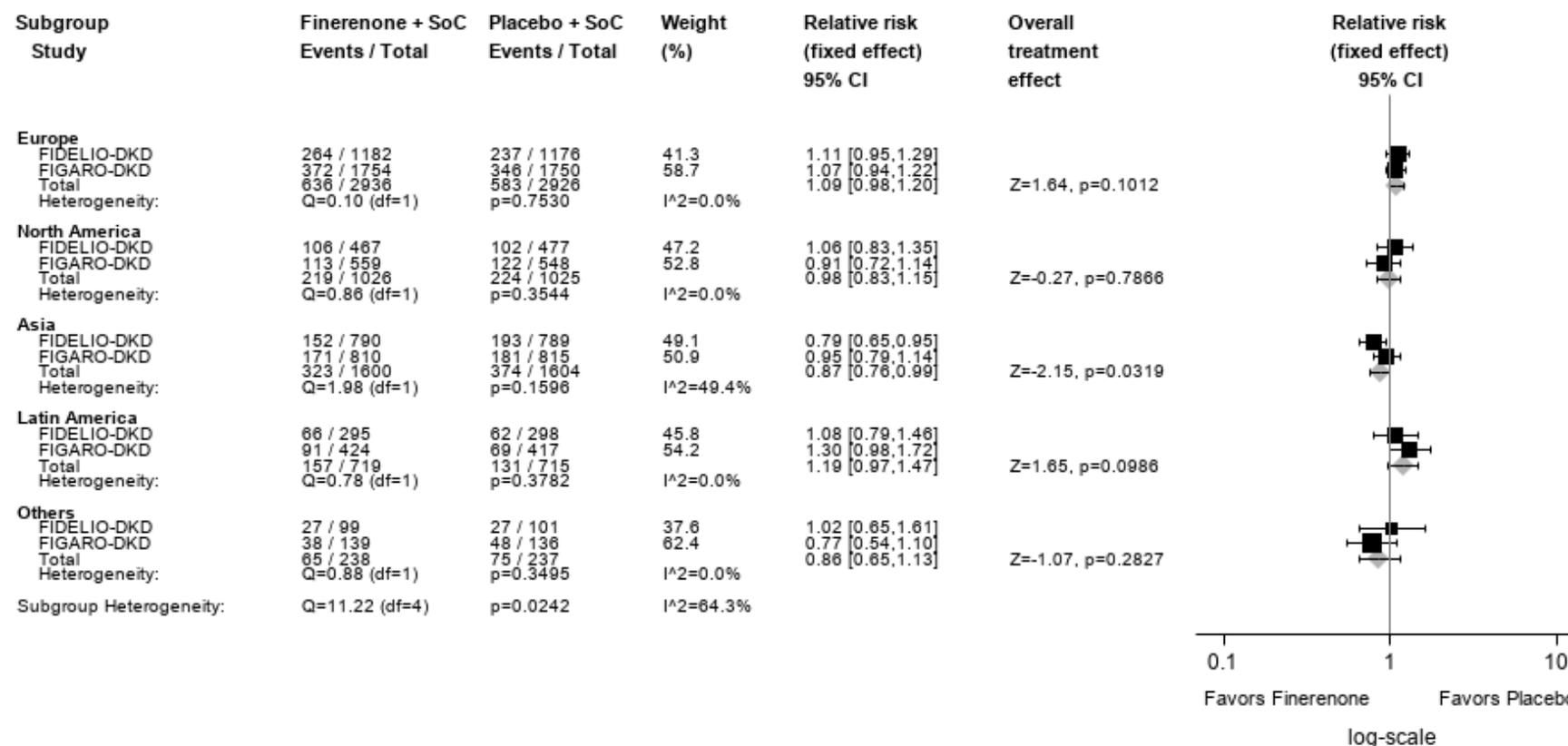


Abbildung 535 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

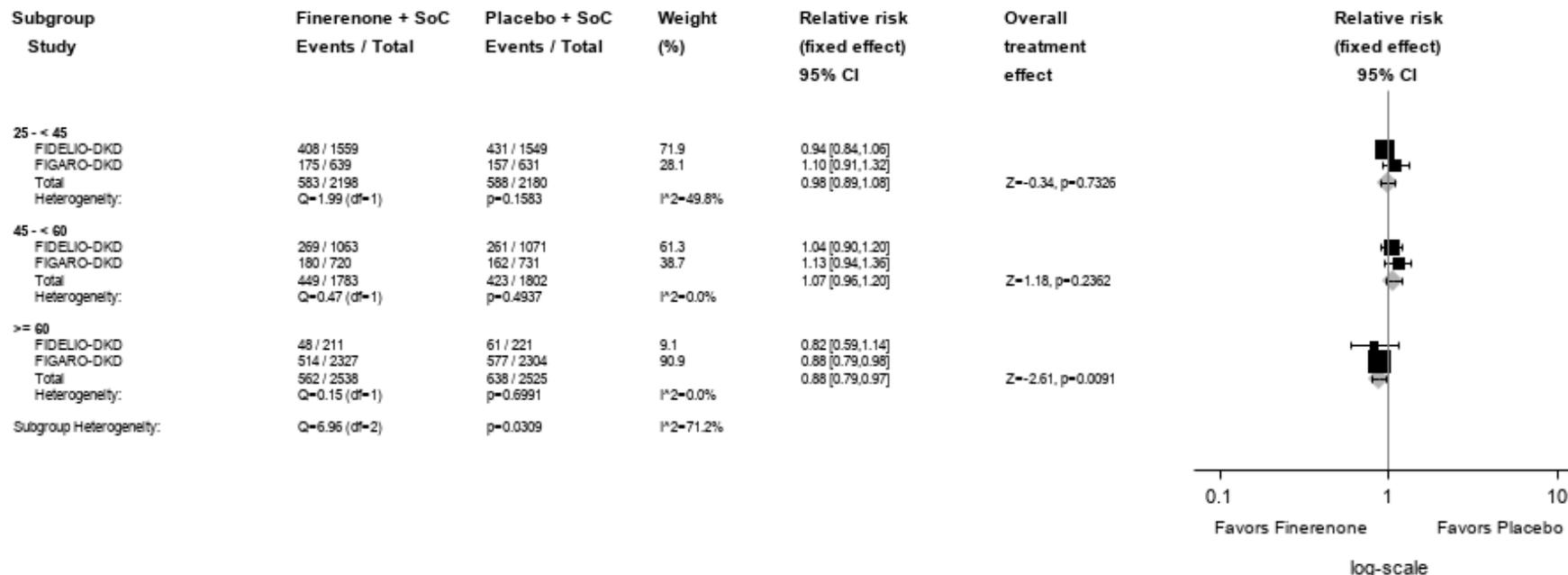


Abbildung 536 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H2.2.6: Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
< 65					
FIDELIO-DKD	1039 / 1201	1033 / 1171	47.2	0.98 [0.95,1.01]	Z=-1.94, p=0.0519
FIGARO-DKD	1455 / 1752	1490 / 1755	52.8	0.98 [0.95,1.01]	
Total	2494 / 2953	2523 / 2926		0.98 [0.96,1.00]	
Heterogeneity:	Q=0.01 (df=1)	p=0.9054	I ² =0.0%		
>= 65					
FIDELIO-DKD	1429 / 1626	1445 / 1660	48.2	1.01 [0.98,1.04]	Z=1.04, p=0.2986
FIGARO-DKD	1679 / 1931	1639 / 1903	51.8	1.01 [0.98,1.04]	
Total	3108 / 3557	3084 / 3563		1.01 [0.99,1.03]	
Heterogeneity:	Q=0.00 (df=1)	p=0.9976	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=4.64 (df=1)	p=0.0313	I ² =78.4%		

