

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Finerenon (KERENDIA®)*

Bayer Vital GmbH

## **Modul 4A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                       | Seite     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                        | <b>1</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                       | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                    | <b>9</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                                    | <b>27</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                     | <b>30</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....                                                                     | 31        |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                     | 47        |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                              | 47        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....                                           | 49        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....                                                                                   | 50        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                               | 51        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....                                                                       | 51        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....                                                     | 52        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....                                                                    | 53        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....                                                                            | 54        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                   | 54        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....                                                                         | 56        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                   | 56        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....                                                      | 57        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                            | 68        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....                                                                                   | 70        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....                                                       | 71        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....                                                                                    | 74        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                       | 76        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                      | 76        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                          | 76        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                                             | 76        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                                                    | 79        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....                                   | 81        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....                                                  | 82        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                   | 82        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 84        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....                                                                 | 84        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                  | 110       |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                     | 110       |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT .....                                                                                       | 111       |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT .....                                                                              | 114       |
| 4.3.1.3.1.2 Renal bedingte Morbidität – RCT .....                                                                     | 122       |

|             |                                                                                                  |     |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Kardiovaskulär bedingte Morbidität – RCT .....                                                   | 157 |
| 4.3.1.3.1.4 | Gesamthospitalisierung – RCT .....                                                               | 200 |
| 4.3.1.3.1.5 | EQ-5D VAS – RCT .....                                                                            | 208 |
| 4.3.1.3.1.6 | KDQoL-36 – RCT .....                                                                             | 219 |
| 4.3.1.3.1.7 | Unerwünschte Ereignisse – RCT .....                                                              | 247 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....                                                                   | 404 |
| 4.3.1.3.2.1 | Gesamtmortalität – RCT .....                                                                     | 419 |
| 4.3.1.3.2.2 | Renal bedingte Morbidität – RCT .....                                                            | 422 |
| 4.3.1.3.2.3 | Kardiovaskulär bedingte Morbidität – RCT .....                                                   | 423 |
| 4.3.1.3.2.4 | EQ-5D VAS – RCT .....                                                                            | 425 |
| 4.3.1.3.2.5 | KDQoL-36 – RCT .....                                                                             | 429 |
| 4.3.1.3.2.6 | Unerwünschte Ereignisse – RCT .....                                                              | 431 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien – RCT .....                                                   | 453 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....                                                                          | 453 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....                        | 453 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....                 | 453 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                        | 454 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                      | 454 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                              | 454 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....                                           | 457 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...                            | 457 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                  | 457 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....        | 457 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                             | 458 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                  | 459 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                  | 459 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien.....                           | 460 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....          | 460 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen.....                                                                      | 461 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....                               | 461 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....                                                 | 461 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....                                                      | 462 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....                                                     | 462 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                | 463 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....                                | 463 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....                      | 463 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                  | 463 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß .....      | 464 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht ..... | 479 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....                        | 480 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                            | 480 |

|                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                  |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.5.2                                                                                                                                                   | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....                                         | 480        |
| 4.5.3                                                                                                                                                   | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 480        |
| 4.5.4                                                                                                                                                   | Verwendung von Surrogatendpunkten.....                                                                                                           | 480        |
| 4.6                                                                                                                                                     | Referenzliste .....                                                                                                                              | 482        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>                                                                            |                                                                                                                                                  | <b>490</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken .....</b>                                                    |                                                                                                                                                  | <b>493</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b> |                                                                                                                                                  | <b>495</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>            |                                                                                                                                                  | <b>496</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                                   |                                                                                                                                                  | <b>503</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>                                                                       |                                                                                                                                                  | <b>527</b> |
| <b>Anhang 4-G : Definition von Ereignissen.....</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                  | <b>561</b> |



**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon.....                                                                          | 32           |
| Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse .....                                                                                                                     | 34           |
| Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon.....                                                                          | 50           |
| Tabelle 4-4: Domänen des KDQoL-36.....                                                                                                                                                                                                     | 65           |
| Tabelle 4-5: Relevante Subgruppen.....                                                                                                                                                                                                     | 72           |
| Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                            | 77           |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                              | 78           |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                        | 81           |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                | 82           |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                                   | 83           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                | 85           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                          | 87           |
| 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 3 und 4) .....                                                | 89           |
| Tabelle 4-14: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                                                      | 93           |
| Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                                             | 95           |
| 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 3 und 4)..... | 96           |
| 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 3 und 4).....               | 97           |
| Tabelle 4-18: Zielwerte für die SoC häufig auftretender Komorbiditäten bei CKD .....                                                                                                                                                       | 107          |
| Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                         | 110          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                                                                                                                      | 111 |
| Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtmortalität .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 114 |
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                                                      | 115 |
| 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 3 und 4) .....                                                                                                                                                                          | 117 |
| 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 3 und 4).....                                                                                                                                                    | 119 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von kombinierter Nierenendpunkt.....                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 123 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierter Nierenendpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                                                                                            | 125 |
| 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 3 und 4).....                                                                                                                                                                | 126 |
| 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 3 und 4) .....                                                                                                                                       | 129 |
| 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 3 und 4) ..... | 130 |
| 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 3 und 4).....                                                                                                            | 132 |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung von Beginn von Nierenversagen.....                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 143 |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Beginn von Nierenversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                                                                                              | 145 |
| 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 3 und 4).....                                                                                                                                                                  | 146 |
| 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 3 und 4) .....                                                                                                                                         | 150 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung von kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt .....                                                                                                                                                                                                                                                                           | 157 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                                | 158 |

|                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 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 3 und 4) .....                        | 160 |
| 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 3 und 4)..... | 167 |
| Tabelle 4-39: Operationalisierung von schwere HF-bedingte Ereignisse .....                                                                                                                                                       | 176 |
| Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere HF-bedingte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                            | 178 |
| 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 3 und 4).....                                 | 179 |
| 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 3 und 4) .....        | 181 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von Myokardinfarkt.....                                                                                                                                                                        | 184 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                             | 186 |
| 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 3 und 4) .....                                                | 187 |
| 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 3 und 4).....                         | 189 |
| Tabelle 4-47: Operationalisierung von Schlaganfall .....                                                                                                                                                                         | 192 |
| Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                               | 194 |
| 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 3 und 4) .....                                                  | 195 |
| 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 3 und 4).....                           | 197 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung.....                                                                                                                                                                | 200 |
| Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                     | 202 |
| 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 3 und 4) .....                                        | 203 |
| 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 3 und 4) .....                | 205 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-5D VAS.....                                                                                                                                                                                                                                          | 208 |
| Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                                               | 210 |
| 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 3 und 4).....                                                                                                                   | 211 |
| 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 3 und 4) .....                                                                          | 212 |
| 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 3 und 4) .....                                                                             | 213 |
| Tabelle 4-60: Operationalisierung von KDQoL-36.....                                                                                                                                                                                                                                           | 219 |
| Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KDQoL-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                                                | 221 |
| 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 3 und 4).....                                                                                                                    | 222 |
| 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 3 und 4) .....                                                                           | 225 |
| 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 3 und 4) .....                                                                              | 227 |
| Tabelle 4-65: Operationalisierung von UE.....                                                                                                                                                                                                                                                 | 247 |
| Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                                                      | 249 |
| 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 3 und 4).....                                                                                          | 251 |
| 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 3 und 4).....                 | 252 |
| 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 3 und 4)..... | 253 |
| 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 3 und 4).....  | 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 3 und 4)..... | 291 |
| Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....                                                                                                                                                                                                                       | 406 |
| Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt .....                                                                                                                                                                                                 | 408 |
| Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT .....                                                                                                                                                                                                                          | 453 |
| Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                                                                                                                                          | 454 |
| Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                                                                                                                    | 455 |
| Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                                                                                                                                            | 455 |
| Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                                                                                                                             | 456 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                                                                                    | 456 |
| Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....                                                                                                                                                                       | 458 |
| Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                                                                                                                                                           | 459 |
| Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                                                                                                                                                                            | 459 |
| Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                                                                                                                  | 460 |
| Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....                                                                                                                                                                                               | 462 |
| Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                                                                                                                   | 462 |
| Tabelle 4-86: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse .....                                                                                                                                                               | 468 |
| Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....                                                                                                                                              | 480 |
| Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIDELIO-DKD .....                                                                                                                                                                                                       | 503 |
| Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGARO-DKD .....                                                                                                                                                                                                        | 515 |
| Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIDELIO-DKD.....                                                                                                                                                                           | 528 |
| Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIGARO-DKD .....                                                                                                                                                                           | 541 |
| Tabelle 4-92 (Anhang): Definition kardiovaskulär bedingter Todesfälle .....                                                                                                                                                                                                           | 563 |
| Tabelle 4-93 (Anhang): Kriterien zur Diagnose des Myokardinfarkts.....                                                                                                                                                                                                                | 566 |
| Tabelle 4-94 (Anhang): Definition des Schlaganfalls .....                                                                                                                                                                                                                             | 567 |
| Tabelle 4-95 (Anhang): PT für die Definition progressionsbezogener UE.....                                                                                                                                                                                                            | 569 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                      | 80           |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                                                                                                                                                           | 118          |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                                                                                                                                                            | 118          |
| Abbildung 4: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                                                                                                                                         | 121          |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                                                                                                                 | 122          |
| 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 3 und 4).....                                                                                                                                                                | 127          |
| 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 3 und 4).....                                                                                                                                                                 | 127          |
| 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 3 und 4).....                                                                                     | 128          |
| 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 3 und 4).....                                                                                      | 128          |
| 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 3 und 4)..... | 131          |
| 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 3 und 4).....  | 131          |
| 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 FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                                                                                           | 133          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 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 FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4) .....                                 | 133 |
| Abbildung 14: IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                                                                                                    | 136 |
| Abbildung 15: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                        | 137 |
| Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                           | 138 |
| 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 .....                                                                | 138 |
| 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 .....                        | 139 |
| 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..... | 140 |
| Abbildung 20: IPD-Meta-Analyse für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                               | 141 |
| 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.....                                                                                        | 142 |
| 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 3 und 4).....                                                                                       | 147 |
| 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 3 und 4).....                                                                                        | 147 |
| 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 3 und 4) .....                                                                  | 148 |
| 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 3 und 4) .....                                                                   | 148 |
| 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 3 und 4).....          | 149 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)..... | 149 |
| Abbildung 28: IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                                            | 152 |
| Abbildung 29: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                        | 153 |
| Abbildung 30: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ...                                                                                | 154 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                                                                     | 155 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                | 155 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                      | 156 |
| 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 3 und 4) .....                                                                | 162 |
| 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 3 und 4) .....                                                                 | 162 |
| 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 3 und 4).....                         | 163 |
| 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 3 und 4) .....                                  | 163 |
| 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 3 und 4).....                                | 164 |
| 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 3 und 4) .....                                | 164 |
| 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 3 und 4).....                                  | 165 |
| 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 3 und 4) .....                                  | 165 |



|                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 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 3 und 4)..... | 166 |
| 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 3 und 4) ..... | 166 |
| Abbildung 44: IPD-Meta-Analyse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                                               | 169 |
| Abbildung 45: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                | 170 |
| Abbildung 46: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                              | 171 |
| Abbildung 47: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                | 172 |
| Abbildung 48: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                | 173 |
| Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                       | 174 |
| Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                       | 174 |
| Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..                                                        | 175 |
| Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                       | 175 |
| Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle..                                                           | 176 |
| 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 3 und 4) .....                                       | 180 |
| 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 3 und 4) .....                                        | 180 |
| Abbildung 56: IPD-Meta-Analyse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                                                       | 183 |
| Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                              | 184 |
| Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                                        | 188 |

|                                                                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                                     | 188 |
| Abbildung 60: IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                  | 191 |
| Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                          | 192 |
| Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                                      | 196 |
| Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4) .....                                                      | 196 |
| Abbildung 64: IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ....                                                                                                                                     | 199 |
| Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                                             | 200 |
| Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                            | 204 |
| Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4).....                                             | 204 |
| Abbildung 68: IPD-Meta-Analyse für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                          | 207 |
| Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                  | 208 |
| 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 3 und 4) .....              | 214 |
| 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 3 und 4) .....               | 214 |
| Abbildung 72: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                | 217 |
| Abbildung 73: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um $\geq 15$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                    | 217 |
| Abbildung 74: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                               | 218 |
| 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 3 und 4)..... | 232 |
| 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 3 und 4) ..... | 232 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 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 3 und 4).....                                                       | 233 |
| 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 3 und 4) .....                                                       | 233 |
| 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 3 und 4) .....                      | 234 |
| 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 3 und 4) .....                       | 234 |
| 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 3 und 4) .....               | 235 |
| 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 3 und 4) .....                | 235 |
| 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 3 und 4) ..... | 236 |
| 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 3 und 4) .....  | 236 |
| Abbildung 85: IPD-Meta-Analyse für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um $\geq 8$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                         | 239 |
| Abbildung 86: IPD-Meta-Analyse für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verbesserung um $\geq 8$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                             | 239 |
| Abbildung 87: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                         | 240 |
| Abbildung 88: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um $\geq 9$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                                             | 240 |
| Abbildung 89: IPD-Meta-Analyse für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                        | 241 |
| Abbildung 90: IPD-Meta-Analyse für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um $\geq 15$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                            | 241 |

|                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 91: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                 | 242 |
| Abbildung 92: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um $\geq 15$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                    | 242 |
| Abbildung 93: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....   | 243 |
| Abbildung 94: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verbesserung um $\geq 15$ Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....      | 243 |
| Abbildung 95: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne PCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                       | 244 |
| Abbildung 96: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne MCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                       | 245 |
| Abbildung 97: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                      | 245 |
| Abbildung 98: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....               | 246 |
| 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 ..... | 246 |
| Abbildung 100: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ...                                                                                                           | 306 |
| Abbildung 101: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle...                                                                                                             | 306 |
| Abbildung 102: IPD-Meta-Analyse für SUE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                                 | 307 |
| Abbildung 103: IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                   | 307 |
| Abbildung 104: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                | 308 |
| Abbildung 105: IPD-Meta-Analyse für schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                 | 308 |
| Abbildung 106: IPD-Meta-Analyse für SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                        | 309 |
| Abbildung 107: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                | 310 |
| Abbildung 108: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Anämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                        | 310 |

|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 109: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Eisenmangelanämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                         | 311 |
| Abbildung 110: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nephrogene Anämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                         | 311 |
| Abbildung 111: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                         | 312 |
| Abbildung 112: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Angina pectories aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                          | 312 |
| Abbildung 113: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bradykardie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                | 313 |
| Abbildung 114: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herzinsuffizienz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                          | 313 |
| Abbildung 115: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herzinsuffizienz chronisch aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                 | 314 |
| Abbildung 116: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Koronare Herzerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                    | 314 |
| Abbildung 117: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..... | 315 |
| Abbildung 118: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Vertigo aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                    | 315 |
| Abbildung 119: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Endokrine Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                   | 316 |
| Abbildung 120: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypothyreose aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                               | 316 |
| Abbildung 121: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                        | 317 |
| Abbildung 122: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Katarakt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                   | 317 |
| Abbildung 123: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Retinopathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                  | 318 |
| Abbildung 124: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glaskörperblutung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                         | 318 |
| Abbildung 125: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....  | 319 |
| Abbildung 126: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                          | 319 |
| Abbildung 127: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerzen Oberbrauch aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                      | 320 |
| Abbildung 128: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Obstipation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                | 320 |

|                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 129: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                          | 321 |
| Abbildung 130: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyspepsie aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                         | 321 |
| Abbildung 131: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastritis aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                         | 322 |
| Abbildung 132: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastroösophageale<br>Refluxerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                | 322 |
| Abbildung 133: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hämorrhoiden aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                      | 323 |
| Abbildung 134: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dickdarmpolyp aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                     | 323 |
| Abbildung 135: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Übelkeit aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                          | 324 |
| Abbildung 136: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Erbrechen aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                         | 324 |
| Abbildung 137: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Allgemeine<br>Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs.<br>Kontrolle ..... | 325 |
| Abbildung 138: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Asthenie aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                          | 325 |
| Abbildung 139: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Brustkorbschmerz aus<br>RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                 | 326 |
| Abbildung 140: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ermüdung aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                          | 326 |
| Abbildung 141: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                              | 327 |
| Abbildung 142: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                     | 327 |
| Abbildung 143: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Periphere Schwellung<br>aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                             | 328 |
| Abbildung 144: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Fieber aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                            | 328 |
| Abbildung 145: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Leber- und<br>Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                    | 329 |
| Abbildung 146: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Cholelithiasis aus RCT;<br>Intervention vs. Kontrolle.....                                                    | 329 |
| Abbildung 147: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Steatosis hepatis aus<br>RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                | 330 |
| Abbildung 148: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des<br>Immunsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                    | 330 |

|                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 149: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                            | 331 |
| Abbildung 150: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bronchitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                           | 331 |
| Abbildung 151: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                           | 332 |
| Abbildung 152: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Konjunktivitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                       | 332 |
| Abbildung 153: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Zystitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                             | 333 |
| Abbildung 154: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastroenteritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                      | 333 |
| Abbildung 155: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herpes zoster aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                        | 334 |
| Abbildung 156: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Grippe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                               | 334 |
| Abbildung 157: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nasopharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                     | 335 |
| Abbildung 158: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                          | 335 |
| Abbildung 159: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                            | 336 |
| Abbildung 160: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Atemwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                   | 336 |
| Abbildung 161: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Sinusitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                            | 337 |
| Abbildung 162: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                        | 337 |
| Abbildung 163: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                   | 338 |
| Abbildung 164: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..... | 338 |
| Abbildung 165: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kontusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                            | 339 |
| Abbildung 166: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Sturz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                | 339 |
| Abbildung 167: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bänderzerrung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                        | 340 |
| Abbildung 168: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                           | 340 |

|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 169: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                          | 341 |
| Abbildung 170: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....      | 341 |
| Abbildung 171: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinin im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                 | 342 |
| Abbildung 172: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                    | 342 |
| Abbildung 173: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Blutdruck erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                         | 343 |
| Abbildung 174: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT C-reaktives Protein erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....               | 343 |
| Abbildung 175: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....         | 344 |
| Abbildung 176: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....   | 344 |
| Abbildung 177: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glykiertes Hämoglobin erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....             | 345 |
| Abbildung 178: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gewicht erniedrigt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                       | 345 |
| Abbildung 179: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....   | 346 |
| Abbildung 180: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Appetit vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                       | 346 |
| Abbildung 181: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dehydratation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                            | 347 |
| Abbildung 182: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                        | 347 |
| Abbildung 183: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..... | 348 |
| Abbildung 184: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyslipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                             | 348 |
| Abbildung 185: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gicht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                    | 349 |
| Abbildung 186: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                            | 349 |
| Abbildung 187: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                            | 350 |
| Abbildung 188: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperurikämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                            | 350 |



|                                                                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 189: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                             | 351 |
| Abbildung 190: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                             | 351 |
| Abbildung 191: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyponatriämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                            | 352 |
| Abbildung 192: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Metabolische Azidose aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                     | 352 |
| Abbildung 193: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus Typ 2 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                  | 353 |
| Abbildung 194: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Vitamin D-Mangel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                        | 353 |
| Abbildung 195: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                | 354 |
| Abbildung 196: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Arthralgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                               | 354 |
| Abbildung 197: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Arthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                | 355 |
| Abbildung 198: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                         | 355 |
| Abbildung 199: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bandscheibenprotrusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                   | 356 |
| Abbildung 200: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Muskelspasmen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                           | 356 |
| Abbildung 201: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Myalgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                                  | 357 |
| Abbildung 202: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nackenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                         | 357 |
| Abbildung 203: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                           | 358 |
| Abbildung 204: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerz in einer Extremität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                             | 358 |
| Abbildung 205: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis der Wirbelsäule aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                           | 359 |
| 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..... | 359 |
| Abbildung 207: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                         | 360 |
| Abbildung 208: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Neuropathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                                  | 360 |

|                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 209: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schwindelgefühl aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                             | 361 |
| Abbildung 210: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                               | 361 |
| Abbildung 211: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypoästhesie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                 | 362 |
| Abbildung 212: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ischialgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                   | 362 |
| Abbildung 213: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Synkope aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                      | 363 |
| Abbildung 214: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                | 363 |
| Abbildung 215: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Angst aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                        | 364 |
| Abbildung 216: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Depression aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                   | 364 |
| Abbildung 217: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schlaflosigkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                              | 365 |
| Abbildung 218: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                       | 365 |
| Abbildung 219: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                      | 366 |
| Abbildung 220: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Chronische Nierenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                  | 366 |
| Abbildung 221: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hämaturie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                    | 367 |
| Abbildung 222: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nephrolithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                              | 367 |
| Abbildung 223: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nierenzyste aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                  | 368 |
| Abbildung 224: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                              | 368 |
| Abbildung 225: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Harninkontinenz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                             | 369 |
| Abbildung 226: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....      | 369 |
| Abbildung 227: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gutartige Prostatahyperplasie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                               | 370 |
| Abbildung 228: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..... | 370 |

|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 229: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....         | 371 |
| Abbildung 230: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Husten aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                          | 371 |
| Abbildung 231: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyspnoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                         | 372 |
| Abbildung 232: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Belastungsdyspnoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                              | 372 |
| Abbildung 233: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schlafapnoe-Syndrom aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                             | 373 |
| Abbildung 234: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle..... | 373 |
| Abbildung 235: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetischer Fuß aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                               | 374 |
| Abbildung 236: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ekzem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                           | 374 |
| Abbildung 237: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pruritus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                        | 375 |
| Abbildung 238: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ausschlag aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                       | 375 |
| Abbildung 239: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hautulkus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                       | 376 |
| Abbildung 240: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....        | 376 |
| Abbildung 241: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Katarakt-Operation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                             | 377 |
| Abbildung 242: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                             | 377 |
| Abbildung 243: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypertonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                      | 378 |
| Abbildung 244: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypertensive Krise aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                             | 378 |
| Abbildung 245: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypotonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                       | 379 |
| Abbildung 246: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....        | 379 |
| Abbildung 247: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                               | 380 |
| Abbildung 248: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....        | 380 |

|                                                                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 249: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                            | 381 |
| Abbildung 250: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                 | 381 |
| Abbildung 251: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                | 382 |
| Abbildung 252: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                      | 382 |
| Abbildung 253: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                   | 383 |
| Abbildung 254: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                            | 383 |
| Abbildung 255: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                             | 384 |
| Abbildung 256: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                | 384 |
| Abbildung 257: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..... | 385 |
| Abbildung 258: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                          | 385 |
| Abbildung 259: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                    | 386 |
| Abbildung 260: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                   | 386 |
| Abbildung 261: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                              | 387 |
| Abbildung 262: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                       | 387 |
| Abbildung 263: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                   | 388 |
| Abbildung 264: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                               | 388 |
| Abbildung 265: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                              | 389 |
| Abbildung 266: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                        | 389 |
| Abbildung 267: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                   | 390 |

|                                                                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 268: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                           | 390 |
| Abbildung 269: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                 | 391 |
| Abbildung 270: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                               | 391 |
| Abbildung 271: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                | 392 |
| Abbildung 272: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                        | 392 |
| Abbildung 273: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                      | 393 |
| Abbildung 274: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                          | 393 |
| Abbildung 275: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                   | 394 |
| Abbildung 276: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                            | 394 |
| Abbildung 277: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                             | 395 |
| Abbildung 278: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                | 395 |
| Abbildung 279: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..... | 396 |
| Abbildung 280: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                          | 396 |
| Abbildung 281: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                    | 397 |
| Abbildung 282: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                   | 397 |
| Abbildung 283: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                              | 398 |
| Abbildung 284: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                          | 398 |
| Abbildung 285: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                 | 399 |
| Abbildung 286: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                       | 399 |
| Abbildung 287: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                            | 419 |

|                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 288: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                          | 420 |
| Abbildung 289: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                 | 421 |
| Abbildung 290: IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                        | 422 |
| Abbildung 291: IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                 | 423 |
| Abbildung 292: IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                              | 424 |
| Abbildung 293: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um $\geq 15$ Punkte) in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                               | 425 |
| Abbildung 294: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um $\geq 15$ Punkte) in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                          | 426 |
| Abbildung 295: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um $\geq 15$ Punkte) in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                          | 427 |
| Abbildung 296: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um $\geq 15$ Punkte) in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                     | 428 |
| Abbildung 297: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..... | 429 |
| Abbildung 298: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....     | 430 |
| Abbildung 299: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                                | 431 |
| Abbildung 300: IPD-Meta-Analyse für schwere UE in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                       | 432 |
| Abbildung 301: IPD-Meta-Analyse für SUE in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                                                  | 433 |
| Abbildung 302: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                       | 434 |
| Abbildung 303: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                           | 435 |
| Abbildung 304: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                      | 436 |
| Abbildung 305: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                     | 437 |
| Abbildung 306: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                               | 438 |

|                                                                                                                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 307: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                 | 439 |
| Abbildung 308: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                 | 440 |
| Abbildung 309: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                 | 441 |
| Abbildung 310: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                          | 442 |
| Abbildung 311: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                     | 443 |
| Abbildung 312: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle.....                                                          | 444 |
| Abbildung 313: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                | 445 |
| Abbildung 314: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle ..... | 446 |
| Abbildung 315: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                     | 447 |
| Abbildung 316: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypotonie in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                                         | 448 |
| Abbildung 317: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypotonie in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                    | 449 |
| Abbildung 318: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Pneumonie in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                     | 450 |
| Abbildung 319: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Herzerkrankungen in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                                  | 451 |
| Abbildung 320: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle .....                          | 452 |
| Abbildung 321 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FIDELIO-DKD .....                                                                                                                                 | 514 |
| Abbildung 322 (Anhang): Flussdiagramm der Studien FIGARO-DKD .....                                                                                                                                 | 526 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 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)                                               |
| CYP              | 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                                             |



| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                  |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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<br>(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 3A, 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 4A bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erstzulassung umfasste Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM                                                                                                                     | A1                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit abweichender Erkrankung</li> <li>• Patienten im Alter von &lt;18 Jahren</li> </ul>                                                                                                                                                      |
| 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"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• UE</li> </ul> | A4                  | Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• UE</li> </ul>                                                                           |
| 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"> <li>• Abweichender Publikationstyp (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts)</li> <li>• Mehrfachpublikationen</li> <li>• Studienregistereintrag oder Studienergebnisdatenbank-eintrag ohne verfügbare Ergebnisse</li> </ul> |
| 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-binomialem Regressionsmodell, dargestellt und überprüft. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Konsistenz der Behandlungseffekte über potenzielle Effektmodifikatoren hinweg wurde 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-Studien 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  $\geq 30$  bis  $< 300$  mg/g) in Kombination mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) von  $\geq 25$  bis  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sowie einer diabetischen Retinopathie in der Vorgeschichte oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von  $\geq 300$  mg/g) in Kombination mit einer eGFR von  $\geq 25$  bis  $< 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweisen. In die Studie FIGARO-DKD einzuschließende Patienten mussten entweder eine anhaltend hohe Albuminurie (UACR von  $\geq 30$  bis  $< 300$  mg/g) in Kombination mit einer eGFR von  $\geq 25$  bis  $\leq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von  $\geq 300$  mg/g) in Kombination mit einer eGFR von  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> vs. 45 bis <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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 4A, das sich auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erstzulassung umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bezieht, wurden sämtliche Auswertungen für die jeweilige Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 3 und 4 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 <sup>a</sup>                  | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                      |                                                                          |                                                    |
| Gesamt mortalität                      | 369/3.981 (9,3) vs. 389/3.982 (9,8)<br>HR: 0,94 [0,82; 1,09]; 0,4210     | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| <b>Morbidität</b>                      |                                                                          |                                                    |
| Renal bedingte Morbidität              |                                                                          | Beleg für einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen     |
| Kombinierter Nierenendpunkt            | 280/3.981 (7,0) vs. 341/3.982 (8,6)<br>HR: 0,82 [0,70; 0,96]; 0,0144     |                                                    |
| Beginn von Nierenversagen              | 230/3.981 (5,8) vs. 251/3.982 (6,3)<br>HR: 0,90 [0,75; 1,07]; 0,2327     |                                                    |
| Kardiovaskulär bedingte Morbidität     |                                                                          | Beleg für einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen     |
| Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt | 528/3.981 (13,3) vs. 615/3.982 (15,4)<br>HR: 0,84 [0,74; 0,94]; 0,0026   |                                                    |
| Schwere HF-bedingte Ereignisse         | 190/3.981 (4,8) vs. 233/3.982 (5,9)<br>HR: 0,81 [0,67; 0,98]; 0,0299     |                                                    |

| Endpunkt <sup>a</sup>                     | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                                 | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Myokardinfarkt                            | 121/3.981 (3,0) vs. 141/3.982 (3,5)<br>HR: 0,84 [0,66; 1,08]; 0,1696                                                                                                                                                                     |                                                    |
| Schlaganfall                              | 128/3.981 (3,2) vs. 141/3.982 (3,5)<br>HR: 0,89 [0,70; 1,14]; 0,3586                                                                                                                                                                     |                                                    |
| Gesamthospitalisierung                    | 1.846/3.981 (46,4) vs. 1.914/3.982 (48,1)<br>HR: 0,95 [0,89; 1,01]; 0,1162                                                                                                                                                               | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| Gesundheitszustand: EQ-5D VAS             | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte<br>1.320/3.981 (33,2) vs. 1.304/3.982 (32,7)<br>RR: 1,01 [0,95; 1,08]; 0,6980<br><br>Verbesserung um $\geq 15$ Punkte<br>937/3.981 (23,5) vs. 951/3.982 (23,9)<br>RR: 0,98 [0,91; 1,06]; 0,6911     | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                    |
| KDQoL-36                                  |                                                                                                                                                                                                                                          | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| PCS                                       | Verschlechterung um $\geq 8$ Punkte<br>1.318/3.981 (33,1) vs. 1.358/3.982 (34,1)<br>RR: 0,97 [0,91; 1,03]; 0,3498<br><br>Verbesserung um $\geq 8$ Punkte<br>881/3.981 (22,1) vs. 850/3.982 (21,3)<br>RR: 1,04 [0,95; 1,13]; 0,3867       | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| MCS                                       | Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte<br>1.359/3.981 (34,1) vs. 1.253/3.982 (31,5)<br>RR: 1,09 [1,02; 1,16]; 0,0090<br><br>Verbesserung um $\geq 9$ Punkte<br>832/3.981 (20,9) vs. 827/3.982 (20,8)<br>RR: 1,01 [0,92; 1,10]; 0,8682       |                                                    |
| Krankheitslast der<br>Nierenerkrankung    | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte<br>1.516/3.981 (38,1) vs. 1.459/3.982 (36,6)<br>RR: 1,04 [0,98; 1,10]; 0,1990<br><br>Verbesserung um $\geq 15$ Punkte<br>1.164/3.981 (29,2) vs. 1.177/3.982 (29,6)<br>RR: 0,99 [0,92; 1,06]; 0,7584 |                                                    |
| Symptome und Probleme                     | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte<br>884/3.981 (22,2) vs. 885/3.982 (22,2)<br>RR: 1,00 [0,92; 1,08]; 0,9589<br><br>Verbesserung um $\geq 15$ Punkte<br>491/3.981 (12,3) vs. 474/3.982 (11,9)<br>RR: 1,04 [0,92; 1,17]; 0,5630         |                                                    |