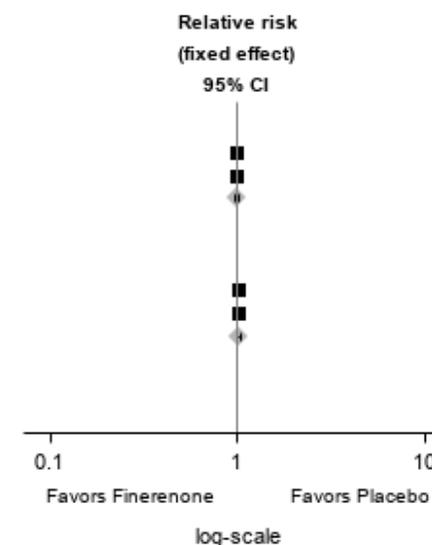


Abbildung 537 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

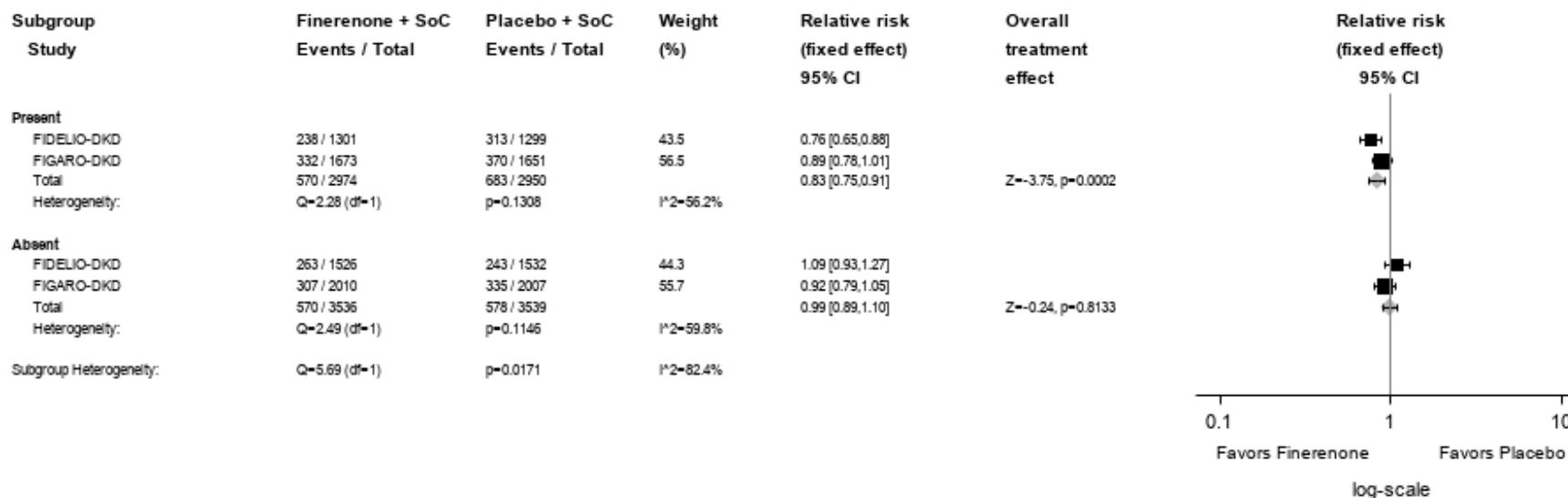


Abbildung 538 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

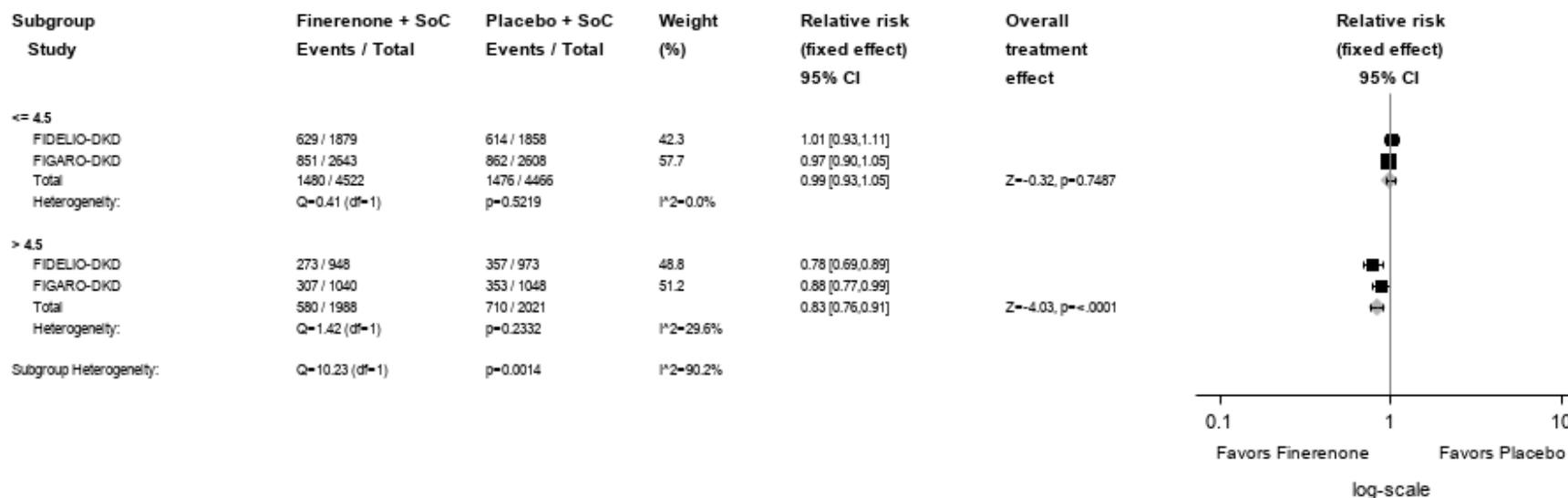


Abbildung 539 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

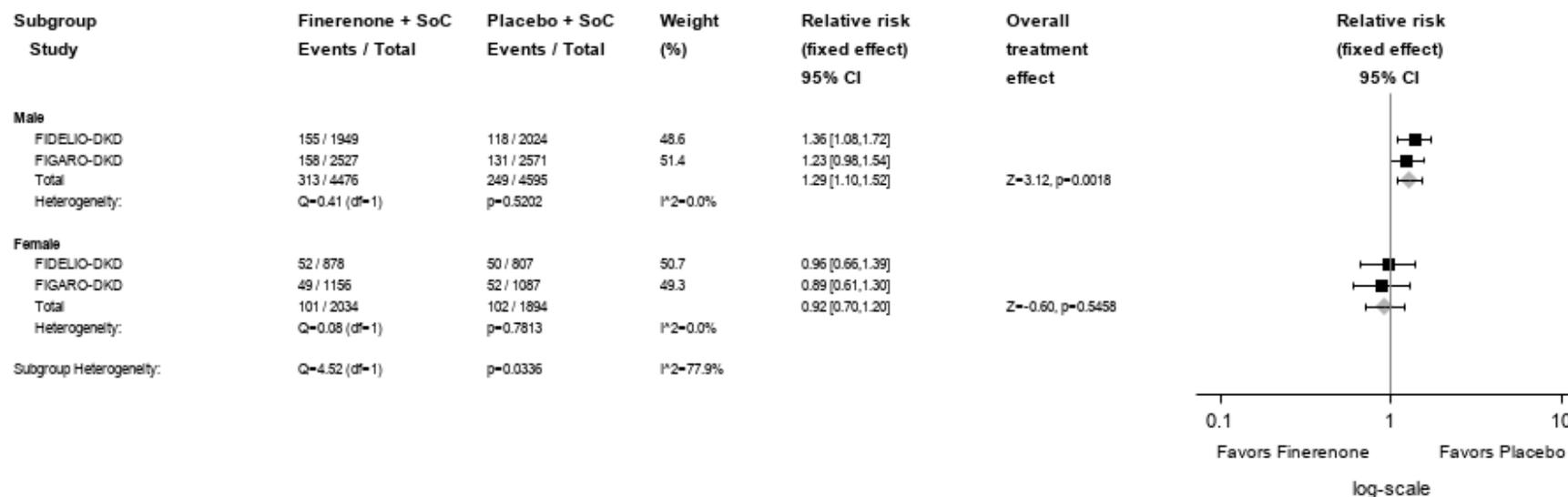


Abbildung 540 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für UE, die zum Therapieabbruch führen in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

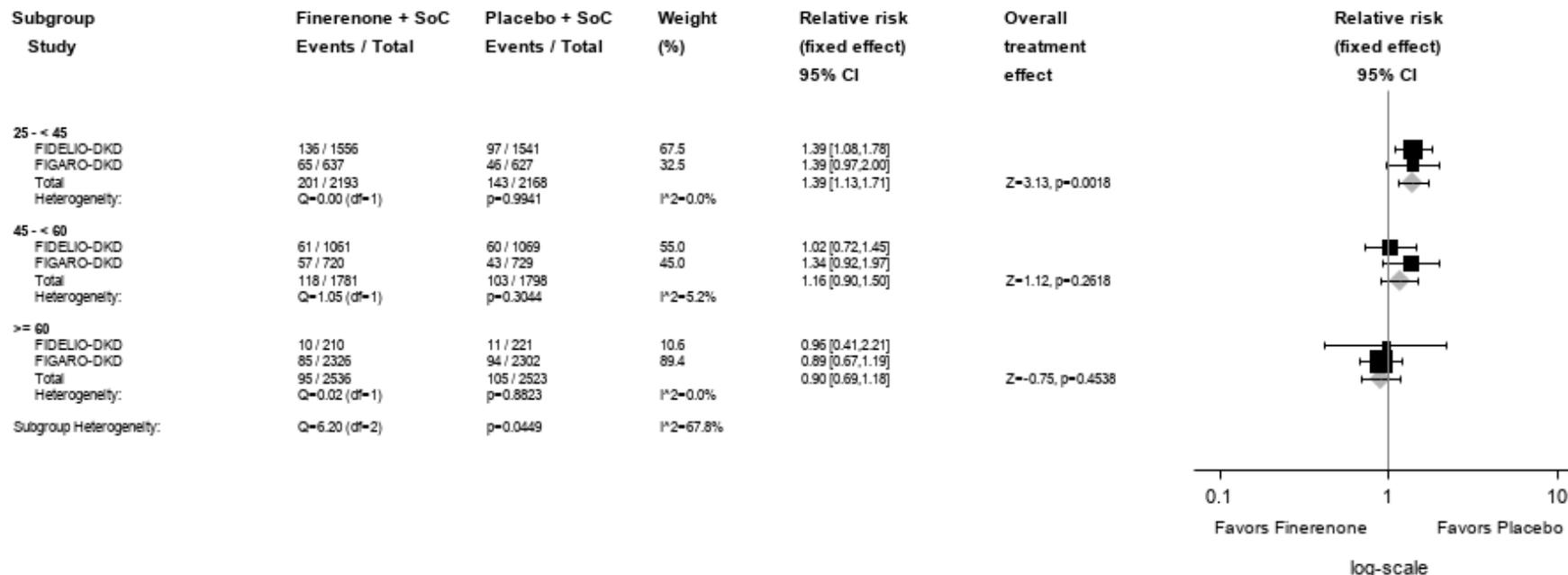


Abbildung 541 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für UE, die zum Therapieabbruch führen in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