| Endpunkt <sup>a</sup>                                            | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                             | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben         | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte<br>1.032/3.981 (25,9) vs. 1.011/3.982 (25,4)<br>RR: 1,02 [0,95; 1,10]; 0,6178<br><br>Verbesserung um $\geq 15$ Punkte<br>630/3.981 (15,8) vs. 621/3.982 (15,6)<br>RR: 1,01 [0,92; 1,12]; 0,7932 |                                                    |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                    |
| Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse                         |                                                                                                                                                                                                                                      | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| Jegliche UE                                                      | 3.482/3.974 (87,6) vs. 3.492/3.966 (88,0)<br>RR: 1,00 [0,98; 1,01]; 0,5623                                                                                                                                                           |                                                    |
| Schwere UE                                                       | 756/3.974 (19,0) vs. 813/3.966 (20,5)<br>RR: 0,93 [0,85; 1,01]; 0,1023                                                                                                                                                               |                                                    |
| SUE <sup>b</sup>                                                 | 1.329/3.974 (33,4) vs. 1.415/3.966 (35,7)<br>RR: 0,94 [0,88; 1,00]; 0,0378                                                                                                                                                           |                                                    |
| UE, die zum Therapieabbruch führen                               | 319/3.974 (8,0) vs. 246/3.966 (6,2)<br>RR: 1,29 [1,10; 1,52]; 0,0016                                                                                                                                                                 |                                                    |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>d</sup>    |                                                                                                                                                                                                                                      | Beleg für einen geringen Zusatznutzen              |
| SOC Herzerkrankungen <sup>c</sup>                                | <b>FIDELIO-DKD</b><br>287/2.617 (11,0) vs. 373/2.610 (14,3)<br>RR: 0,77 [0,66; 0,89]; 0,0003<br><b>FIGARO-DKD</b><br>217/1.357 (16,0) vs. 212/1.356 (15,6)<br>RR: 1,02 [0,86; 1,22]; 0,7989                                          |                                                    |
| PT Herzinsuffizienz                                              | 49/3.974 (1,2) vs. 86/3.966 (2,2)<br>RR: 0,57 [0,40; 0,81]; 0,0015                                                                                                                                                                   |                                                    |
| PT Herzinsuffizienz chronisch                                    | 19/3.974 (0,5) vs. 39/3.966 (1,0)<br>RR: 0,49 [0,28; 0,84]; 0,0098                                                                                                                                                                   |                                                    |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 739/3.974 (18,6) vs. 906/3.966 (22,8)<br>RR: 0,81 [0,75; 0,89]; <0,0001                                                                                                                                                              |                                                    |
| PT Asthenie                                                      | 56/3.974 (1,4) vs. 83/3.966 (2,1)<br>RR: 0,67 [0,48; 0,94]; 0,0211                                                                                                                                                                   |                                                    |
| PT Ödem peripher                                                 | 263/3.974 (6,6) vs. 400/3.966 (10,1)<br>RR: 0,66 [0,56; 0,76]; <0,0001                                                                                                                                                               |                                                    |
| PT Pneumonie                                                     | 176/3.974 (4,4) vs. 252/3.966 (6,4)<br>RR: 0,70 [0,58; 0,84]; 0,0002                                                                                                                                                                 |                                                    |

| Endpunkt <sup>a</sup>                               | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                            | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht <sup>c</sup> | <b>FIDELIO-DKD</b><br>56/2.617 (2,1) vs. 94/2.610 (3,6)<br>RR: 0,59 [0,43; 0,82]; 0,0018<br><b>FIGARO-DKD</b><br>36/1.357 (2,7) vs. 28/1.356 (2,1)<br>RR: 1,29 [0,79; 2,09]; 0,3143 |                                                    |
| PT Diabetes mellitus <sup>b</sup>                   | 83/3.974 (2,1) vs. 110/3.966 (2,8)<br>RR: 0,75 [0,57; 1,00]; 0,0489                                                                                                                 |                                                    |
| PT Hypokaliämie                                     | 43/3.974 (1,1) vs. 95/3.966 (2,4)<br>RR: 0,45 [0,32; 0,65]; <0,0001                                                                                                                 |                                                    |
| PT Bandscheibenprotrusion                           | 22/3.974 (0,6) vs. 41/3.966 (1,0)<br>RR: 0,54 [0,32; 0,90]; 0,0175                                                                                                                  |                                                    |
| PT Synkope                                          | 54/3.974 (1,4) vs. 85/3.966 (2,1)<br>RR: 0,63 [0,45; 0,89]; 0,0083                                                                                                                  |                                                    |
| SOC Psychiatrische Erkrankungen                     | 235/3.974 (5,9) vs. 309/3.966 (7,8)<br>RR: 0,76 [0,64; 0,89]; 0,0010                                                                                                                |                                                    |
| PT Depression <sup>b</sup>                          | 52/3.974 (1,3) vs. 74/3.966 (1,9)<br>RR: 0,70 [0,49; 1,00]; 0,0485                                                                                                                  |                                                    |
| PT Hypertonie                                       | 260/3.974 (6,5) vs. 355/3.966 (9,0)<br>RR: 0,73 [0,63; 0,85]; <0,0001                                                                                                               |                                                    |
| PT Verletzung der Gliedmaßen                        | 111/3.974 (2,8) vs. 75/3.966 (1,9)<br>RR: 1,48 [1,11; 1,97]; 0,0083                                                                                                                 |                                                    |
| PT Kalium im Blut erhöht                            | 115/3.974 (2,9) vs. 58/3.966 (1,5)<br>RR: 1,98 [1,45; 2,71]; <0,0001                                                                                                                |                                                    |
| PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert           | 233/3.974 (5,9) vs. 175/3.966 (4,4)<br>RR: 1,33 [1,10; 1,61]; 0,0036                                                                                                                |                                                    |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen           | 1.503/3.974 (37,8) vs. 1.331/3.966 (33,6)<br>RR: 1,13 [1,06; 1,20]; <0,0001                                                                                                         |                                                    |
| PT Hyperkaliämie                                    | 614/3.974 (15,5) vs. 292/3.966 (7,4)<br>RR: 2,10 [1,84; 2,39]; <0,0001                                                                                                              |                                                    |
| PT Pruritus                                         | 147/3.974 (3,7) vs. 102/3.966 (2,6)<br>RR: 1,44 [1,12; 1,84]; 0,0042                                                                                                                |                                                    |
| PT Hypotonie                                        | 200/3.974 (5,0) vs. 139/3.966 (3,5)<br>RR: 1,44 [1,16; 1,78]; 0,0008                                                                                                                |                                                    |

| Endpunkt <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                          | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| PT Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 44/3.974 (1,1) vs. 72/3.966 (1,8)<br>RR: 0,61 [0,42; 0,89]; 0,0093       |                                                    |
| PT Hyperkaliämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 44/3.974 (1,1) vs. 10/3.966 (0,3)<br>RR: 4,39 [2,21; 8,71]; <0,0001      |                                                    |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                          | Beleg für einen geringen<br>Zusatznutzen           |
| SOC Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 46/3.974 (1,2) vs. 73/3.966 (1,8)<br>RR: 0,63 [0,44; 0,91]; 0,0131       |                                                    |
| SOC Allgemeine Erkrankungen<br>und Beschwerden am<br>Verabreichungsort                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 55/3.974 (1,4) vs. 82/3.966 (2,1)<br>RR: 0,67 [0,48; 0,94]; 0,0202       |                                                    |
| PT Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 98/3.974 (2,5) vs. 146/3.966 (3,7)<br>RR: 0,67 [0,52; 0,86]; 0,0018      |                                                    |
| PT Harnwegsinfektion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27/3.974 (0,7) vs. 48/3.966 (1,2)<br>RR: 0,56 [0,35; 0,90]; 0,0158       |                                                    |
| SOC Erkrankungen des<br>Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 104/3.974 (2,6) vs. 135/3.966 (3,4)<br>RR: 0,77 [0,60; 0,99]; 0,0411     |                                                    |
| PT Hyperkaliämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 54/3.974 (1,4) vs. 14/3.966 (0,4)<br>RR: 3,85 [2,14; 6,91]; <0,0001      |                                                    |
| <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 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse belegt.</p> <p>b: Der tatsächliche Wert der Obergrenze des KI ist &lt;1,00.</p> <p>c: Aufgrund von bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien werden bei der Ableitung des Zusatznutzens die Einzelstudienenergebnisse berücksichtigt.</p> <p>d: Dargestellt sind Ereignisse, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                                                                          |                                                    |

**Mortalität: Gesamtmortalität**

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Gleichwohl wurde ein numerischer Vorteil durch die Behandlung mit Finerenon + SoC im Vergleich zur Behandlung mit der zVT erreicht (HR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,09]; p=0,4210).

**Fazit zur Gesamtmortalität**

Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** ist der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT **nicht belegt**.

## ***Morbidität***

### *Renal bedingte Morbidität*

Für den kombinierten Nierenendpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,96];  $p=0,0144$ ). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für renal bedingte Ereignisse um 18% 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. Insbesondere entspricht eine anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 57\%$  gegenüber Baseline bei niedrigen eGFR-Ausgangswerten, wie sie bei der im vorliegenden Modul 4A betrachteten Population der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 vorliegen, einer Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder sogar zu Stadium 5 und bildet damit eine schwere bzw. schwerwiegende Verschlechterung der Morbidität ab. Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach eine Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts sowie eine Risikoverringerung für schwere bzw. schwerwiegende renal bedingte Ereignisse erreicht werden, sodass durch Finerenon eine klinisch bedeutsame, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des medizinischen Nutzens besteht. Die durch die Behandlung mit Finerenon erzielte bedeutsame Verbesserung hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung ist von großer klinischer Bedeutung und angesichts der damit in Verbindung stehenden Folgen (Dialysepflicht, Nierenersatztherapie) unmittelbar patientenrelevant.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht werden. Gemäß den in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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 kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,94];  $p=0,0026$ ). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse um 16% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Hinsichtlich des Endpunkts schwere Herzinsuffizienz (Heart Failure; HF)-bedingte Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,81 [0,67; 0,98];  $p=0,0299$ ). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für schwere HF-bedingte Ereignisse um 19% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

### Fazit zur kardiovaskulär bedingten Morbidität

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt bildet die für das Indikationsgebiet typischen kardiovaskulären Folgekomplikationen ab. Die durch die Behandlung mit Finerenon erreichte Verzögerung der kardiovaskulären Krankheitsprogression sowie die Vermeidung schwerer

bzw. schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Nutzen im Sinne der Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen dar. Insbesondere kann durch die Behandlung mit Finerenon eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität im Sinne einer klinisch relevanten Vermeidung schwerer HF-bedingter Ereignisse erreicht werden. HF gehört zu den kardiovaskulären Risiken, die besonders häufig mit der CKD assoziiert sind. 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. Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach eine bedeutsame, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität im Sinne einer deutlichen Reduktion und Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse erreicht 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 Ergebnisse für die einzelnen Domänen des Fragebogens Kidney Disease Quality of Life (KDQoL)-36. Hinsichtlich der Verschlechterung der Lebensqualität besteht für die Domäne mentale Subskala (Mental Component Summary; MCS) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,09 [1,02; 1,16]; p=0,0090).

#### ***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. Der unter der Behandlung mit Finerenon beobachtete Nachteil hinsichtlich der Verschlechterung der Lebensqualität in der Domäne MCS wird durch die anderen Domänen des KDQoL-36 nicht gestützt. Da die Lebensqualität von Patienten mit CKD hauptsächlich durch renale und kardiovaskuläre Ereignisse beeinträchtigt wird und diese nachgewiesenermaßen durch die Behandlung mit Finerenon verhindert wurden, ist der Zusammenhang zwischen dem Nachteil in der Domäne MCS und dem Krankheitsgeschehen unklar. Darüber hinaus zeigt die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung des KDQoL-36 gegenüber Baseline für die Domäne physische Subskala (Physical Component Summary; PCS) einen statistisch signifikanten Vorteil für Finerenon gegenüber der zVT und

für alle anderen Domänen (einschließlich der Domäne MCS) 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 Gesamtraten jeglicher UE (RR [95%-KI]: 1,00 [0,98; 1,01]; p=0,5623) sowie schwerer UE (RR [95%-KI]: 0,93 [0,85; 1,01]; p=0,1023) zeigen sich für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,00<sup>1</sup>]; p=0,0378). Das Risiko für UE, die zum Therapieabbruch führen, war unter der Behandlung mit Finerenon + SoC hingegen statistisch signifikant erhöht (RR [95%-KI]: 1,29 [1,10; 1,52]; p=0,0016).

#### *Fazit zu Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse*

Unter der Behandlung mit Finerenon wurden im Vergleich zur Behandlung mit der zVT statistisch signifikant weniger SUE beobachtet. Die Vermeidung von SUE stellt einen für die Patienten gegenüber der zVT relevanten Zusatznutzen von Finerenon dar. Demgegenüber stehen auf Ebene der Gesamtraten der UE unter der Behandlung mit Finerenon statistisch signifikant mehr UE, die zum Therapieabbruch führen. Insgesamt brachen in beiden Behandlungsarmen jedoch nur wenige Patienten die Behandlung aufgrund von UE ab (Intervention vs. Kontrolle: 8,0% vs. 6,2%). Häufigste UE, die zum Therapieabbruch führen, waren UE mit dem PT Hyperkaliämie (1,9% vs. 0,6%). Bei der Hyperkaliämie handelt es sich um eine bekannte und gut behandelbare Nebenwirkung, die durch regelmäßige Verlaufskontrollen gut kontrolliert und adäquat gesteuert werden kann. In der Fachinformation von Finerenon sind entsprechende Hinweise zur Behandlung und Maßnahmen zur Risikominimierung enthalten.

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon hinsichtlich SUE somit die unter der Behandlung mit Finerenon häufiger beobachteten Therapieabbrüche aufgrund von UE gegenüber. Insgesamt ist in Abwägung der Ergebnisse für die **Gesamtraten der UE** der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

#### *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

---

<sup>1</sup> Der tatsächliche Wert der Obergrenze des KI ist <1,00.

Behandlungsunterschiede zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich UE aus den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Psychiatrische Erkrankungen sowie hinsichtlich UE mit den PT Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz chronisch, Asthenie, Ödem peripher, Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Bandscheibenprotrusion, Synkope, Depression 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 Verletzung der Gliedmaßen, Kalium im Blut erhöht, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Hyperkaliämie, Pruritus 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 Elektrolyt- 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 Psychiatrische Erkrankungen sowie hinsichtlich UE mit den PT Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz chronisch, Asthenie, Ödem peripher, Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Bandscheibenprotrusion, Synkope, Depression 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, Herzinsuffizienz chronisch 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 schwere UE sowie SUE mit dem PT Pneumonie (siehe folgende Abschnitte) 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 Wirkungen 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 Verletzung der Gliedmaßen, Kalium im Blut erhöht, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Hyperkaliämie, Pruritus und Hypotonie waren überwiegend leicht bis moderat. Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Finerenon hinsichtlich UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert ist vermutlich auf die durch die Behandlung mit Finerenon bekannte anfängliche Reduktion der eGFR zurückzuführen. 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 Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Pruritus 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 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich schwerer UE mit dem PT Pneumonie. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich schwerer UE mit dem PT Hyperkaliämie.

#### Fazit zu schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT

Die unter der Behandlung mit Finerenon gegenüber der zVT statistisch signifikant seltener beobachteten schweren UE mit dem PT Pneumonie stehen, wie zuvor beschrieben, möglicherweise mit den entzündungshemmenden und antifibrotischen Wirkungen von Finerenon in Zusammenhang. Insgesamt traten in beiden Behandlungsarmen nur wenige schwere UE mit dem PT Pneumonie auf (1,1% vs. 1,8%). Bei den unter Finerenon häufiger beobachteten Hyperkaliämien 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. Insgesamt traten dementsprechend in beiden Behandlungsarmen nur wenige schwere UE mit dem PT Hyperkaliämie auf (1,1% vs. 0,3%). 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.

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon hinsichtlich schwerer UE mit dem PT Pneumonie somit die unter der Behandlung mit Finerenon häufiger beobachteten schweren UE mit dem PT Hyperkaliämie gegenüber. Insgesamt ist in Abwägung der Ergebnisse für **schwere UE nach SOC und PT der Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT **nicht belegt**.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*

Auf Ebene der SUE nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich SUE aus den SOC Herzerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems sowie hinsichtlich SUE mit den PT Pneumonie und Harnwegsinfektion. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich SUE mit dem PT Hyperkaliämie.

#### *Fazit zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT*

Die nachgewiesenen statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon hinsichtlich SUE aus den SOC Herzerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems sowie hinsichtlich SUE mit dem PT Harnwegsinfektion stehen vermutlich im Zusammenhang mit der Rolle der Nieren als zentrales Organ und unterstreichen die Vorteile, die Finerenon in Bezug auf die Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts und die Vermeidung schwerer renaler und kardiovaskulärer Ereignisse bietet. SUE mit dem PT Pneumonie wurden unter der Behandlung mit Finerenon im Vergleich zur Behandlung mit der zVT statistisch signifikant seltener beobachtet, wodurch die Rationale für eine entzündungshemmende und antifibrotische Wirkung von Finerenon unterstützt wird. 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. Die ungünstigen Effekte in Bezug auf Hyperkaliämien zeigen sich erneut in den Auswertungen der SUE nach SOC und PT. Insgesamt traten in beiden Behandlungsarmen jedoch nur wenige schwerwiegende Hyperkaliämien auf (1,4% vs. 0,4%). Diese bekannte und gut behandelbare Nebenwirkung der Behandlung mit Finerenon kann durch regelmäßige Verlaufskontrollen gut kontrolliert und adäquat gesteuert werden. 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.

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon auf Ebene der SUE 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 schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich in Abwägung der Ergebnisse somit für **SUE nach SOC und PT** insgesamt 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 3 und 4 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 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse belegt.

Finerenon weist für Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM durch die Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen der CKD patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der Morbidität auf. Besonders hervorzuheben ist, dass durch Finerenon sowohl die renal bedingte als auch die kardiovaskulär bedingte Morbidität positiv beeinflusst wird.

Finerenon zeigt demnach eine deutliche Verbesserung des medizinischen Nutzens im Sinne einer deutlichen Reduktion schwerer bzw. schwerwiegender renaler und kardiovaskulärer 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 schwerer UE und 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 SUE insgesamt, das Risiko für SUE aus den SOC Herzerkrankung, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankung des Nervensystems und SUE mit dem PT Harnwegsinfektion sowie das Risiko für zahlreiche UE aus verschiedenen SOC und mit verschiedenen PT 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. Dies führte zu einer statistisch signifikant erhöhten Rate an Therapieabbrüchen. Allerdings wurden schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen ausschließlich für den PT

Hyperkaliämie unter Finerenon signifikant häufiger beobachtet als unter der zVT. Schwere und schwerwiegende Hyperkaliämien waren jedoch sehr selten und das Risiko für SUE insgesamt unter Finerenon sogar verringert (siehe oben).

Nach Abwägen der Ergebnisse aller nutzenbewertungsrelevanter Endpunkte sind die beträchtlichen Vorteile durch Finerenon hinsichtlich der renal bedingten sowie der kardiovaskulär bedingten Morbidität hervorzuheben. Ergänzt und bestätigt werden diese Vorteile durch weitere positive Effekte, die hinsichtlich der Vermeidung von SUE und zahlreicher spezifischer SUE und UE nach SOC und PT (insbesondere schwerer und 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 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 3 und 4 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 FIDELITY 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. Diese ist eine SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und ggf. vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen (siehe Modul 3A, 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 4A bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erstzulassung umfassten Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 3 und 4 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  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> als Anfangsdosis angezeigt. Die Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von 25 bis  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ist 10 mg Finerenon einmal täglich oral; bei diesen Patienten hat eine Dosiserhöhung auf die empfohlene Tages-/Höchstdosis von 20 mg Finerenon abhängig vom Serumkaliumwert zu erfolgen. Bei Patienten mit einer eGFR von  $< 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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

|                                                            | <b>Einschlusskriterien</b> |                                                                                                                                                                                                                | <b>Ausschlusskriterien</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patientenpopulation                                        | E1                         | Erwachsene Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM                                                                                                                     | A1                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit abweichender Erkrankung</li> <li>• Patienten im Alter von &lt;18 Jahren</li> </ul>                                                                                                                                                      |
| 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"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• UE</li> </ul> | A4                         | Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• UE</li> </ul>                                                                           |
| 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"> <li>• Abweichender Publikationstyp (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts)</li> <li>• Mehrfachpublikationen</li> <li>• Studienregistereintrag oder Studienergebnisdatenbank-eintrag ohne verfügbare Ergebnisse</li> </ul> |
| 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://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/arzneimittel-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 AMIS 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 –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 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

<sup>2</sup> 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

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)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-

---

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

<sup>4</sup> 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.

Statements<sup>5</sup> 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 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.*

*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.*

---

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche 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.

**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 kardiovaskulärer 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, wie sie bei der im vorliegenden Modul 4A betrachteten Population der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 vorliegen, 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 in CKD-Stadium 3, die per Definition eGFR-Ausgangswerte von  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  aufweisen, 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). Bei Patienten, die sich bereits in CKD-Stadium 4 befinden und demnach einen Ausgangswert der eGFR von  $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  aufweisen, ist eine Reduktion der eGFR um  $\geq 57\%$  darüber hinaus immer gleichbedeutend mit dem Erreichen des CKD-Stadiums 5 und damit dem Nierenversagen.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vermerkt, dass das Erreichen des CKD-Stadiums 4 bzw. 5 einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt (G-BA 2021a). Da die Abnahme der eGFR um  $\geq 57\%$  in der im vorliegenden Modul 4A betrachteten Population immer gleichbedeutend mit der Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder sogar zu Stadium 5 ist, bildet die Komponente anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 57\%$  gegenüber Baseline demnach für Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 gemäß den Anforderungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch eine patientenrelevante Veränderung der renal bedingten Morbidität ab.

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 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 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                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Generische Domänen</b> |                                                                                                                                                                                                                                 |
| PCS (7 Fragen)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</li> <li>• Physische Funktionsfähigkeit</li> <li>• Physisch-bedingte Rollenfunktion</li> <li>• Körperliche Schmerzen</li> <li>• Vitalität</li> </ul> |
| MCS (5 Fragen)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mentale Gesundheit</li> <li>• Emotional-bedingte Rollenfunktion</li> <li>• Soziale Funktionsfähigkeit</li> </ul>                                                                       |

| Domänen                                                             | Umfasste Aspekte                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Krankheitsspezifische Domänen</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Krankheitslast der Nierenerkrankung (4 Fragen)                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinträchtigung des täglichen Lebens</li> <li>• Zeit für den Umgang mit der Nierenerkrankung</li> <li>• Frustration</li> <li>• Gefühl, eine Last zu sein</li> </ul>                                                                                                     |
| Symptome und Probleme der Nierenerkrankung (12 Fragen)              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeiner Gesundheitszustand</li> <li>• Aktivitätsgrenzen</li> <li>• Fähigkeit, gewünschte Aufgaben zu erledigen</li> <li>• Depression/Angst</li> <li>• Energieniveau</li> <li>• Soziale Aktivitäten</li> </ul>                                                        |
| Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (8 Fragen) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswirkungen von Flüssigkeits- und Diätbeschränkungen</li> <li>• Fähigkeit, im Haus zu arbeiten und zu reisen</li> <li>• Gefühl der Abhängigkeit vom medizinischen Team</li> <li>• Stress oder Sorgen</li> <li>• Sexualleben</li> <li>• Persönliches Aussehen</li> </ul> |
| 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 Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> 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 verwendet<sup>7</sup> 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<sup>8, 6</sup> 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).

---

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

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

*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 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<br>≥65 Jahre |
| Geschlecht | männlich<br>weiblich   |

| Subgruppe                                                  | Subgruppenkategorien                                                           |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Abstammung                                                 | kaukasisch<br>schwarz<br>asiatisch<br>andere                                   |
| Region                                                     | Nordamerika<br>Lateinamerika<br>Europa<br>Asien<br>andere                      |
| Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung            | vorhanden<br>nicht vorhanden                                                   |
| eGFR zum Zeitpunkt des Screenings                          | 25 bis <45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup><br>45 bis <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> |
| UACR zum Zeitpunkt des Screenings                          | 30 bis <300 mg/g (hohe Albuminurie)<br>≥300 mg/g (sehr hohe Albuminurie)       |
| Serumkaliumwert zu Baseline                                | ≤4,5 mmol/L<br>>4,5 mmol/L                                                     |
| SBP zu Baseline                                            | <130 mmHg<br>130 bis <160 mmHg<br>≥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-H.

#### 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 darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> 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)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> 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 ist<sup>13</sup>.

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

---

<sup>9</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> 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.

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

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

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

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

*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.

---

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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

<sup>16</sup> 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><br>Studienbeginn: 17.09.2015<br>Studienende: 14.04.2020<br><u>Datenschnitt</u><br>29.07.2020 | Finerenon + SoC<br>Placebo + SoC                    |
| FIGARO-DKD            | ja                                                                       | ja                | abgeschlossen                              | <u>Studiendauer</u><br>Studienbeginn: 17.09.2015<br>Studienende: 02.02.2021<br><u>Datenschnitt</u><br>19.04.2021 | Finerenon + SoC<br>Placebo + SoC                    |
| FIDELITY <sup>a</sup> | präspezifizierte IPD-Meta-Analyse der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD | ja                | nicht zutreffend                           | nicht zutreffend                                                                                                 | Finerenon + SoC<br>Placebo + SoC                    |
| ARTS-DN               | ja                                                                       | ja                | abgeschlossen                              | <u>Studiendauer</u><br>Studienbeginn: 12.06.2013<br>Studienende: 07.08.2014                                      | Finerenon (in verschiedenen Dosierungen)<br>Placebo |
| ARTS-DN Japan         | ja                                                                       | ja                | abgeschlossen                              | <u>Studiendauer</u><br>Studienbeginn: 28.10.2013<br>Studienende: 07.11.2014                                      | Finerenon (in verschiedenen Dosierungen)<br>Placebo |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                                                 | Therapiearme                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| ARTS-HF                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ja                         | ja                | abgeschlossen                              | Studiendauer<br>Studienbeginn: 17.06.2013<br>Studienende: 22.01.2015           | Finerenon (in verschiedenen Dosierungen)<br>Eplerenon   |
| ARTS-HF Japan                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ja                         | ja                | abgeschlossen                              | Studiendauer<br>Studienbeginn: 11.11.2013<br>Studienende: 20.02.2015           | Finerenon (in verschiedenen Dosierungen)<br>Eplerenon   |
| CONFIDENCE                                                                                                                                                                                                                                                                                        | nein                       | ja                | laufend                                    | Studiendauer<br>Studienbeginn: 23.06.2022<br>geplantes Studienende: 12.01.2024 | Finerenon + Empagliflozin<br>Finerenon<br>Empagliflozin |
| FINEARTS-HF                                                                                                                                                                                                                                                                                       | nein                       | ja                | laufend                                    | Studiendauer<br>Studienbeginn: 14.09.2020<br>geplantes Studienende: 13.09.2024 | Finerenon (in verschiedenen Dosierungen)<br>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 der Daten aus den 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.