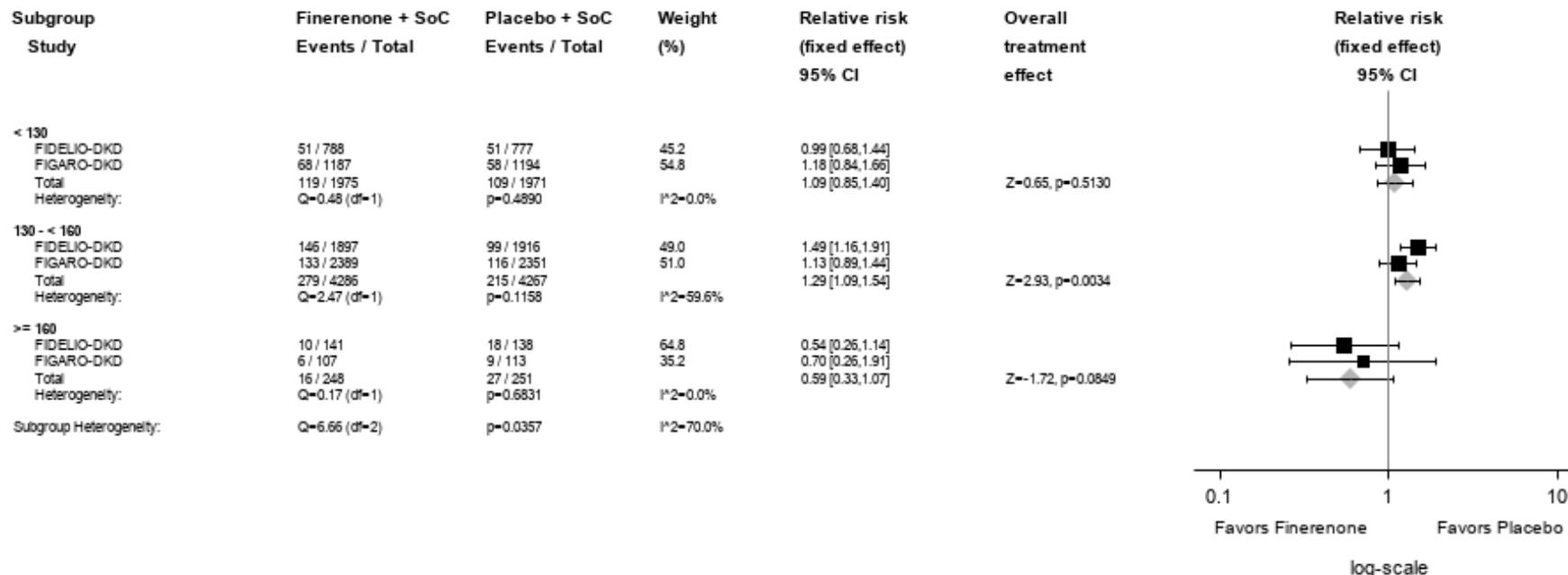


Abbildung 542 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für UE, die zum Therapieabbruch führen in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