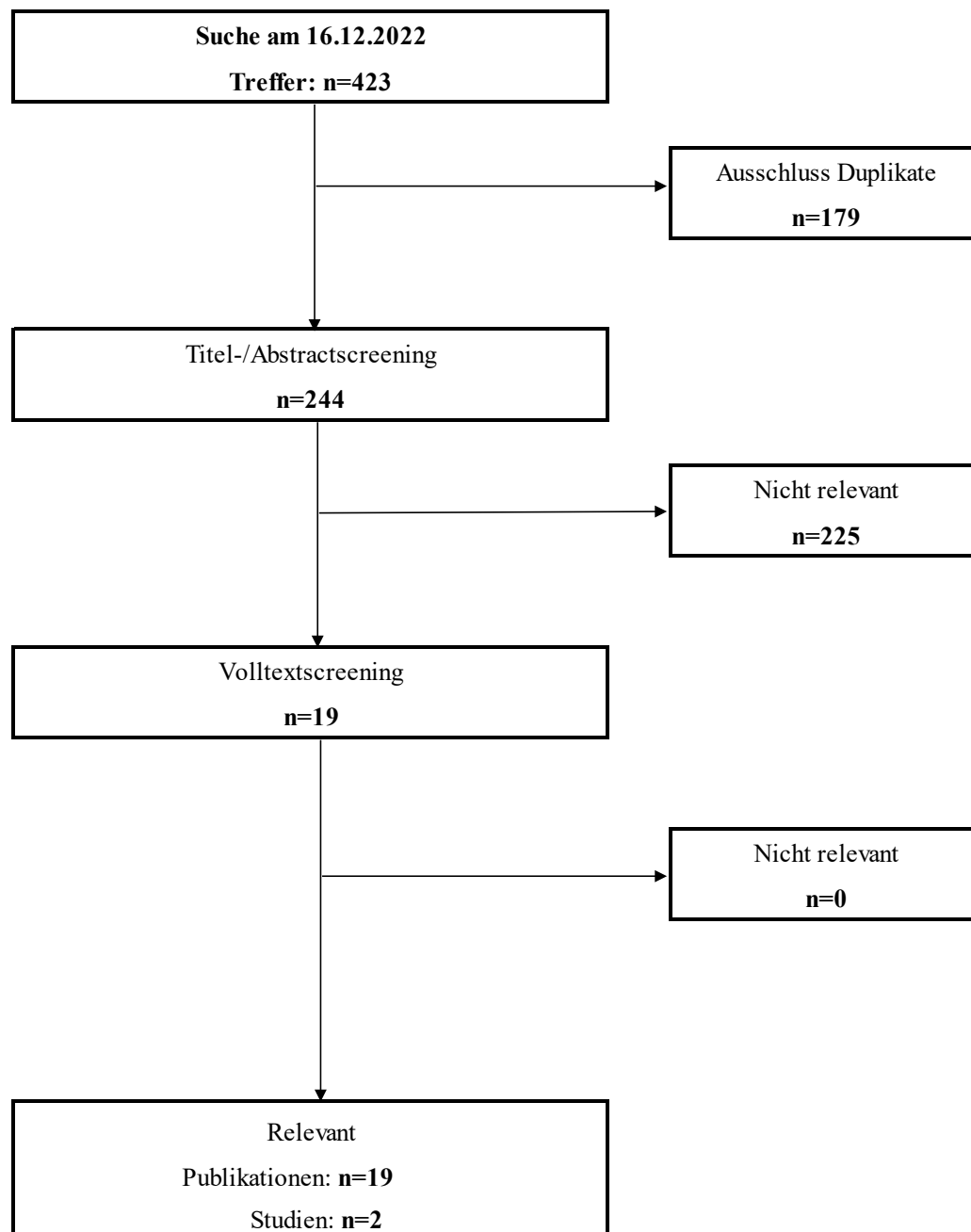


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**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<br>(Name des Studien-<br>registers/der Studien-<br>ergebnisdatenbank und<br>Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der<br>Studien des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers<br>enthalten<br>(ja/nein) | Studie durch<br>bibliografische<br>Literaturrecherche<br>identifiziert<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| FIDELIO-DKD           | ClinicalTrials.gov<br>(ClinicalTrialsGOV<br>2021)<br>EU-CTR (EU-CTR<br>2021)                                                     | ja                                                                                               | ja                                                                                  | abgeschlossen                                         |
| FIGARO-DKD            | ClinicalTrials.gov<br>(ClinicalTrialsGOV<br>2022)<br>EU-CTR (EU-CTR<br>2022)                                                     | ja                                                                                               | ja                                                                                  | abgeschlossen                                         |
| FIDELITY <sup>b</sup> | 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 Dokuments 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/Studienresultatdatenbank 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 <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend                                                                                                      |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                           |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA<br>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 <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])                                                                                  |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b> |                                                                 |                                           |                          |                                   |                                                  |                                                                                                                                                  |
| 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 <sup>e</sup>                                       | 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 <sup>a</sup>   |                                                  |                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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<br><RCT, doppelblind/<br>einfach, verblindet/<br>offen, parallel/<br>cross-over etc.>                      | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                                                                                                                          | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                                                                                                                     | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in, Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                                                                                                                                                           | Ort und<br>Zeitraum der<br>Durchführung                                                                                               | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre Endpunkte                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FIDELIO-DKD | randomisiert,<br>doppelblind,<br>parallel,<br>placebokontrolliert,<br>multizentrisch,<br>ereignisgesteuert,<br>Phase III | Erwachsene mit T2DM<br>und klinisch<br>diagnostizierter CKD<br>in den Stadien 2 bis 4<br><br><u>relevante<br/>Teilpopulation<sup>a</sup></u><br>Patienten mit CKD in<br>den Stadien 3 und 4 | Finerenon + SoC<br>(N=2.866)<br>Placebo + SoC<br>(N=2.868)<br><br><u>relevante<br/>Teilpopulation<sup>a</sup></u><br>Finerenon + SoC<br>(N=2.622)<br>Placebo + SoC<br>(N=2.620) | <u>Studiendauer<sup>b</sup></u><br>Run-in: 4 bis 16 Wochen<br>Screening: bis zu 2 Wochen<br>Behandlung:<br>ereignisabhängig <sup>c</sup><br>Follow-up: bis EoS bei<br>vorzeitigem Behandlungs-<br>abbruch oder 4 Wochen<br>nach der Einnahme der<br>letzten Behandlung bei<br>Behandlung bis EoS<br><br><u>Datenschnitt</u><br>29.07.2020 | <u>Ort</u><br>1.024 Zentren<br>in 48 Ländern<br>weltweit<br><br><u>Zeitraum</u><br>Studienbeginn:<br>17.09.2015<br>EoS:<br>14.04.2020 | <u>primärer Endpunkt</u><br>kombinierter<br>Nierenendpunkt<br><br><u>patientenrelevante<br/>sekundäre und<br/>explorative Endpunkte</u><br>Gesamtmortalität,<br>kombinierter<br>kardiovaskulärer<br>Endpunkt,<br>Gesamthospitalisierung,<br>EQ-5D VAS,<br>KDQoL-36, UE |
| FIGARO-DKD  | randomisiert,<br>doppelblind,<br>parallel,<br>placebokontrolliert,<br>multizentrisch,<br>ereignisgesteuert,<br>Phase III | Erwachsene mit T2DM<br>und klinisch<br>diagnostizierter CKD<br>in den Stadien 1 bis 4<br><br><u>relevante<br/>Teilpopulation<sup>a</sup></u><br>Patienten mit CKD in<br>den Stadien 3 und 4 | Finerenon + SoC<br>(N=3.723)<br>Placebo + SoC<br>(N=3.714)<br><br><u>relevante<br/>Teilpopulation<sup>a</sup></u><br>Finerenon + SoC<br>(N=1.359)<br>Placebo + SoC<br>(N=1.362) | <u>Studiendauer<sup>d</sup></u><br>Run-in: 4 bis 16 Wochen<br>Screening: bis zu 2 Wochen<br>Behandlung:<br>ereignisabhängig <sup>c</sup><br>Follow-up: bis EoS bei<br>vorzeitigem Behandlungs-<br>abbruch oder 4 Wochen<br>nach der Einnahme der<br>letzten Behandlung bei<br>Behandlung bis EoS<br><br><u>Datenschnitt</u><br>19.04.2021 | <u>Ort</u><br>1.019 Zentren<br>in 48 Ländern<br>weltweit<br><br><u>Zeitraum</u><br>Studienbeginn:<br>17.09.2015<br>EoS:<br>02.02.2021 | <u>primärer Endpunkt</u><br>kombinierter<br>kardiovaskulärer<br>Endpunkt<br><br><u>patientenrelevante<br/>sekundäre und<br/>explorative Endpunkte</u><br>Gesamtmortalität,<br>kombinierter<br>Nierenendpunkt,<br>Gesamthospitalisierung,<br>EQ-5D VAS,<br>KDQoL-36, UE |

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

| <b>Studie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Studiendesign</b><br><RCT, doppelblind/<br>einfach, verblindet/<br>offen, parallel/<br>cross-over etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in, Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und<br/>Zeitraum der<br/>Durchführung</b> | <b>Primärer Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre Endpunkte</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <p>a: Da sich das vorliegende Modul 4A auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erstzulassung umfasste Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bezieht, wird im Weiteren die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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<br>+<br>SoC                                                                                                                                                                                             | Placebo<br>+<br>SoC                                                                                                                                                   | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FIDELIO-DKD | 10 mg <sup>a</sup> /20 mg <sup>b</sup><br>Finerenon<br>oral einmal<br>täglich<br>+<br>SoC zur<br>Behandlung der<br>CKD sowie des<br>T2DM und ggf.<br>vorhandener<br>Komorbiditäten<br>bzw. Folge-<br>erkrankungen | Placebo<br>oral einmal<br>täglich<br>+<br>SoC zur<br>Behandlung der<br>CKD sowie des<br>T2DM und ggf.<br>vorhandener<br>Komorbiditäten<br>bzw. Folge-<br>erkrankungen | <p><u>Vorbehandlung mit RAAS-Hemmern</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandlung mit einem ACEi oder ARB oder beidem für mindestens 4 Wochen vor der Run-in-Visite</li> <li>2. Behandlung mit entweder einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite (Dosisanpassungsphase<sup>c</sup>)</li> <li>3. Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis<sup>d</sup> für mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite (Erhaltungsphase<sup>e</sup>)</li> </ol> <p><u>Dosisanpassungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufdosierung bei einer Anfangsdosis von 10 mg Finerenon ab Visite 2, bei einem Serumkaliumwert von <math>\leq 4,8</math> mmol/L und einer Abnahme der eGFR um <math>\leq 30\%</math> gegenüber der letzten Messung</li> <li>• Herunterdosierung von bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken; Unterbrechung der Behandlung bei einem Serumkaliumwert von <math>&gt; 5,5</math> mmol/L</li> </ul> <p><u>Begleitbehandlungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Anpassung der Behandlungen in Abhängigkeit von Blutdruck, Serumkreatinin oder eGFR; keine Herunterdosierung der SoC nur zum Zweck der leichteren Fortführung der Studienbehandlung</li> </ul> |
| FIGARO-DKD  | 10 mg <sup>a</sup> /20 mg <sup>b</sup><br>Finerenon<br>oral einmal<br>täglich<br>+<br>SoC zur<br>Behandlung der<br>CKD sowie des<br>T2DM und ggf.<br>vorhandener<br>Komorbiditäten<br>bzw. Folge-<br>erkrankungen | Placebo<br>oral einmal<br>täglich<br>+<br>SoC zur<br>Behandlung der<br>CKD sowie des<br>T2DM und ggf.<br>vorhandener<br>Komorbiditäten<br>bzw. Folge-<br>erkrankungen | <p><u>Vorbehandlung mit RAAS-Hemmern</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandlung mit einem ACEi oder ARB oder beidem für mindestens 4 Wochen vor der Run-in-Visite</li> <li>2. Behandlung mit entweder einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite (Dosisanpassungsphase<sup>c</sup>)</li> <li>3. Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis<sup>d</sup> für mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite (Erhaltungsphase<sup>e</sup>)</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Finerenon<br>+<br>SoC | Placebo<br>+<br>SoC | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-<br/>Phase etc.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |                     | <u>Dosisanpassungen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aufdosierung bei einer Anfangsdosis von 10 mg Finerenon ab Visite 2, bei einem Serumkaliumwert von <math>\leq 4,8</math> mmol/L und einer Abnahme der eGFR um <math>\leq 30\%</math> gegenüber der letzten Messung</li> <li>Herunterdosierung von bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken; Unterbrechung der Behandlung bei einem Serumkaliumwert von <math>&gt; 5,5</math> mmol/L</li> </ul> <u>Begleitbehandlungen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Anpassung der Behandlungen in Abhängigkeit von Blutdruck, Serumkreatinin oder eGFR; keine Herunterdosierung der SoC nur zum Zweck der leichteren Fortführung der Studienbehandlung</li> </ul> |
| <p>a: Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 25 bis <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>b: Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von <math>\geq 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup></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 3 und 4)

|                          | <b>FIDELIO-DKD</b>                 |                                  | <b>FIGARO-DKD</b>                  |                                  |
|--------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                          | <b>Finerenon + SoC<br/>N=2.622</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=2.620</b> | <b>Finerenon + SoC<br/>N=1.359</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=1.362</b> |
| <b>Alter (Jahre)</b>     |                                    |                                  |                                    |                                  |
| MW (SD)                  | 65,6 (9,0)                         | 65,8 (9,1)                       | 69,2 (7,8)                         | 69,6 (7,9)                       |
| Median (Min; Max)        | 66,0 (32,0; 90,0)                  | 66,0 (30,0; 97,0)                | 69,0 (36,0; 89,0)                  | 70,0 (38,0; 93,0)                |
| <b>Alter, n (%)</b>      |                                    |                                  |                                    |                                  |
| <65 Jahre                | 1.106 (42,2)                       | 1.078 (41,1)                     | 337 (24,8)                         | 336 (24,7)                       |
| ≥65 Jahre                | 1.516 (57,8)                       | 1.542 (58,9)                     | 1.022 (75,2)                       | 1.026 (75,3)                     |
| <b>Geschlecht, n (%)</b> |                                    |                                  |                                    |                                  |
| Männlich                 | 1.800 (68,6)                       | 1.876 (71,6)                     | 917 (67,5)                         | 937 (68,8)                       |
| Weiblich                 | 822 (31,4)                         | 744 (28,4)                       | 442 (32,5)                         | 425 (31,2)                       |
| <b>Abstammung, n (%)</b> |                                    |                                  |                                    |                                  |
| Kaukasisch               | 1.637 (62,4)                       | 1.663 (63,5)                     | 1.013 (74,5)                       | 992 (72,8)                       |
| Schwarz                  | 130 (5,0)                          | 115 (4,4)                        | 43 (3,2)                           | 71 (5,2)                         |
| Asiatisch                | 678 (25,9)                         | 679 (25,9)                       | 251 (18,5)                         | 253 (18,6)                       |
| Andere                   | 168 (6,4)                          | 154 (5,9)                        | 49 (3,6)                           | 42 (3,1)                         |
| Nicht berichtet          | 9 (0,3)                            | 9 (0,3)                          | 3 (0,2)                            | 4 (0,3)                          |
| <b>Region, n (%)</b>     |                                    |                                  |                                    |                                  |
| Nordamerika              | 425 (16,2)                         | 437 (16,7)                       | 267 (19,6)                         | 271 (19,9)                       |
| Lateinamerika            | 274 (10,5)                         | 274 (10,5)                       | 102 (7,5)                          | 101 (7,4)                        |
| Europa                   | 1.078 (41,1)                       | 1.064 (40,6)                     | 640 (47,1)                         | 639 (46,9)                       |
| Asien                    | 751 (28,6)                         | 748 (28,5)                       | 288 (21,2)                         | 292 (21,4)                       |

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

|                                                                      | FIDELIO-DKD                |                          | FIGARO-DKD                 |                          |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
|                                                                      | Finerenon + SoC<br>N=2.622 | Placebo + SoC<br>N=2.620 | Finerenon + SoC<br>N=1.359 | Placebo + SoC<br>N=1.362 |
| Andere                                                               | 94 (3,6)                   | 97 (3,7)                 | 62 (4,6)                   | 59 (4,3)                 |
| <b>Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, n (%)</b>        |                            |                          |                            |                          |
| Vorhanden                                                            | 1.215 (46,3)               | 1.213 (46,3)             | 865 (63,6)                 | 851 (62,5)               |
| Nicht vorhanden                                                      | 1.407 (53,7)               | 1.407 (53,7)             | 494 (36,4)                 | 511 (37,5)               |
| <b>eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b> |                            |                          |                            |                          |
| n                                                                    | 2.620                      | 2.619                    | 1.359                      | 1.361                    |
| MW (SD)                                                              | 42,2 (9,6)                 | 42,3 (9,6)               | 44,9 (9,3)                 | 45,2 (9,2)               |
| Median (Min; Max)                                                    | 42,3 (25,0; 59,9)          | 42,00 (21,6; 69,1)       | 45,7 (25,1; 59,9)          | 46,1 (22,9; 59,9)        |
| <b>eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, n (%)</b>                      |                            |                          |                            |                          |
| <25 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                       | 0                          | 1 (<0,1)                 | 0                          | 1 (<0,1)                 |
| 25 bis <45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                | 1.558 (59,4)               | 1.546 (59,0)             | 639 (47,0)                 | 629 (46,2)               |
| 45 bis <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                | 1.062 (40,5)               | 1.071 (40,9)             | 720 (53,0)                 | 731 (53,7)               |
| ≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                       | 0                          | 1 (<0,1)                 | 0                          | 0                        |
| <b>eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>                  |                            |                          |                            |                          |
| n                                                                    | 2.621                      | 2.619                    | 1.359                      | 1.361                    |
| MW (SD)                                                              | 42,7 (11,2)                | 42,6 (11,2)              | 46,2 (11,4)                | 46,4 (11,2)              |
| Median (Min; Max)                                                    | 41,7 (15,8; 107,2)         | 41,7 (15,8; 99,4)        | 46,0 (17,3; 103,5)         | 46,5 (17,6; 109,5)       |
| <b>eGFR zu Baseline, n (%)</b>                                       |                            |                          |                            |                          |
| <25 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                       | 1 (<0,1)                   | 1 (<0,1)                 | 14 (1,0)                   | 12 (0,9)                 |
| 25 bis <45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                | 1.472 (56,1)               | 1.500 (57,3)             | 618 (45,5)                 | 600 (44,1)               |
| 45 bis <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                | 915 (34,9)                 | 871 (33,2)               | 575 (42,3)                 | 614 (45,1)               |
| ≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                       | 168 (6,4)                  | 179 (6,8)                | 152 (11,2)                 | 135 (9,9)                |

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

|                                             | FIDELIO-DKD                |                          | FIGARO-DKD                 |                          |
|---------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
|                                             | Finerenon + SoC<br>N=2.622 | Placebo + SoC<br>N=2.620 | Finerenon + SoC<br>N=1.359 | Placebo + SoC<br>N=1.362 |
| <b>UACR zu Baseline (mg/g)</b>              |                            |                          |                            |                          |
| n                                           | 2.620                      | 2.619                    | 1.359                      | 1.362                    |
| MW (SD) <sup>a</sup>                        | 797,7 (2,7)                | 814,7 (2,7)              | 99,7 (2,3)                 | 105,0 (2,2)              |
| Median (Min; Max)                           | 840,3 (5,6; 7.692,3)       | 878,1 (7,4; 8.806,2)     | 101,0 (1,8; 3.675,4)       | 107,8 (5,0; 3.501,1)     |
| <b>UACR zu Baseline, n (%)</b>              |                            |                          |                            |                          |
| <30 mg/g                                    | 11 (0,4)                   | 12 (0,5)                 | 87 (6,4)                   | 72 (5,3)                 |
| 30 bis <300 mg/g                            | 331 (12,6)                 | 323 (12,3)               | 1.178 (86,7)               | 1.184 (86,9)             |
| ≥300 mg/g                                   | 2.278 (86,9)               | 2.284 (87,2)             | 94 (6,9)                   | 106 (7,8)                |
| <b>Serumkaliumwert zu Baseline (mmol/L)</b> |                            |                          |                            |                          |
| n                                           | 2.621                      | 2.619                    | 1.359                      | 1.361                    |
| MW (SD)                                     | 4,4 (0,5)                  | 4,4 (0,5)                | 4,4 (0,4)                  | 4,4 (0,4)                |
| Median (Min; Max)                           | 4,4 (2,6; 6,2)             | 4,4 (2,6; 6,9)           | 4,4 (2,8; 6,3)             | 4,4 (3,0; 6,1)           |
| <b>Serumkaliumwert zu Baseline, n (%)</b>   |                            |                          |                            |                          |
| ≤4,5 mmol/L                                 | 1.737 (66,2)               | 1.703 (65,0)             | 924 (68,0)                 | 932 (68,4)               |
| >4,5 mmol/L                                 | 884 (33,7)                 | 916 (35,0)               | 435 (32,0)                 | 429 (31,5)               |
| <b>SBP zu Baseline (mmHg)</b>               |                            |                          |                            |                          |
| n                                           | 2.619                      | 2.618                    | 1.359                      | 1.362                    |
| MW (SD)                                     | 138,1 (14,4)               | 137,9 (14,5)             | 134,4 (14,6)               | 134,5 (14,6)             |
| Median (Min; Max)                           | 138,3 (77,0; 197,0)        | 138,3 (82,3; 195,3)      | 134,0 (90,3; 183,0)        | 135,3 (85,7; 181,7)      |
| <b>SBP zu Baseline, n (%)</b>               |                            |                          |                            |                          |
| <130 mmHg                                   | 724 (27,6)                 | 724 (27,6)               | 494 (36,4)                 | 497 (36,5)               |
| 130 bis <160 mmHg                           | 1.762 (67,2)               | 1.766 (67,4)             | 831 (61,1)                 | 830 (60,9)               |



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

|                                                                                                        | <b>FIDELIO-DKD</b>                 |                                  | <b>FIGARO-DKD</b>                  |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                        | <b>Finerenon + SoC<br/>N=2.622</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=2.620</b> | <b>Finerenon + SoC<br/>N=1.359</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=1.362</b> |
| ≥160 mmHg                                                                                              | 133 (5,1)                          | 128 (4,9)                        | 34 (2,5)                           | 35 (2,6)                         |
| <b>Dauer des Bestehens des T2DM (Jahre)</b>                                                            |                                    |                                  |                                    |                                  |
| n                                                                                                      | 2.616                              | 2.616                            | 1.357                              | 1.362                            |
| MW (SD)                                                                                                | 16,7 (8,8)                         | 16,6 (8,8)                       | 16,1 (9,4)                         | 16,1 (9,2)                       |
| Median (Min; Max)                                                                                      | 16,1 (0,2; 53,2)                   | 16,2 (0,2; 62,1)                 | 15,2 (0,0; 61,3)                   | 15,2 (0,1; 54,1)                 |
| <b>HbA1c zu Baseline (%)</b>                                                                           |                                    |                                  |                                    |                                  |
| n                                                                                                      | 2.615                              | 2.616                            | 1.356                              | 1.359                            |
| MW (SD)                                                                                                | 7,7 (1,3)                          | 7,7 (1,4)                        | 7,6 (1,3)                          | 7,5 (1,2)                        |
| Median (Min; Max)                                                                                      | 7,5 (4,3; 12,5)                    | 7,4 (3,8; 12,9)                  | 7,4 (4,4; 12,0)                    | 7,3 (5,0; 11,8)                  |
| a: Geometrischer MW mit geometrischer SD<br>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 3 und 4)

|                                              | <b>FIDELIO-DKD</b>                 |                                  | <b>FIGARO-DKD</b>                  |                                  |
|----------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                              | <b>Finerenon + SoC<br/>N=2.622</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=2.620</b> | <b>Finerenon + SoC<br/>N=1.359</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=1.362</b> |
| <b>Behandlungsstatus, n (%)</b>              |                                    |                                  |                                    |                                  |
| Behandlung begonnen                          | 2.617 (99,8)                       | 2.610 (99,6)                     | 1.356 (99,8)                       | 1.357 (99,6)                     |
| Behandlung abgebrochen                       | 775 (29,6)                         | 749 (28,6)                       | 455 (33,5)                         | 424 (31,1)                       |
| UE                                           | 293 (11,2)                         | 278 (10,6)                       | 146 (10,7)                         | 128 (9,4)                        |
| Tod                                          | 118 (4,5)                          | 149 (5,7)                        | 103 (7,6)                          | 95 (7,0)                         |
| Einverständnis zurückgezogen                 | 146 (5,6)                          | 156 (6,0)                        | 87 (6,4)                           | 91 (6,7)                         |
| Lost to Follow-up                            | 5 (0,2)                            | 3 (0,1)                          | 0                                  | 2 (0,1)                          |
| Schwangerschaft                              | 0                                  | 1 (<0,1)                         | -                                  | -                                |
| Krankheitsprogression                        | 0                                  | 1 (<0,1)                         | -                                  | -                                |
| Non-Compliance mit der Studienmedikation     | 18 (0,7)                           | 6 (0,2)                          | 6 (0,4)                            | 6 (0,4)                          |
| Entscheidung des Prüfarztes                  | 149 (5,7)                          | 105 (4,0)                        | 74 (5,4)                           | 55 (4,0)                         |
| Technische Probleme                          | 29 (1,1)                           | 29 (1,1)                         | 8 (0,6)                            | 22 (1,6)                         |
| Verschlechterung des Allgemeinzustandes      | 1 (<0,1)                           | 3 (0,1)                          | 0                                  | 1 (<0,1)                         |
| Protokollverletzung                          | 6 (0,2)                            | 13 (0,5)                         | 5 (0,4)                            | 5 (0,4)                          |
| Schließung des Studienzentrums durch Sponsor | 6 (0,2)                            | 2 (<0,1)                         | -                                  | -                                |
| Logistische Gründe                           | -                                  | -                                | 1 (<0,1)                           | 0                                |
| Patientenentscheidung                        | -                                  | -                                | 3 (0,2)                            | 2 (0,1)                          |

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>FIDELIO-DKD</b>                 |                                  | <b>FIGARO-DKD</b>                  |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Finerenon + SoC<br/>N=2.622</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=2.620</b> | <b>Finerenon + SoC<br/>N=1.359</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=1.362</b> |
| Patientenentscheidung im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie                                                                                                                                                                                                                                            | -                                  | -                                | 13 (1,0)                           | 7 (0,5)                          |
| Entscheidung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie                                                                                                                                                                                                                                      | -                                  | -                                | 6 (0,4)                            | 1 (<0,1)                         |
| Logistische Gründe im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie                                                                                                                                                                                                                                               | -                                  | -                                | 1 (<0,1)                           | 4 (0,3)                          |
| Andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4 (0,2)                            | 3 (0,1)                          | 2 (0,1)                            | 5 (0,4)                          |
| Behandlung mit EoS abgeschlossen                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1.847 (70,4)                       | 1.871 (71,4)                     | 904 (66,5)                         | 938 (68,9)                       |
| <b>Studienstatus, n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                    |                                  |                                    |                                  |
| Studie abgebrochen                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9 (0,3)                            | 8 (0,3)                          | 2 (0,1)                            | 7 (0,5)                          |
| Einverständnis zurückgezogen                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4 (0,2)                            | 5 (0,2)                          | 0                                  | 4 (0,3)                          |
| Lost to Follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5 (0,2)                            | 3 (0,1)                          | 2 (0,1)                            | 3 (0,2)                          |
| Studie abgeschlossen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2.613 (99,7)                       | 2.612 (99,7)                     | 1.357 (99,9)                       | 1.355 (99,5)                     |
| 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.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                    |                                  |                                    |                                  |

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 3 und 4)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | FIDELIO-DKD       |                   | FIGARO-DKD       |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Finerenon + SoC   | Placebo + SoC     | Finerenon + SoC  | Placebo + SoC     |
| <b>Behandlungsdauer<sup>a</sup> (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                   |                  |                   |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2.617             | 2.610             | 1.357            | 1.356             |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 26,5 (12,3)       | 26,9 (12,1)       | 34,4 (15,5)      | 35,3 (15,0)       |
| Median (Min; Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 26,1 (0,03; 51,5) | 26,5 (0,1; 51,5)  | 36,3 (0,1; 60,2) | 37,3 (0,03; 60,6) |
| <b>Beobachtungsdauer<sup>b</sup> (Monate)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                   |                  |                   |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2.622             | 2.620             | 1.359            | 1.362             |
| MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 31,6 (9,9)        | 31,5 (10,0)       | 40,6 (11,6)      | 40,7 (11,7)       |
| Median (Min; Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 31,2 (0,03; 51,5) | 31,3 (0,03; 51,5) | 42,8 (0,9; 60,2) | 43,0 (0,4; 60,6)  |
| a: Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung.<br>b: Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zur EoS-Visite oder dem letzten Kontakt, falls keine EoS-Visite stattgefunden hat.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                   |                   |                  |                   |

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 3 und 4)

|                                                            | <b>FIDELIO-DKD</b>                 |                                  | <b>FIGARO-DKD</b>                  |                                  |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                                            | <b>Finerenon + SoC<br/>N=2.622</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=2.620</b> | <b>Finerenon + SoC<br/>N=1.359</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=1.362</b> |
| <b>Antidiabetische Behandlungen, n (%)</b>                 |                                    |                                  |                                    |                                  |
| Insulin und Analoga                                        | 1.710 (65,2)                       | 1.664 (63,5)                     | 738 (54,3)                         | 715 (52,5)                       |
| DDP-4-Inhibitoren                                          | 718 (27,4)                         | 709 (27,1)                       | 377 (27,7)                         | 383 (28,1)                       |
| GLP-1-RA                                                   | 170 (6,5)                          | 186 (7,1)                        | 117 (8,6)                          | 88 (6,5)                         |
| SGLT2-Inhibitoren                                          | 103 (3,9)                          | 117 (4,5)                        | 83 (6,1)                           | 80 (5,9)                         |
| Biguanide                                                  | 1.107 (42,2)                       | 1.071 (40,9)                     | 716 (52,7)                         | 733 (53,8)                       |
| Sulfonylharnstoffe                                         | 599 (22,8)                         | 619 (23,6)                       | 397 (29,2)                         | 357 (26,2)                       |
| Alpha-Glucosidase-Hemmer                                   | 150 (5,7)                          | 152 (5,8)                        | 50 (3,7)                           | 55 (4,0)                         |
| Meglitinide                                                | 158 (6,0)                          | 149 (5,7)                        | 48 (3,5)                           | 54 (4,0)                         |
| Thiazolidinedione                                          | 112 (4,3)                          | 97 (3,7)                         | 61 (4,5)                           | 65 (4,8)                         |
| <b>Nicht-antidiabetische Behandlungen, n (%)</b>           |                                    |                                  |                                    |                                  |
| ARB                                                        | 1.754 (66,9)                       | 1.717 (65,5)                     | 802 (59,0)                         | 816 (59,9)                       |
| ACEi                                                       | 864 (33,0)                         | 900 (34,4)                       | 556 (40,9)                         | 547 (40,2)                       |
| Beta-Blocker                                               | 1.365 (52,1)                       | 1.399 (53,4)                     | 790 (58,1)                         | 765 (56,2)                       |
| Diuretika                                                  | 1.474 (56,2)                       | 1.521 (58,1)                     | 778 (57,2)                         | 779 (57,2)                       |
| Statine                                                    | 1.962 (74,8)                       | 1.956 (74,7)                     | 1.051 (77,3)                       | 1.071 (78,6)                     |
| Kaliumsupplementierende Wirkstoffe                         | 82 (3,1)                           | 78 (3,0)                         | 58 (4,3)                           | 54 (4,0)                         |
| Kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel)           | 69 (2,6)                           | 66 (2,5)                         | 12 (0,9)                           | 11 (0,8)                         |
| 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 3 und 4)

|                                                                       | <b>FIDELIO-DKD</b>                 |                                  | <b>FIGARO-DKD</b>                  |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                       | <b>Finerenon + SoC<br/>N=2.622</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=2.620</b> | <b>Finerenon + SoC<br/>N=1.359</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=1.362</b> |
| <b>Neu begonnene antidiabetische Begleitbehandlungen, n (%)</b>       |                                    |                                  |                                    |                                  |
| Patienten mit mindestens einer neuen Begleitbehandlungen              | 1.669 (63,7)                       | 1.708 (65,2)                     | 884 (65,0)                         | 875 (64,2)                       |
| Insulin und Analoga                                                   | 1.247 (47,6)                       | 1.290 (49,2)                     | 616 (45,3)                         | 585 (43,0)                       |
| DPP-4-Inhibitoren                                                     | 442 (16,9)                         | 450 (17,2)                       | 247 (18,2)                         | 235 (17,3)                       |
| GLP-1-RA                                                              | 239 (9,1)                          | 241 (9,2)                        | 165 (12,1)                         | 171 (12,6)                       |
| SGLT2-Inhibitoren                                                     | 161 (6,1)                          | 189 (7,2)                        | 173 (12,7)                         | 154 (11,3)                       |
| Biguanide                                                             | 460 (17,5)                         | 443 (16,9)                       | 312 (23,0)                         | 306 (22,5)                       |
| Sulfonylharnstoffe                                                    | 272 (10,4)                         | 311 (11,9)                       | 189 (13,9)                         | 176 (12,9)                       |
| Alpha-Glucosidase-Hemmer                                              | 111 (4,2)                          | 106 (4,0)                        | 42 (3,1)                           | 36 (2,6)                         |
| Meglitinide                                                           | 119 (4,5)                          | 138 (5,3)                        | 48 (3,5)                           | 54 (4,0)                         |
| Thiazolidinedione                                                     | 76 (2,9)                           | 77 (2,9)                         | 45 (3,3)                           | 50 (3,7)                         |
| <b>Neu begonnene nicht-antidiabetische Begleitbehandlungen, n (%)</b> |                                    |                                  |                                    |                                  |
| Patienten mit mindestens einer neuen Begleitbehandlungen              | 2.157 (82,3)                       | 2.176 (83,1)                     | 1.103 (81,2)                       | 1.114 (81,8)                     |
| ACEi                                                                  | 396 (15,1)                         | 404 (15,4)                       | 210 (15,5)                         | 225 (16,5)                       |
| ARB                                                                   | 699 (26,7)                         | 771 (29,4)                       | 349 (25,7)                         | 366 (26,9)                       |
| RAAS-Hemmer                                                           | 1.012 (38,6)                       | 1.049 (40,0)                     | 513 (37,7)                         | 547 (40,2)                       |
| Beta-Blocker                                                          | 715 (27,3)                         | 800 (30,5)                       | 395 (29,1)                         | 407 (29,9)                       |
| Diuretika                                                             | 1.145 (43,7)                       | 1.209 (46,1)                     | 538 (39,6)                         | 576 (42,3)                       |
| Schleifendiuretika                                                    | 883 (33,7)                         | 934 (35,6)                       | 374 (27,5)                         | 408 (30,0)                       |

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

|                                                  | <b>FIDELIO-DKD</b>                 |                                  | <b>FIGARO-DKD</b>                  |                                  |
|--------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                                  | <b>Finerenon + SoC<br/>N=2.622</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=2.620</b> | <b>Finerenon + SoC<br/>N=1.359</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=1.362</b> |
| Thiaziddiuretika                                 | 269 (10,3)                         | 296 (11,3)                       | 134 (9,9)                          | 158 (11,6)                       |
| Kaliumsupplementierende Wirkstoffe               | 180 (6,9)                          | 233 (8,9)                        | 98 (7,2)                           | 123 (9,0)                        |
| Kaliumsenkende Wirkstoffe (einschl. Bindemittel) | 293 (11,2)                         | 181 (6,9)                        | 98 (7,2)                           | 56 (4,1)                         |
| Alpha-Blocker                                    | 751 (28,6)                         | 821 (31,3)                       | 363 (26,7)                         | 379 (27,8)                       |
| Kalziumkanalblocker                              | 939 (35,8)                         | 1.110 (42,4)                     | 392 (28,8)                         | 445 (32,7)                       |
| Zentral wirkende Antihypertensiva                | 186 (7,1)                          | 240 (9,2)                        | 73 (5,4)                           | 82 (6,0)                         |
| Starke CYP3A4-Inhibitoren                        | 151 (5,8)                          | 138 (5,3)                        | 80 (5,9)                           | 70 (5,1)                         |
| Moderate CYP3A4-Inhibitoren                      | 335 (12,8)                         | 346 (13,2)                       | 216 (15,9)                         | 192 (14,1)                       |
| Schwache CYP3A4-Inhibitoren                      | 1.069 (40,8)                       | 1.129 (43,1)                     | 509 (37,5)                         | 534 (39,2)                       |
| Nicht klassifizierte CYP3A4-Inhibitoren          | 117 (4,5)                          | 130 (5,0)                        | 74 (5,4)                           | 65 (4,8)                         |
| Starke CYP3A4-Induktoren                         | 32 (1,2)                           | 31 (1,2)                         | 19 (1,4)                           | 20 (1,5)                         |
| Moderate CYP3A4-Induktoren                       | 163 (6,2)                          | 196 (7,5)                        | 103 (7,6)                          | 108 (7,9)                        |
| Schwache CYP3A4-Induktoren                       | 183 (7,0)                          | 198 (7,6)                        | 111 (8,2)                          | 114 (8,4)                        |
| Nicht klassifizierte CYP3A4-Induktoren           | 124 (4,7)                          | 115 (4,4)                        | 66 (4,9)                           | 52 (3,8)                         |
| Orale Antikoagulanzen                            | 201 (7,7)                          | 209 (8,0)                        | 163 (12,0)                         | 161 (11,8)                       |