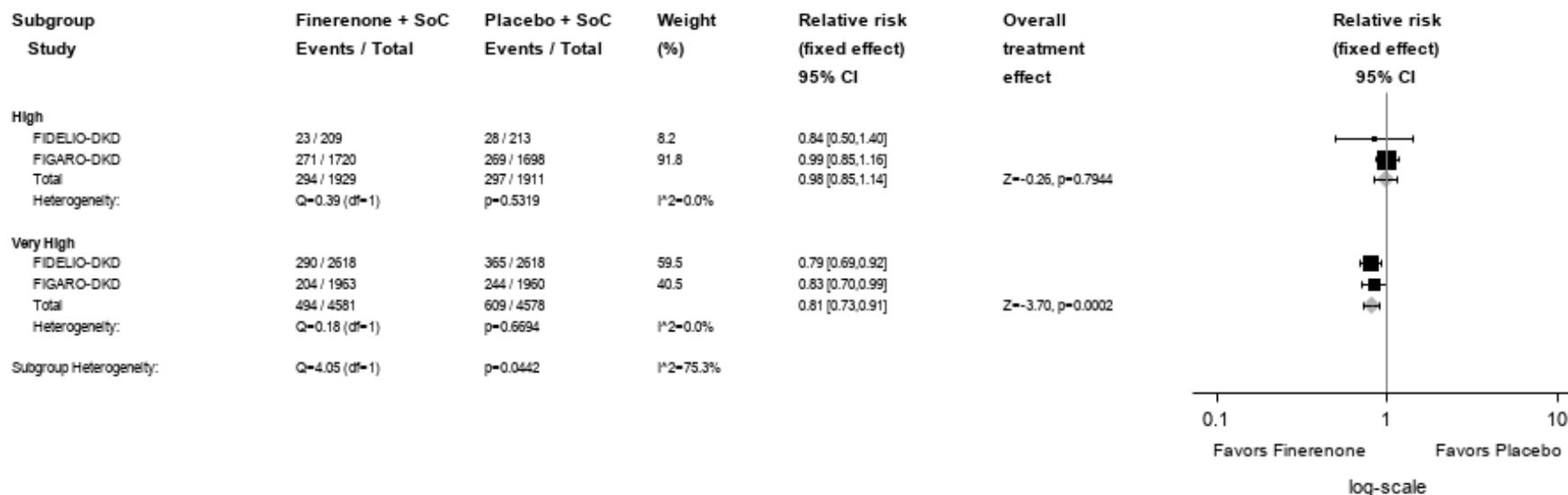


Abbildung 543 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

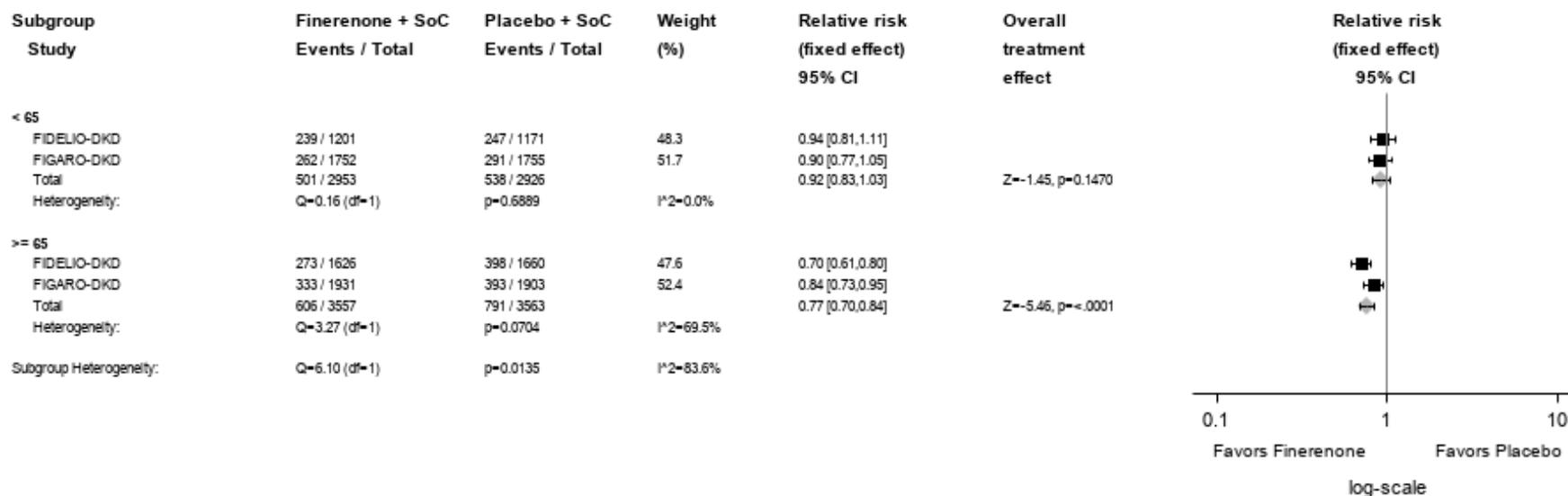


Abbildung 544 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

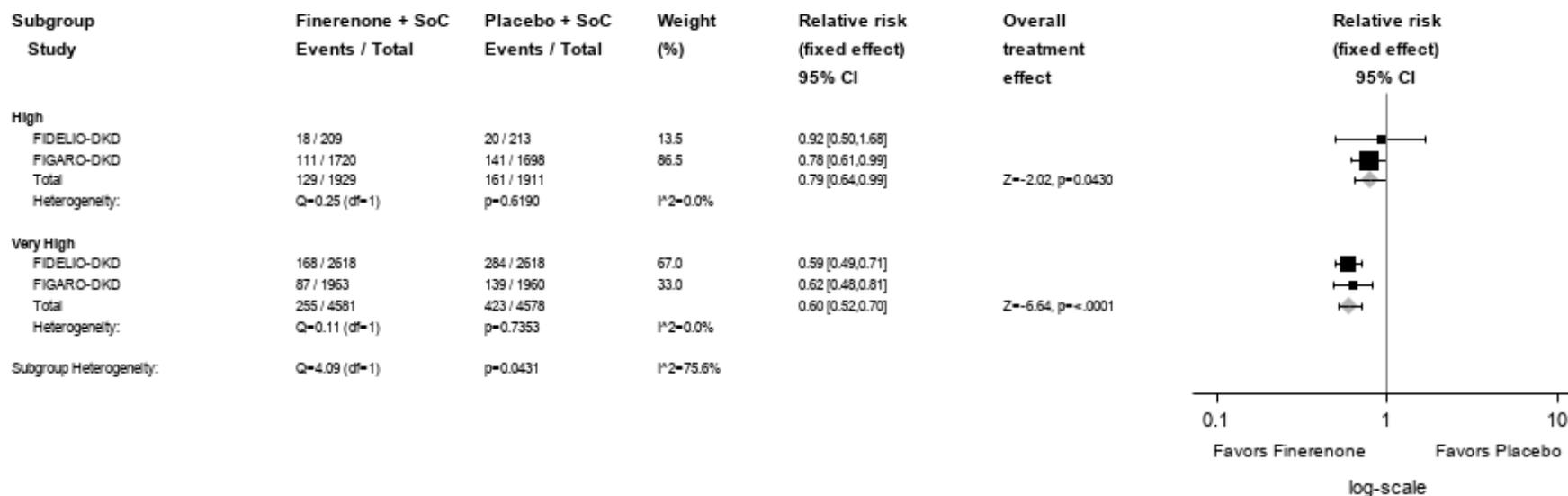


Abbildung 545 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
< 65					
FIDELIO-DKD	33 / 1201	21 / 1171	56.2	1.53 [0.89,2.63]	Z=1.69, p=0.0917
FIGARO-DKD	23 / 1752	18 / 1755	43.8	1.28 [0.69,2.36]	
Total	56 / 2953	39 / 2926		1.42 [0.95,2.13]	
Heterogeneity:	Q=0.19 (df=1)	p=0.6665	I ² =0.0%		
>= 65					
FIDELIO-DKD	48 / 1626	19 / 1660	52.3	2.58 [1.52,4.37]	Z=5.01, p<=.0001
FIGARO-DKD	47 / 1931	17 / 1903	47.7	2.72 [1.57,4.73]	
Total	95 / 3557	36 / 3563		2.65 [1.81,3.88]	
Heterogeneity:	Q=0.02 (df=1)	p=0.8878	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=4.85 (df=1)	p=0.0275	I ² =79.4%		

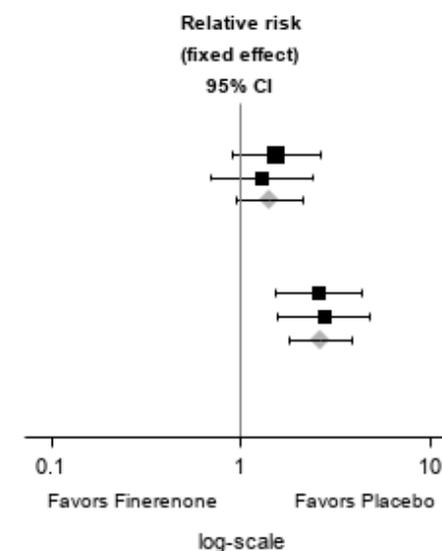


Abbildung 546 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
<= 4.5					
FIDELIO-DKD	47 / 1879	18 / 1858	55.4	2.58 [1.51,4.43]	Z=4.99, p<.0001
FIGARO-DKD	43 / 2643	14 / 2608	44.6	3.03 [1.66,5.53]	
Total	90 / 4522	32 / 4466		2.78 [1.86,4.15]	
Heterogeneity:	Q=0.15 (df=1)	p=0.6972	I ² =0.0%		
> 4.5					
FIDELIO-DKD	34 / 948	22 / 973	53.2	1.59 [0.93,2.69]	Z=1.87, p=0.0615
FIGARO-DKD	27 / 1040	21 / 1048	46.8	1.30 [0.74,2.28]	
Total	61 / 1988	43 / 2021		1.44 [0.98,2.12]	
Heterogeneity:	Q=0.26 (df=1)	p=0.6078	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=5.31 (df=1)	p=0.0212	I ² =81.2%		

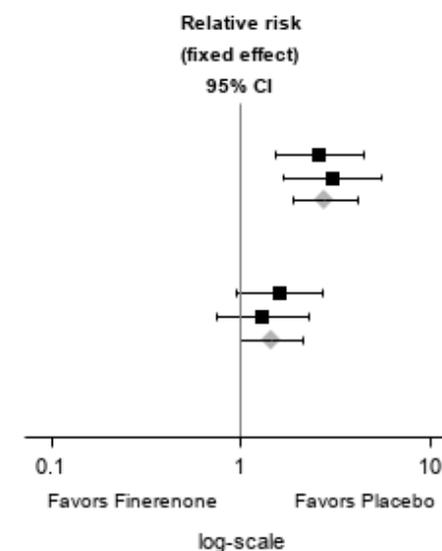


Abbildung 547 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
< 65					
FIDELIO-DKD	457 / 1201	434 / 1171	46.6	1.03 [0.93,1.14]	Z=0.47, p=0.6378
FIGARO-DKD	560 / 1752	556 / 1755	53.4	1.01 [0.92,1.11]	
Total	1017 / 2953	990 / 2926		1.02 [0.95,1.09]	
Heterogeneity:	Q=0.06 (df=1)	p=0.8095	I ² =0.0%		
>= 65					
FIDELIO-DKD	588 / 1626	524 / 1660	50.7	1.15 [1.04,1.26]	Z=5.56, p=<.0001
FIGARO-DKD	658 / 1931	504 / 1903	49.3	1.29 [1.17,1.42]	
Total	1246 / 3557	1028 / 3563		1.21 [1.13,1.30]	
Heterogeneity:	Q=2.78 (df=1)	p=0.0956	I ² =64.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=12.37 (df=1)	p=0.0004	I ² =91.9%		

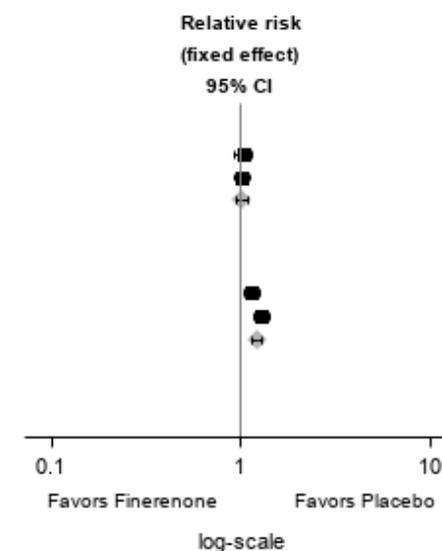


Abbildung 548 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

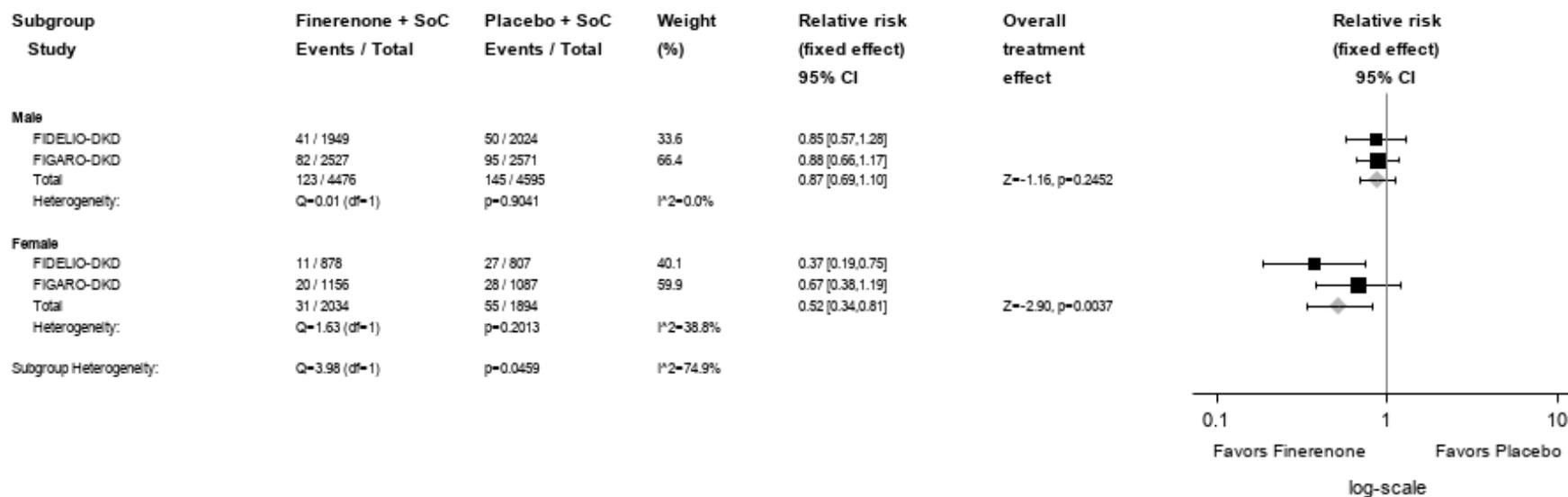


Abbildung 549 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

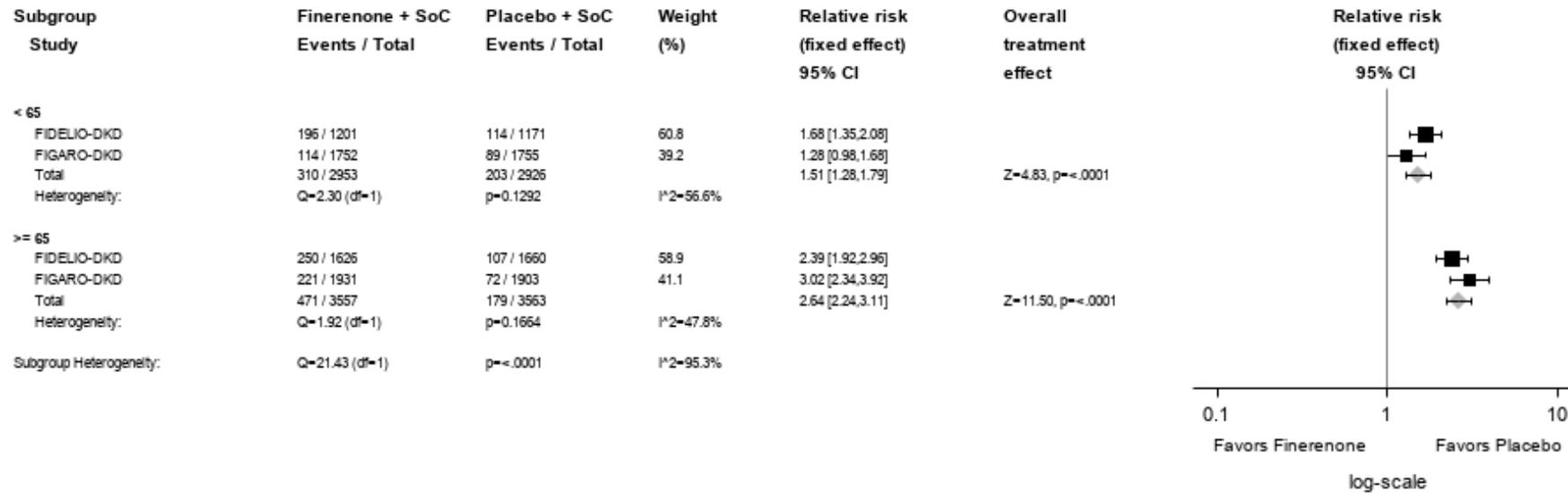


Abbildung 550 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

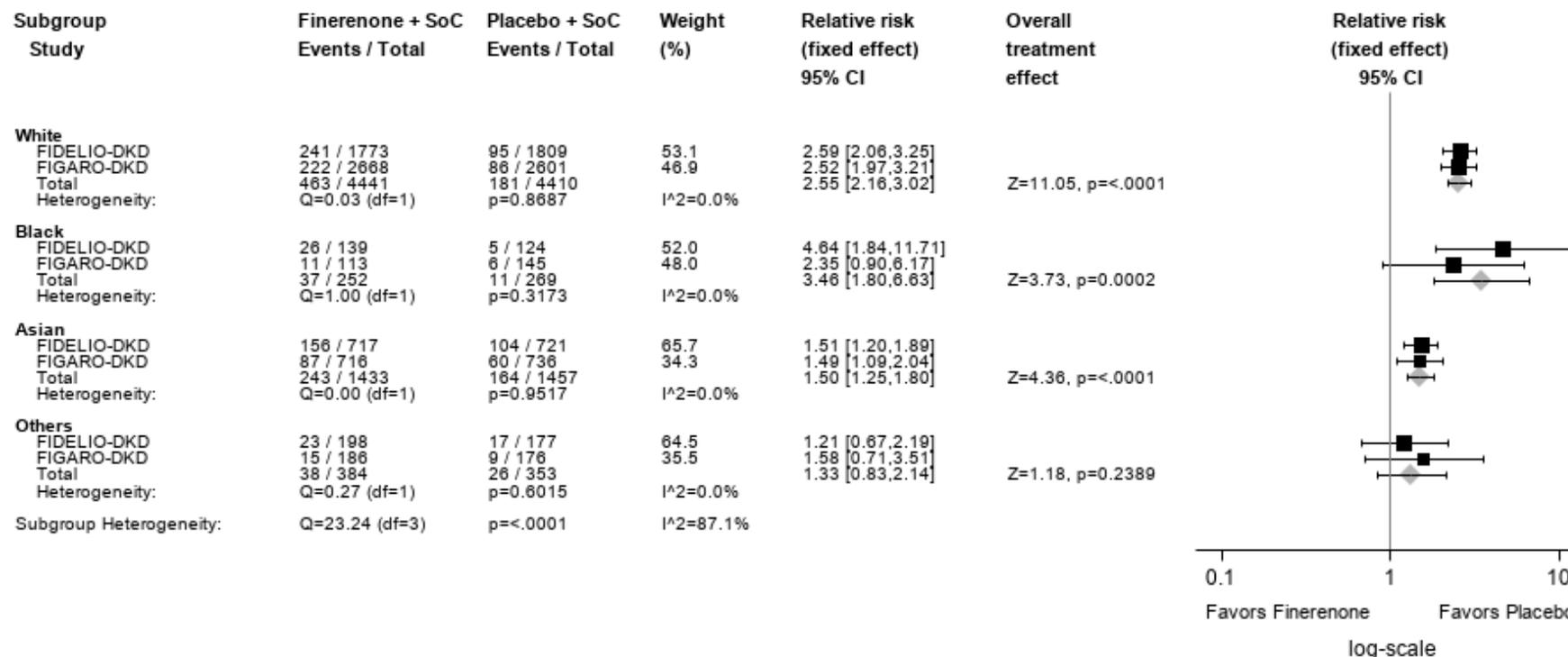


Abbildung 551 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

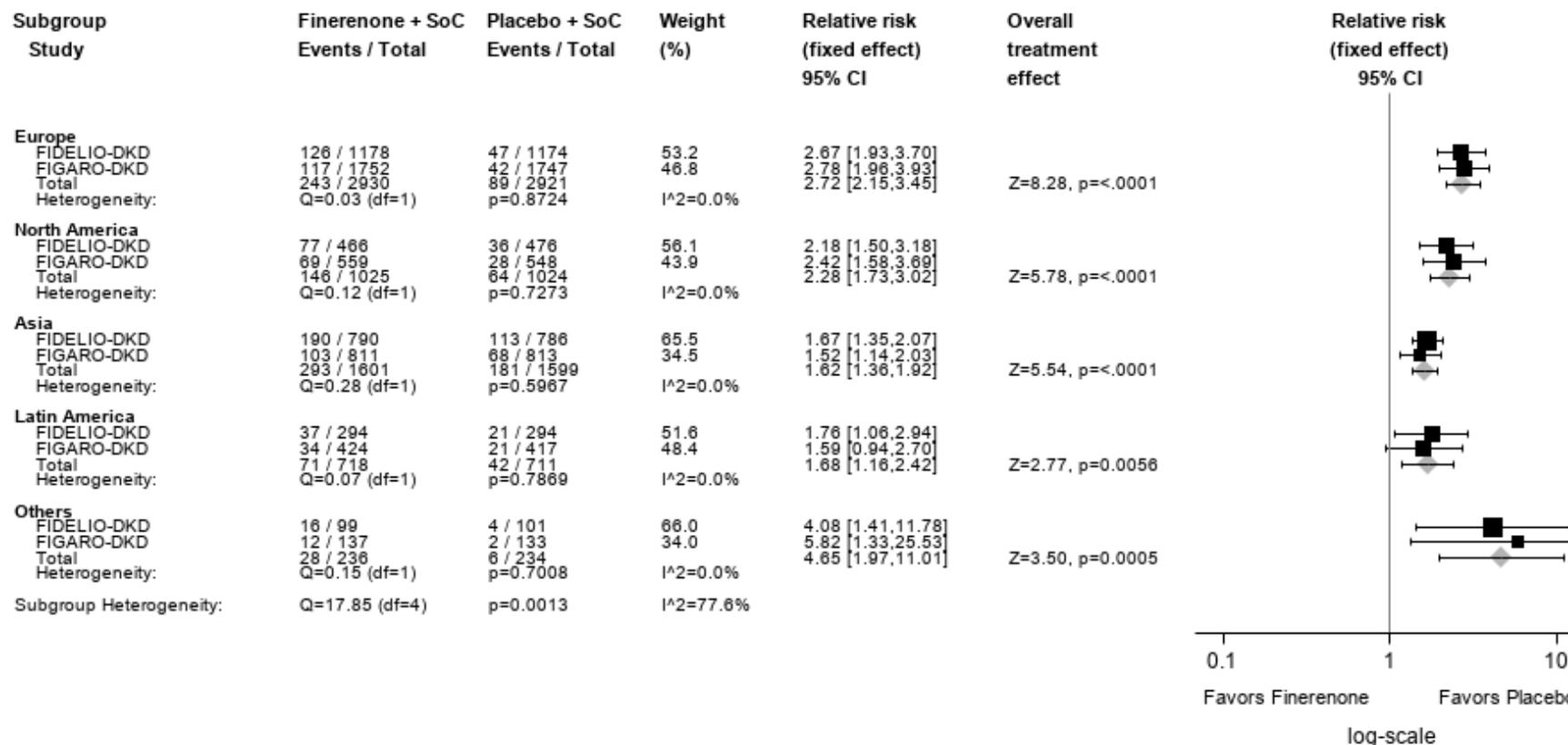


Abbildung 552 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

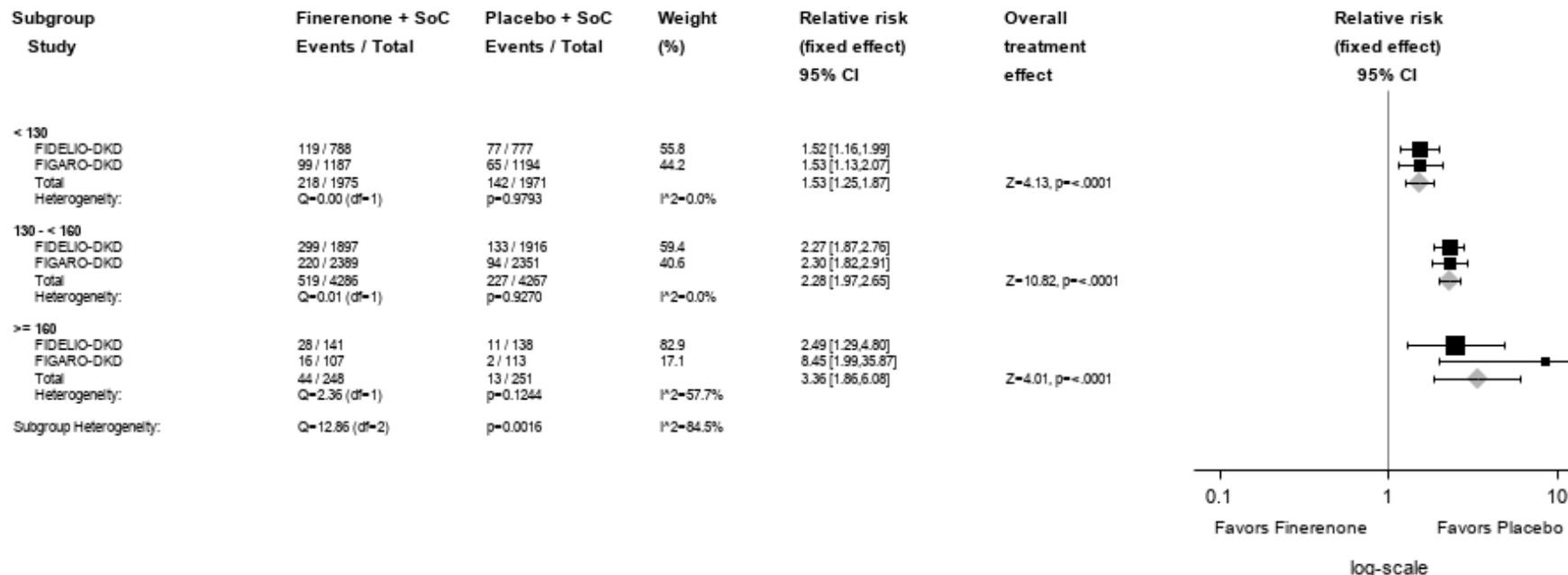


Abbildung 553 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
High					
FIDELIO-DKD	8 / 209	5 / 213	10.2	1.63 [0.54,4.90]	Z=3.57, p=0.0004
FIGARO-DKD	80 / 1720	41 / 1698	89.8	1.93 [1.33,2.79]	
Total	88 / 1929	46 / 1911		1.89 [1.33,2.69]	
Heterogeneity:	Q=0.08 (df=1)	p=0.7786	I ² =0.0%		
Very High					
FIDELIO-DKD	117 / 2618	111 / 2618	61.1	1.05 [0.82,1.36]	Z=1.56, p=0.1177
FIGARO-DKD	87 / 1963	63 / 1960	38.9	1.38 [1.00,1.90]	
Total	204 / 4581	174 / 4578		1.17 [0.96,1.43]	
Heterogeneity:	Q=1.67 (df=1)	p=0.1959	I ² =40.2%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=5.47 (df=1)	p=0.0193	I ² =81.7%		

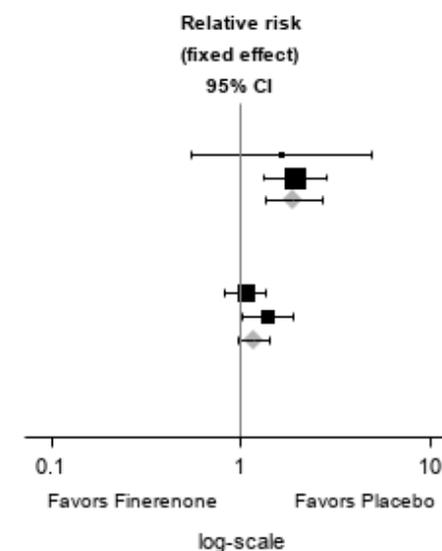


Abbildung 554 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperurikämie in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