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>FIDELIO-DKD</b>                 |                                  | <b>FIGARO-DKD</b>                  |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Finerenon + SoC<br/>N=2.622</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=2.620</b> | <b>Finerenon + SoC<br/>N=1.359</b> | <b>Placebo + SoC<br/>N=1.362</b> |
| Acetylsalicylsäure und deren Salze                                                                                                                                                                                                                                                                      | 413 (15,8)                         | 443 (16,9)                       | 225 (16,6)                         | 243 (17,8)                       |
| Statine                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 775 (29,6)                         | 797 (30,4)                       | 393 (28,9)                         | 413 (30,3)                       |
| Erythropoetinstimulierende Wirkstoffe                                                                                                                                                                                                                                                                   | 175 (6,7)                          | 203 (7,7)                        | 30 (2,2)                           | 22 (1,6)                         |
| NSAIDS (ohne Acetylsalicylsäure)                                                                                                                                                                                                                                                                        | 676 (25,8)                         | 701 (26,8)                       | 439 (32,3)                         | 407 (29,9)                       |
| Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Blocker                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6 (0,2)                            | 11 (0,4)                         | 2 (0,1)                            | 1 (<0,1)                         |
| Kaliumsparende Diuretika                                                                                                                                                                                                                                                                                | 125 (4,8)                          | 155 (5,9)                        | 77 (5,7)                           | 81 (5,9)                         |
| Thrombozytenaggregationshemmer (außer Heparin)                                                                                                                                                                                                                                                          | 623 (23,8)                         | 637 (24,3)                       | 345 (25,4)                         | 339 (24,9)                       |
| Trimethoprim und Derivate                                                                                                                                                                                                                                                                               | 69 (2,6)                           | 78 (3,0)                         | 57 (4,2)                           | 45 (3,3)                         |
| <p>In die Auswertung gehen auch Therapieumstellungen ein.</p> <p>Manche Arzneimittel können in mehrere Kategorien eingruppiert werden, sodass ggf. für einen Patienten dasselbe Arzneimittel in mehreren Kategorien gezählt wird.</p> <p>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 (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 m<sup>2</sup> vs. 45 bis  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) und UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis  $<300$  mg/g [hohe Albuminurie] vs.  $\geq 300$  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  $\geq 30$  bis  $< 300$  mg/g) in Kombination mit einer eGFR von  $\geq 25$  bis  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sowie einer diabetischen Retinopathie in der Vorgeschichte oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von  $\geq 300$  mg/g) in Kombination mit einer eGFR von  $\geq 25$  bis  $< 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 Herzinsuffizienz 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 m<sup>2</sup> 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  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 (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 m<sup>2</sup> vs. 45 bis  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis  $<300$  mg/g [hohe Albuminurie] vs.  $\geq 300$  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  $\geq 30$  bis  $<300$  mg/g) in Kombination mit einer eGFR von  $\geq 25$  bis  $\leq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von  $\geq 300$  mg/g) in

Kombination mit einer eGFR von  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 HFrEF 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 m<sup>2</sup> 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  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 321). Da sich das vorliegende Modul 4A auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erstzulassung umfasste Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bezieht, wird im Weiteren die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, betrachtet.

Insgesamt wurden 5.294 Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 in die Studie randomisiert; 2.649 Patienten wurden dem Interventionsarm und 2.645 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt. Aufgrund kritischer GCP-Verstöße wurden 27 Patienten aus dem Interventionsarm und 25 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 3 und 4 besteht damit aus allen randomisierten Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ohne kritische GCP-Verstöße und umfasst 2.622 Patienten im Interventionsarm und 2.620 Patienten im Kontrollarm.

Die beiden Behandlungsarme sind bezüglich aller demografischen Merkmale vergleichbar. Die Patienten beider Studienarme waren im Median 66,0 Jahre alt. Im Alter von  $\geq 65$  Jahren waren 57,8% der Patienten im Interventionsarm und 58,9% der Patienten im Kontrollarm. Der überwiegende Anteil der Patienten beider Studienarme ist männlich (Intervention vs. Kontrolle: 68,6% vs. 71,6%). Die Mehrheit der Patienten ist kaukasischer Abstammung (62,4% vs. 63,5%). Der Großteil der Patienten wurde in Europa in die Studie eingeschlossen (41,1% vs. 40,6%). Es wurden außerdem Patienten in Asien (28,6% vs. 28,5%), Nordamerika (16,2% vs. 16,7%), Lateinamerika (je 10,5%) und anderen Regionen (3,6% vs. 3,7%) eingeschlossen.

Auch bezüglich der prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung zu Baseline hatten je 46,3% der Patienten beider Studienarmen. Die mediane eGFR zum Zeitpunkt des Screenings betrug im Interventionsarm  $42,2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  und im Kontrollarm  $42,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Zum Zeitpunkt des Screenings wiesen 59,4% der Patienten im Interventionsarm und 59,0% der Patienten im Kontrollarm eine eGFR von 25 bis  $<45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  auf. Eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 45 bis  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  hatten 40,5% der Patienten im Interventionsarm und 40,9% der Patienten im Kontrollarm. Zu Baseline betrug die mediane eGFR in beiden Studienarmen  $41,7 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Der Großteil der Patienten beider Behandlungsarme wies zu Baseline eine eGFR von 25 bis  $<45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  auf (56,1% vs. 57,3%). Eine eGFR zu Baseline von 45 bis  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  hatten 34,9% der Patienten im Interventionsarm und 33,2% der Patienten im Kontrollarm. Eine eGFR zu Baseline von  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  hatten 6,4% der Patienten im Interventionsarm und 6,8% der Patienten im Kontrollarm. Je ein Patient der beiden Behandlungsarme hatte eine eGFR von  $<25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  zu Baseline<sup>17</sup>. Zu Baseline betrug die mediane UACR der Patienten im Interventionsarm  $840,3 \text{ mg/g}$  und  $878,1 \text{ mg/g}$  bei den Patienten im Kontrollarm. Die überwiegende Mehrheit der Patienten beider Behandlungsarme wies zu Baseline eine UACR von  $\geq 300 \text{ mg/g}$  auf (86,9% vs. 87,2%). Die UACR zu Baseline lag bei 12,6% der Patienten im Interventionsarm und bei 12,3% der Patienten im Kontrollarm zwischen 30 und  $<300 \text{ mg/g}$ . Nur wenige Patienten hatten zu Baseline eine UACR von  $<30 \text{ mg/g}$  (0,4% vs. 0,5%). Der mediane Serumkaliumwert zu Baseline betrug in beiden Studienarmen  $4,4 \text{ mmol/L}$ . In beiden Studienarmen wiesen etwa zwei Drittel der Patienten einen Serumkaliumwert zu Baseline von  $\leq 4,5 \text{ mmol/L}$  auf (66,2% vs. 65,0%). Der mediane SBP zu Baseline betrug in beiden Studienarmen  $138,3 \text{ mmHg}$ . Der Großteil der Patienten hatte einen SBP zu Baseline von 130 bis  $<160 \text{ mmHg}$  (67,2% vs. 67,4). Einen SBP zu Baseline von  $<130 \text{ mmHg}$  hatten je 27,6% der Patienten beider Behandlungsarme. Nur wenige Patienten hatten zu Baseline einen SBP von

---

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

$\geq 160$  mmHg (5,1% vs. 4,9%). Die mediane Dauer des Bestehens des T2DM zu Baseline betrug im Interventionsarm 16,1 Jahre und im Kontrollarm 16,2 Jahre. Zu Baseline wiesen die Patienten im Interventionsarm einen medianen HbA1c von 7,5% und 7,4% im Kontrollarm auf.

Von allen randomisierten Patienten haben 2.617 Patienten des Interventionsarms und 2.610 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 775 Patienten des Interventionsarms und 749 Patienten des Kontrollarms; häufigste Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch waren UE (11,2% vs. 10,6%), Tod (4,5% vs. 5,7%), Einverständnis zurückgezogen (5,6% vs. 6,0%) und Entscheidung des Prüfarztes (5,7% vs. 4,0%). Die Studie vorzeitig abgebrochen haben neun Patienten des Interventionsarms und acht Patienten des Kontrollarms; Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren Einverständnis zurückgezogen (4 Patienten vs. 5 Patienten) oder Lost to Follow-up (5 Patienten vs. 3 Patienten).

### **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 322). Da sich das vorliegende Modul 4A auf die Nutzenbewertung von Finerenon bei der durch die Erstzulassung umfasste Gruppe der erwachsenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM bezieht, wird im Weiteren die Teilpopulation der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4, definiert über eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, betrachtet.

Insgesamt wurden 2.758 Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 in die Studie randomisiert; 1.377 Patienten wurden dem Interventionsarm und 1.381 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt. Aufgrund kritischer GCP-Verstöße wurden 18 Patienten aus dem Interventionsarm und 19 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 3 und 4 besteht damit aus allen randomisierten Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ohne kritische GCP-Verstöße und umfasst 1.359 Patienten im Interventionsarm und 1.362 Patienten im Kontrollarm.

Die beiden Behandlungsarme sind bezüglich aller demografischen Merkmale vergleichbar. Das mediane Alter betrug 69,0 Jahre im Interventionsarm und 70,0 Jahre im Kontrollarm. Im Alter von  $\geq 65$  Jahren waren 75,2% der Patienten im Interventionsarm und 75,3% der Patienten im Kontrollarm. Der überwiegende Anteil der Patienten beider Studienarme ist männlich (Intervention vs. Kontrolle: 67,5% vs. 68,8%). Die Mehrheit der Patienten ist kaukasischer Abstammung (74,5% vs. 72,8%). Der Großteil der Patienten wurde in Europa in die Studie eingeschlossen (47,1% vs. 46,9%). Es wurden außerdem Patienten in Asien (21,2% vs. 21,4%),

Nordamerika (19,6% vs. 19,9%), Lateinamerika (7,5% vs. 7,4%) und anderen Regionen (4,6% vs. 4,3%) eingeschlossen.

Auch bezüglich der prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung zu Baseline hatten 63,6% der Patienten im Interventionsarm und 62,5% der Patienten im Kontrollarm. Die mediane eGFR zum Zeitpunkt des Screenings betrug im Interventionsarm 44,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und im Kontrollarm 45,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Zum Zeitpunkt des Screenings wiesen 47,5% der Patienten im Interventionsarm und 46,2% der Patienten im Kontrollarm eine eGFR von 25 bis <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Eine eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 45 bis <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> hatten 53,0% der Patienten im Interventionsarm und 53,7% der Patienten im Kontrollarm. Zu Baseline betrug die mediane eGFR 46,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> im Interventionsarm und 46,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> im Kontrollarm. Eine eGFR zu Baseline von 25 bis <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> hatten 45,5% der Patienten im Interventionsarm und 44,1% der Patienten im Kontrollarm. Eine eGFR zu Baseline von 45 bis <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> hatten 42,3% der Patienten im Interventionsarm und 45,1% der Patienten im Kontrollarm. Eine eGFR zu Baseline von ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> wiesen 11,2% der Patienten im Interventionsarm und 9,9% der Patienten im Kontrollarm auf. Nur wenige Patienten hatten eine eGFR von <25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> zu Baseline (1,0% vs. 0,9%)<sup>17</sup>. Zu Baseline betrug die mediane UACR der Patienten im Interventionsarm 101,0 mg/g und 107,8 mg/g bei den Patienten im Kontrollarm. Der Großteil der Patienten beider Studienarme wies zu Baseline eine UACR von 30 bis <300 mg/g (86,7% vs. 86,9%). Eine UACR zu Baseline von ≥300 mg/g hatten bei 6,9% der Patienten im Interventionsarm und bei 7,8% der Patienten im Kontrollarm. Im Interventionsarm wiesen 6,4% der Patienten und im Kontrollarm 5,3% der Patienten eine UACR zu Baseline von <30 mg/g auf. Der mediane Serumkaliumwert zu Baseline betrug in beiden Studienarmen 4,4 mmol/L. Die Mehrheit der Patienten beider Arme wies einen Serumkaliumwert zu Baseline von ≤4,5 mmol/L auf (68,0% vs. 68,4%). Der mediane SBP zu Baseline betrug 134,0 mmHg im Interventionsarm und 135,3 mmHg im Kontrollarm. Der Großteil der Patienten hatte einen SBP zu Baseline von 130 bis <160 mmHg (61,1% vs. 60,9%). Einen SBP zu Baseline von <130 mmHg wiesen 36,4% der Patienten im Interventionsarm und 36,5% der Patienten im Kontrollarm auf. Nur wenige Patienten hatten zu Baseline einen SBP von ≥160 mmHg (2,5% vs. 2,6%). Die mediane Dauer des Bestehens des T2DM zu Baseline betrug in beiden Behandlungsarmen 15,2 Jahre. Zu Baseline wiesen die Patienten im Interventionsarm einen medianen HbA1c von 7,4% und 7,3% im Kontrollarm auf.

Von allen randomisierten Patienten haben 1.356 Patienten des Interventionsarms und 1.357 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 455 Patienten des Interventionsarms und 424 Patienten des Kontrollarms; häufigste Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch waren UE (10,7% vs. 9,4%), Tod (7,6% vs. 7,0%), Einverständnis zurückgezogen (6,4% vs. 6,7%) und Entscheidung des Prüfarztes (5,4% vs. 4,0%). Die Studie vorzeitig abgebrochen haben zwei Patienten des Interventionsarms und sieben Patienten des

Kontrollarms; Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren Einverständnis zurückgezogen (kein Patient vs. 4 Patienten) oder Lost to Follow-up (2 Patienten vs. 3 Patienten).

### Behandlungs- und Beobachtungsdauer

#### Studie *FIDELIO-DKD*

Die beiden Studienarme waren bezüglich Behandlungs- wie auch Beobachtungsdauer vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm betrug 26,1 Monate im Interventionsarm und 26,5 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer der Patienten im Interventionsarm betrug 31,2 Monate. Die Patienten des Kontrollarms wurden im Median 31,3 Monate beobachtet.

#### Studie *FIGARO-DKD*

Die beiden Studienarme waren bezüglich Behandlungs- wie auch Beobachtungsdauer vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm betrug 36,3 Monate im Interventionsarm und 37,3 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer der Patienten im Interventionsarm betrug 42,8 Monate. Die Patienten des Kontrollarms wurden im Median 43,0 Monate beobachtet.