High					
FIDELIO-DKD	3 / 209	1 / 213	7.2	3.06 [0.32,29.16]	
FIGARO-DKD	17 / 1720	22 / 1698	92.8	0.76 [0.41,1.43]	
Total	20 / 1929	23 / 1911		0.86 [0.47,1.56]	Z=-0.49, p=0.6220
Heterogeneity:	Q=1.36 (df=1)	p=0.2444	I ² =26.2%		
Very High					
FIDELIO-DKD	35 / 2618	17 / 2618	74.2	2.06 [1.16,3.67]	
FIGARO-DKD	20 / 1963	5 / 1960	25.8	3.99 [1.50,10.62]	
Total	55 / 4581	22 / 4578		2.50 [1.53,4.09]	Z=3.64, p=0.0003
Heterogeneity:	Q=1.32 (df=1)	p=0.2513	I ² =24.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=7.29 (df=1)	p=0.0069	I ² =86.3%		

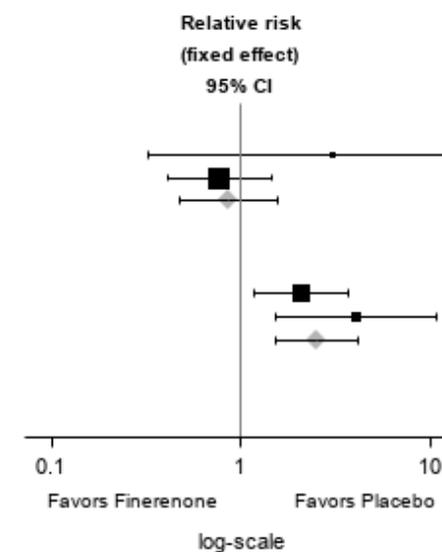


Abbildung 555 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyponatriämie in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
Present					
FIDELIO-DKD	62 / 1301	105 / 1299	38.9	0.59 [0.43,0.80]	Z=-3.39, p=0.0007
FIGARO-DKD	111 / 1673	133 / 1651	61.1	0.82 [0.65,1.05]	
Total	173 / 2974	238 / 2950		0.72 [0.60,0.87]	
Heterogeneity:	Q=2.83 (df=1)	p=0.0923	I ² =64.7%		
Absent					
FIDELIO-DKD	86 / 1526	87 / 1532	41.5	0.99 [0.74,1.33]	Z=-0.30, p=0.7675
FIGARO-DKD	119 / 2010	124 / 2007	58.5	0.96 [0.75,1.22]	
Total	205 / 3536	211 / 3539		0.97 [0.81,1.17]	
Heterogeneity:	Q=0.03 (df=1)	p=0.8561	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=4.86 (df=1)	p=0.0275	I ² =79.4%		

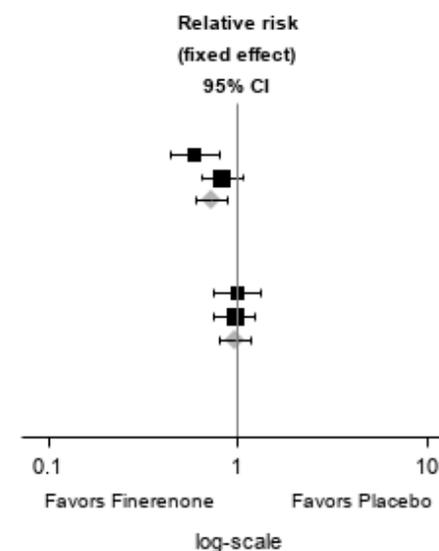


Abbildung 556 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

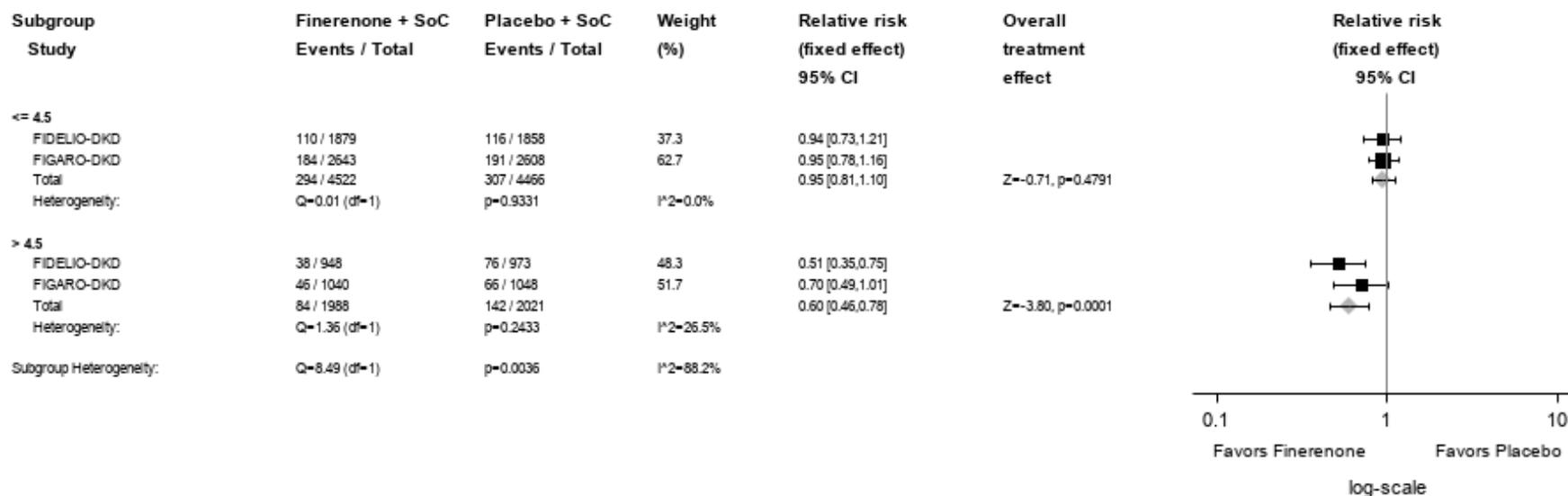


Abbildung 557 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

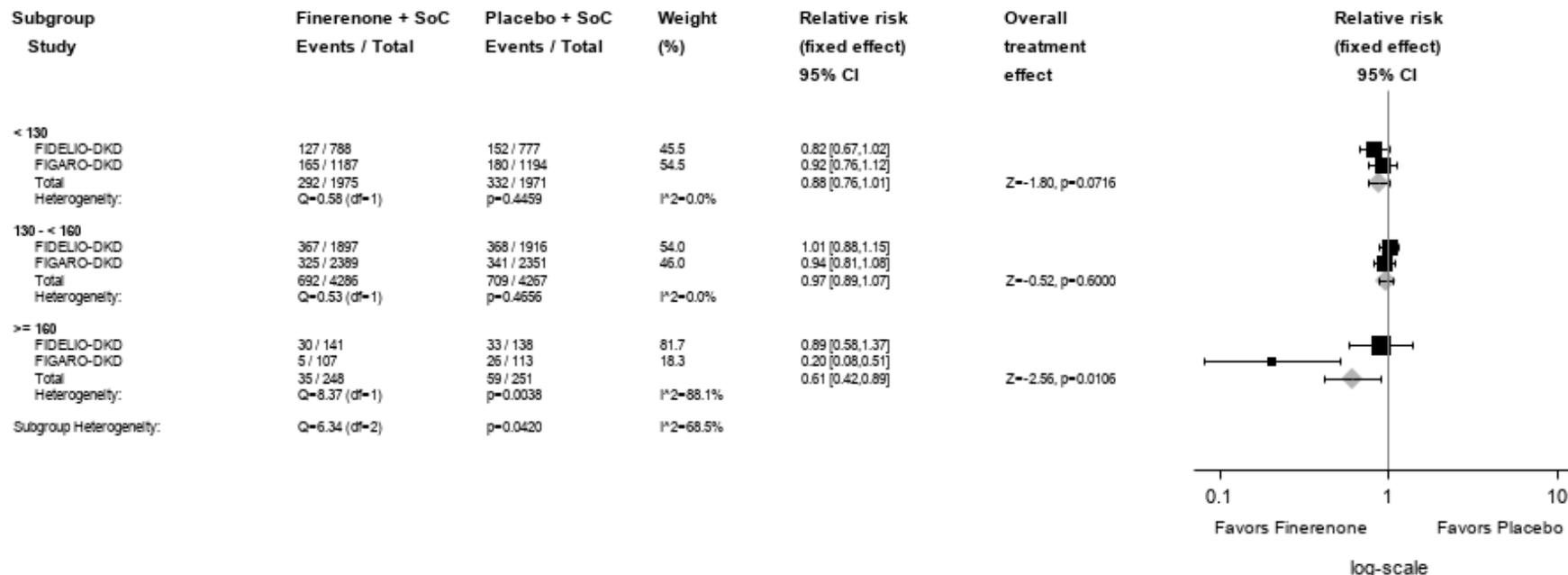


Abbildung 558 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

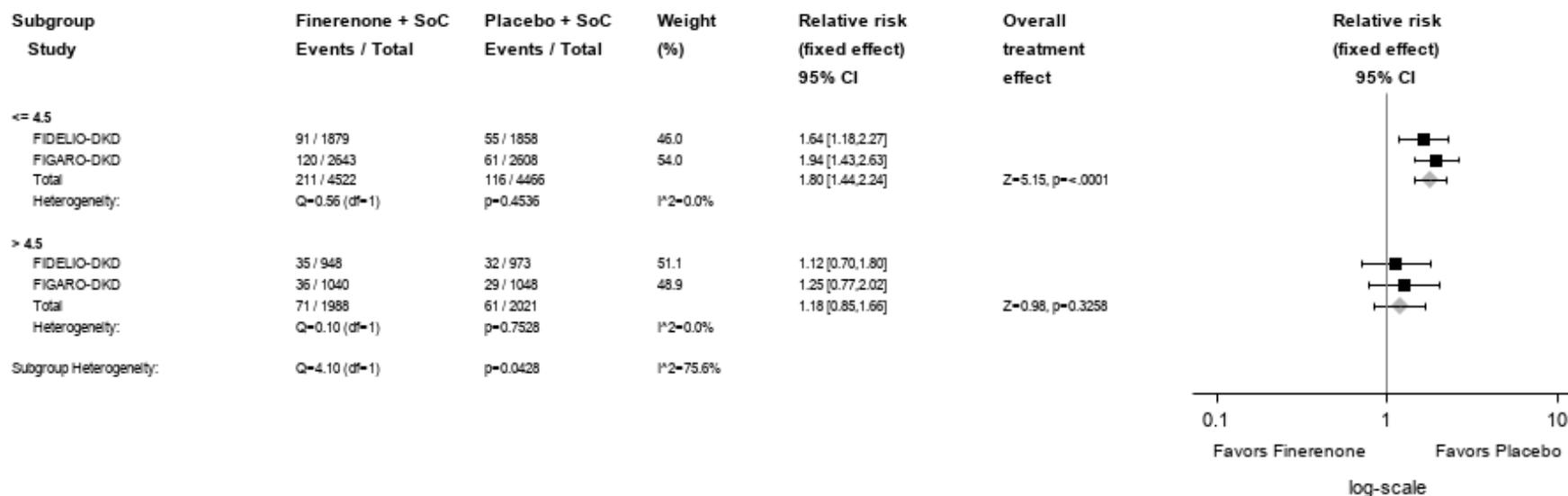


Abbildung 559 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für jegliche UE mit dem PT Hypotonie in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

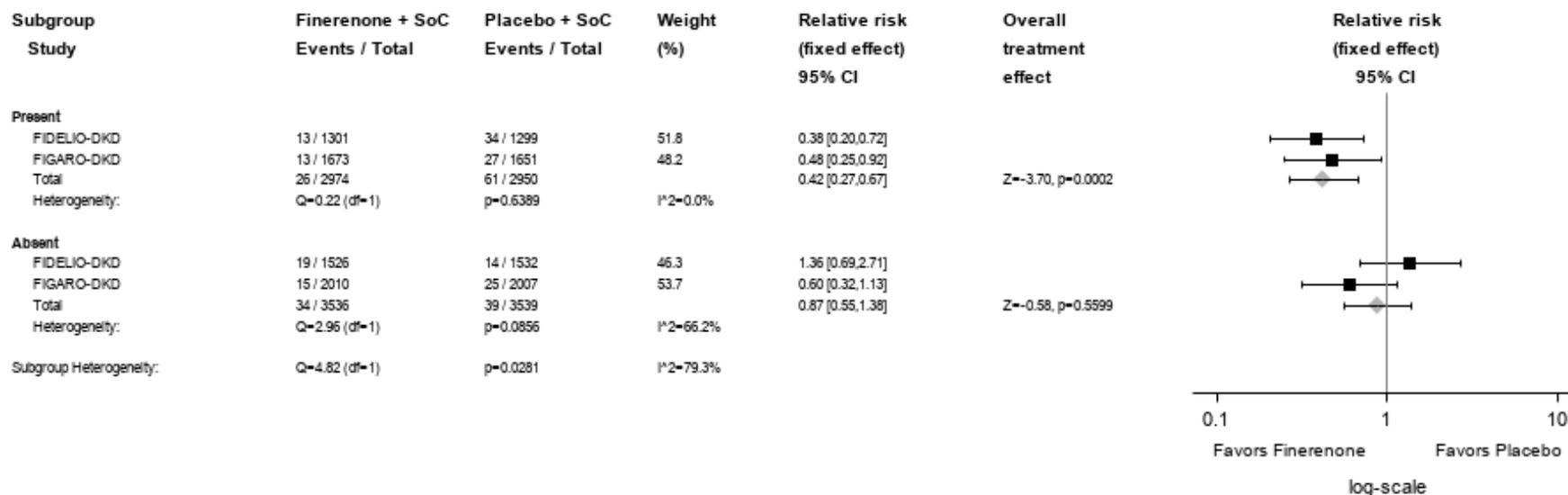


Abbildung 560 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für schwere UE mit dem PT Pneumonie in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

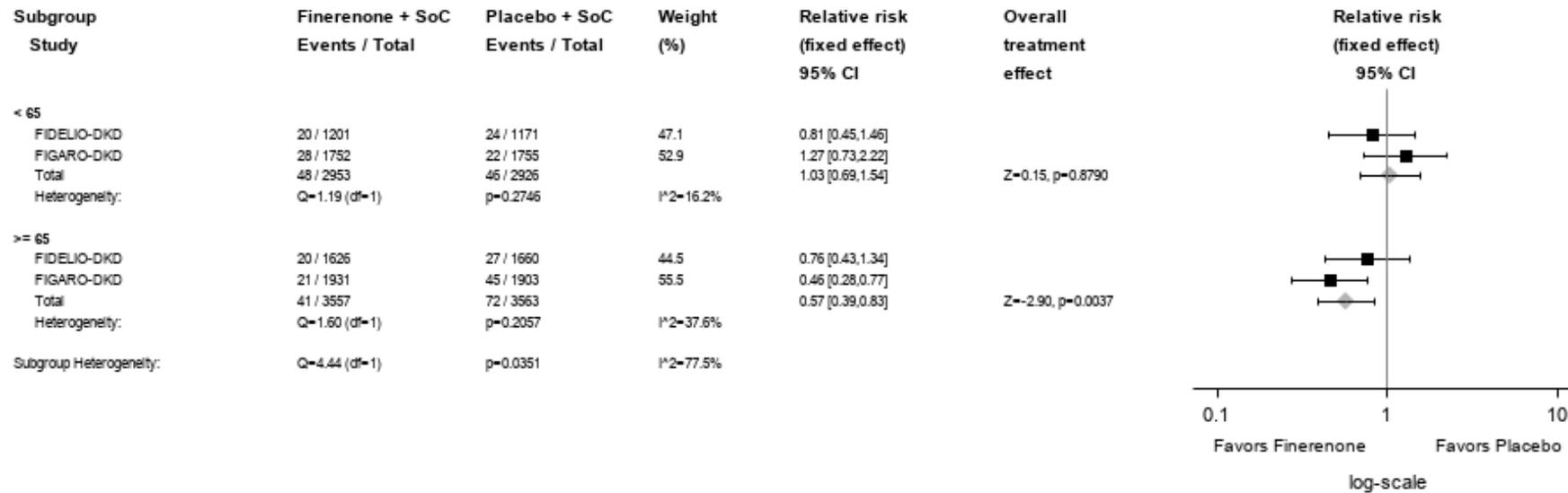


Abbildung 561 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

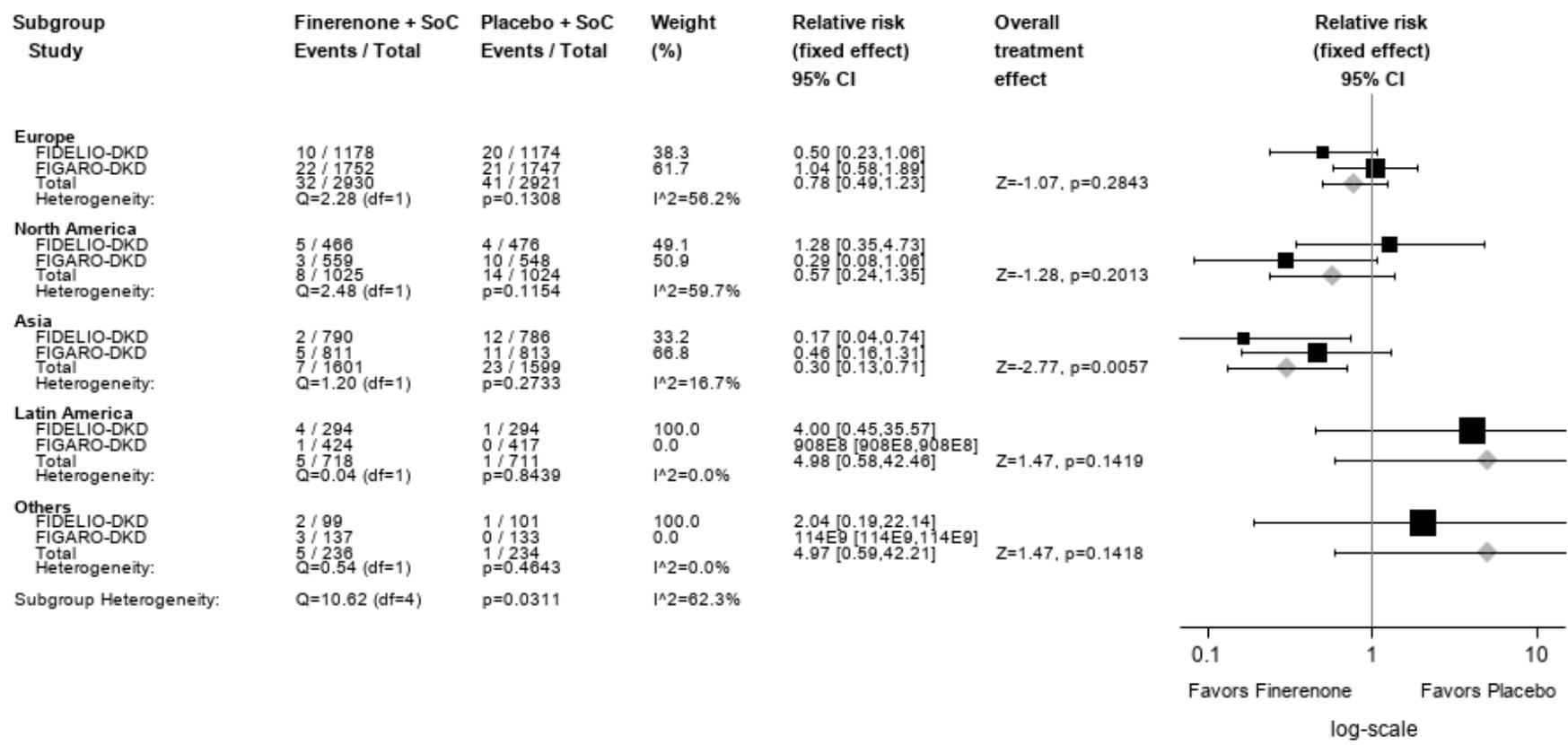


Abbildung 562 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Untersuchungen in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

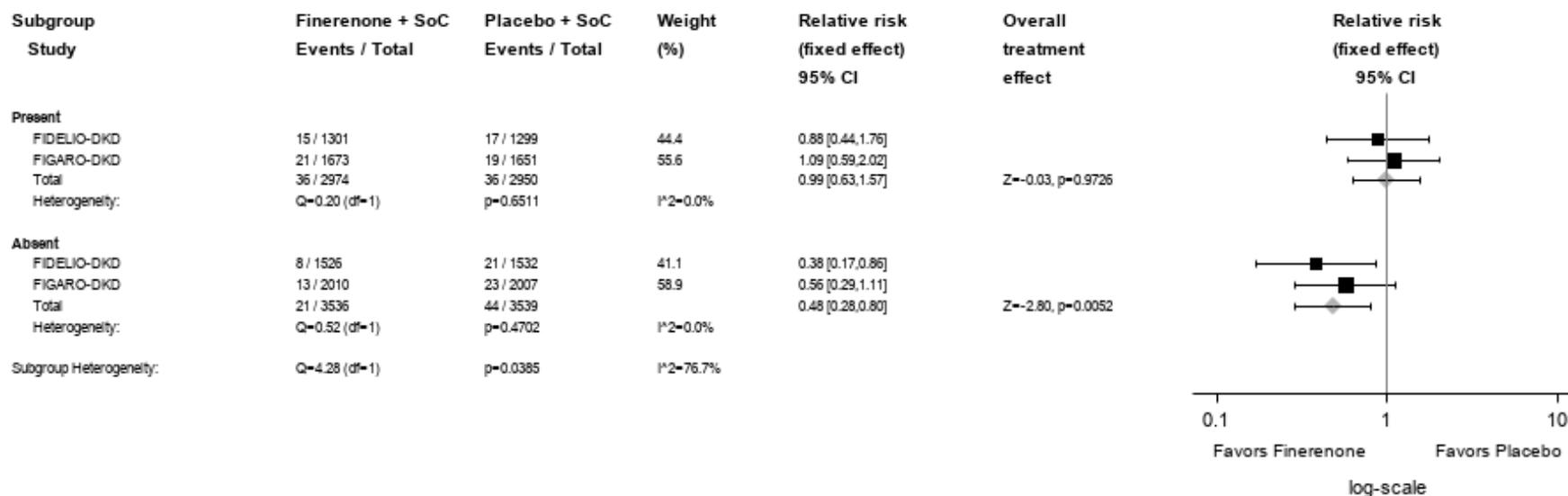


Abbildung 563 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE aus der SOC Untersuchungen in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup Study	Finerenone + SoC Events / Total	Placebo + SoC Events / Total	Weight (%)	Relative risk (fixed effect) 95% CI	Overall treatment effect
<= 4.5					
FIDELIO-DKD	26 / 1879	5 / 1858	100.0	5.14 [1.98,13.36]	Z=4.36, p=<.0001
FIGARO-DKD	14 / 2643	0 / 2608	0.0	751E8 [751E8,751E8]	
Total	40 / 4522	5 / 4466		7.90 [3.12,19.99]	
Heterogeneity:	Q=0.78 (df=1)	p=0.3782	I ² =0.0%		
> 4.5					
FIDELIO-DKD	16 / 948	7 / 973	63.9	2.35 [0.97,5.68]	Z=2.33, p=0.0197
FIGARO-DKD	9 / 1040	4 / 1048	36.1	2.27 [0.70,7.34]	
Total	25 / 1988	11 / 2021		2.32 [1.14,4.70]	
Heterogeneity:	Q=0.00 (df=1)	p=0.9637	I ² =0.0%		
Subgroup Heterogeneity:	Q=4.25 (df=1)	p=0.0394	I ² =76.4%		

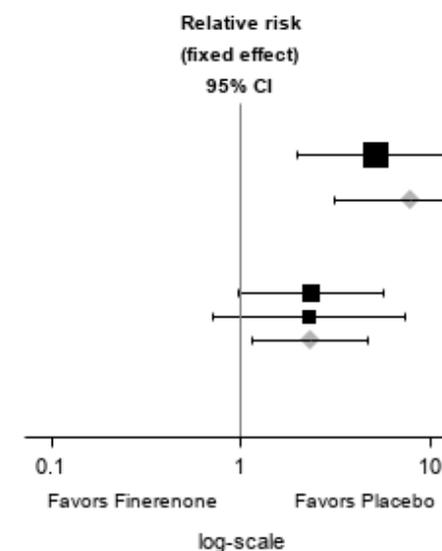


Abbildung 564 (Anhang): IPD-Meta-Analyse FIDELITY für SUE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.