### 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 3A 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)<br>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)<br>SBP von ≤130 mmHg und DBP von ≤80 mmHg (KDIGO 2012b, 2013a) |
| Anämie       | Hämoglobin von <13 g/dl bei Männern und<br>Hämoglobin von <12 g/dl bei Frauen (KDIGO 2012a)                                                                           |



| Komorbidität                                               | Zielwerte gemäß Leitlinienempfehlungen                              |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 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 3 und 4 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 über 60% aller Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 über 80% aller Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 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, einer 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 3 und 4 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 66,0 Jahre (FIDELIO-DKD) bzw. 70,0 Jahre (FIGARO-DKD). Das Durchschnittsalter von Patienten mit CKD (Stadium 3 und 4) in Verbindung mit T2DM in Deutschland liegt gemäß einer für das vorliegende Dossier durchgeführten Sekundärdatenanalyse von Krankenkassendaten (siehe Modul 3A) bei rund 77 Jahren (Bayer Vital GmbH 2020). Die Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind demgegenüber nur geringfügig jünger. Etwa zwei Drittel der in die Studien eingeschlossenen Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 3A). 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Gesamtmortalität | Renal bedingte Morbidität <sup>a</sup> | Kardiovaskulär bedingte Morbidität <sup>b</sup> | 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                      |
| <p>a: Die renal bedingte Morbidität wird anhand des kombinierten Nierenendpunkt sowie des Endpunkts Beginn von Nierenversagen untersucht.</p> <p>b: Die kardiovaskulär bedingte Morbidität wird anhand des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts sowie der Endpunkte schwere HF-bedingte Ereignisse, Myokardinfarkt und Schlaganfall untersucht.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                  |                                        |                                                 |                        |           |          |                         |

#### 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  $\geq 3$ ) 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. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                    | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| FIGARO-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<sup>a</sup>. 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"> <li>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> </ul> |
| <p>a: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4A relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor UACR 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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.*

---

<sup>18</sup> 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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |            |                                                | Placebo + SoC |            |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Gesamtmortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 202 (7,7)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 230 (8,8)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,87 [0,72; 1,05];<br>0,1571            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 167 (12,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 159 (11,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,05 [0,85; 1,31];<br>0,6480            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |

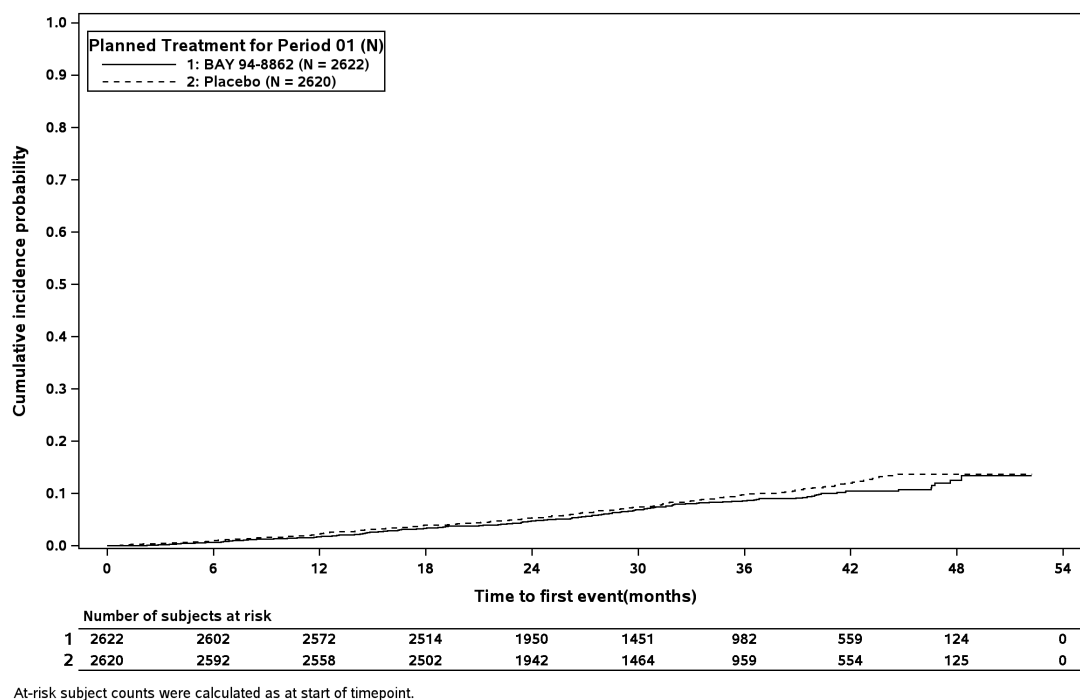


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

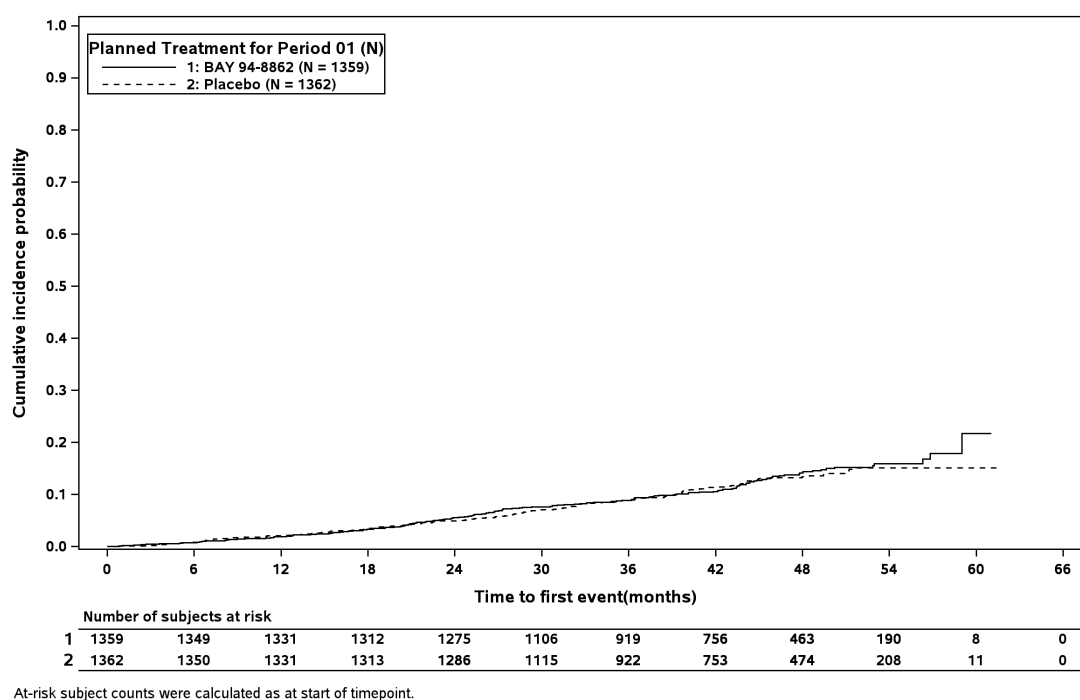


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Finerenon + SoC |            |                                                | Placebo + SoC |            |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N               | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</b>                                                                                                                                                                                     |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2.622           | 202 (7,7)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 230 (8,8)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,87 [0,72; 1,05];<br>0,1585            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1.359           | 167 (12,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 159 (11,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,06 [0,85; 1,32];<br>0,6088            |
| <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>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |

**Studie FIDELIO-DKD**

Insgesamt verstarben 7,7% der Patienten im Interventionsarm und 8,8% der Patienten im Kontrollarm. Die mediane Überlebensdauer wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,87 [0,72; 1,05];  $p=0,1571$ ). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis.

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt verstarben 12,3% der Patienten im Interventionsarm und 11,7% der Patienten im Kontrollarm. Die mediane Überlebensdauer wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,05 [0,85; 1,31];  $p=0,6480$ ). 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

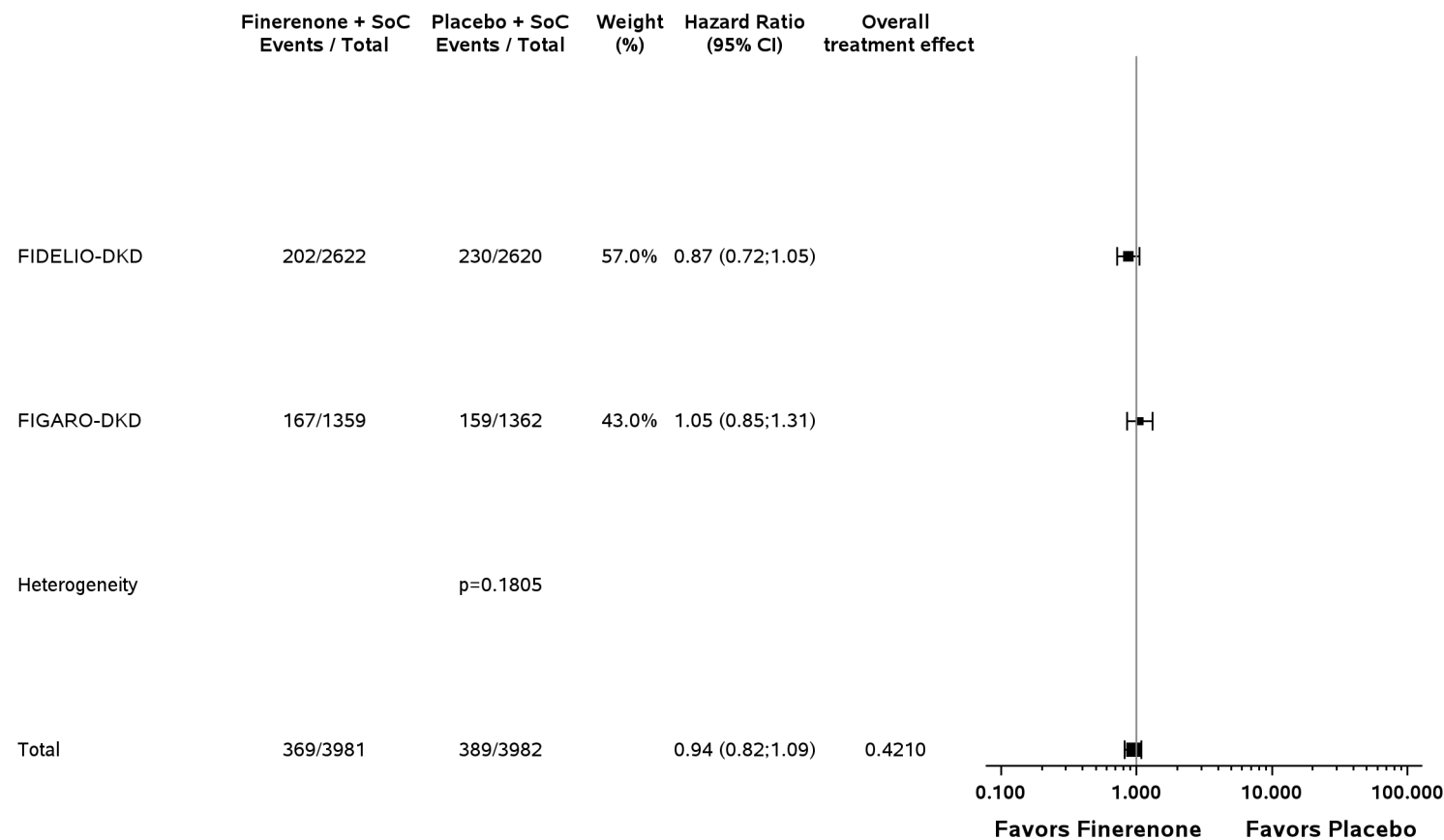
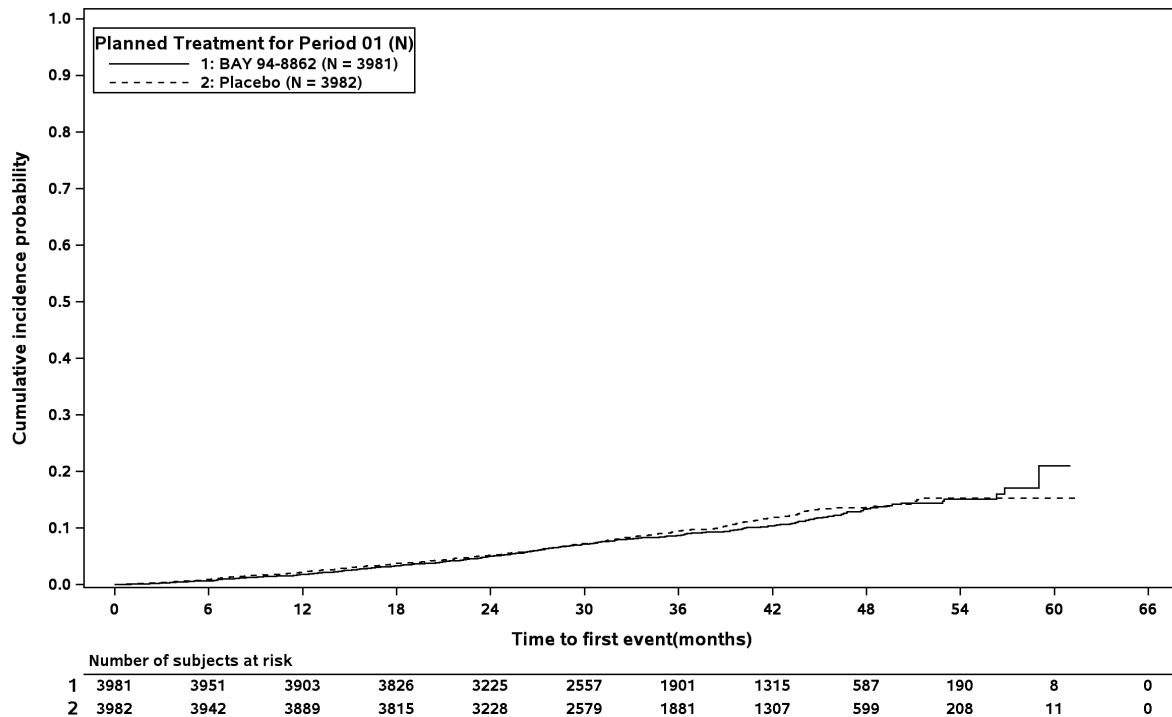


Abbildung 4: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

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 ( $p=0,1805$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,09];  $p=0,4210$ ). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-H).

### 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"> <li>• Beginn von Nierenversagen<sup>a</sup></li> <li>• Anhaltende Abnahme der eGFR um <math>\geq 57\%</math> gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR über mindestens 4 Wochen andauern muss</li> <li>• Renal bedingter Tod</li> </ul> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet<sup>b</sup>.</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<sup>c</sup> 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. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Einzelkomponenten</li> <li>• Auswertung des kombinierten Nierenendpunkts unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline<sup>d</sup></li> <li>• Auswertung des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5, operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur bestätigten Abnahme der eGFR um <math>\geq 25\%</math> auf <math>&lt;30 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> oder auf <math>&lt;15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste</li> </ul> |
| 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"> <li>• Beginn von Nierenversagen<sup>a</sup></li> <li>• Anhaltende Abnahme der eGFR um <math>\geq 57\%</math> gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR über mindestens 4 Wochen andauern muss</li> <li>• Renal bedingter Tod</li> </ul> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet<sup>b</sup>.</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<sup>c</sup> 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<sup>c</sup>. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Einzelkomponenten</li> <li>• Auswertung des kombinierten Nierenendpunkts unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline</li> <li>• Auswertung des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5, operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur bestätigten Abnahme der eGFR um <math>\geq 25\%</math> auf <math>&lt;30 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> oder auf <math>&lt;15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste</li> </ul> <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: Primärer Endpunkt der Studie FIDELIO-DKD</p> <p>e: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4A relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor UACR 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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.

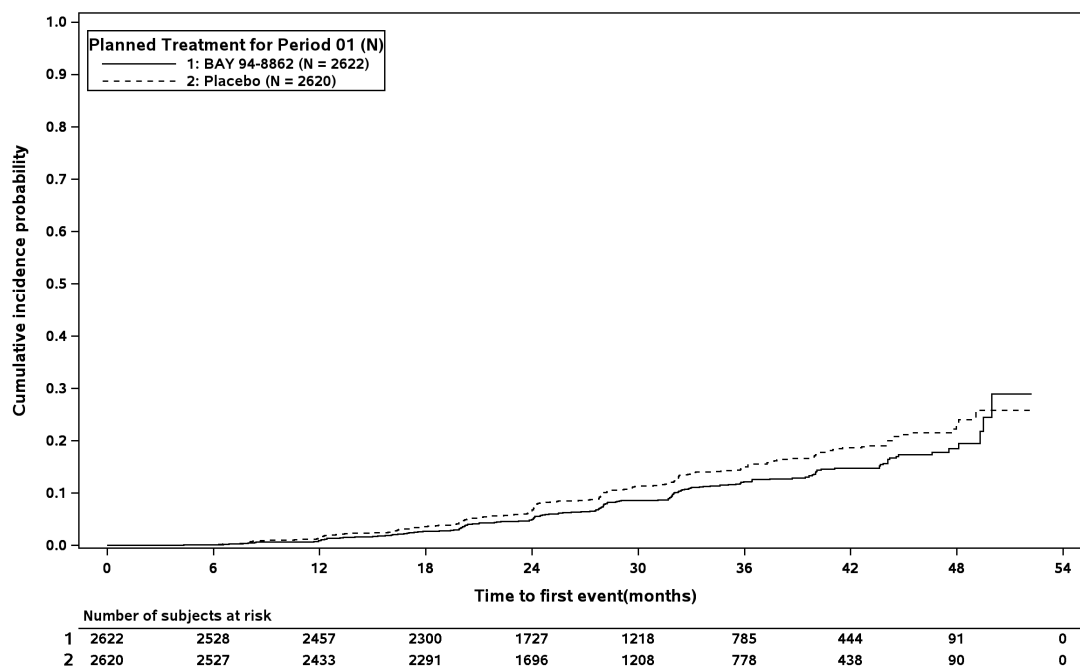
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den kombinierten Nierenendpunkt jeweils als niedrig bewertet.

*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 3 und 4)

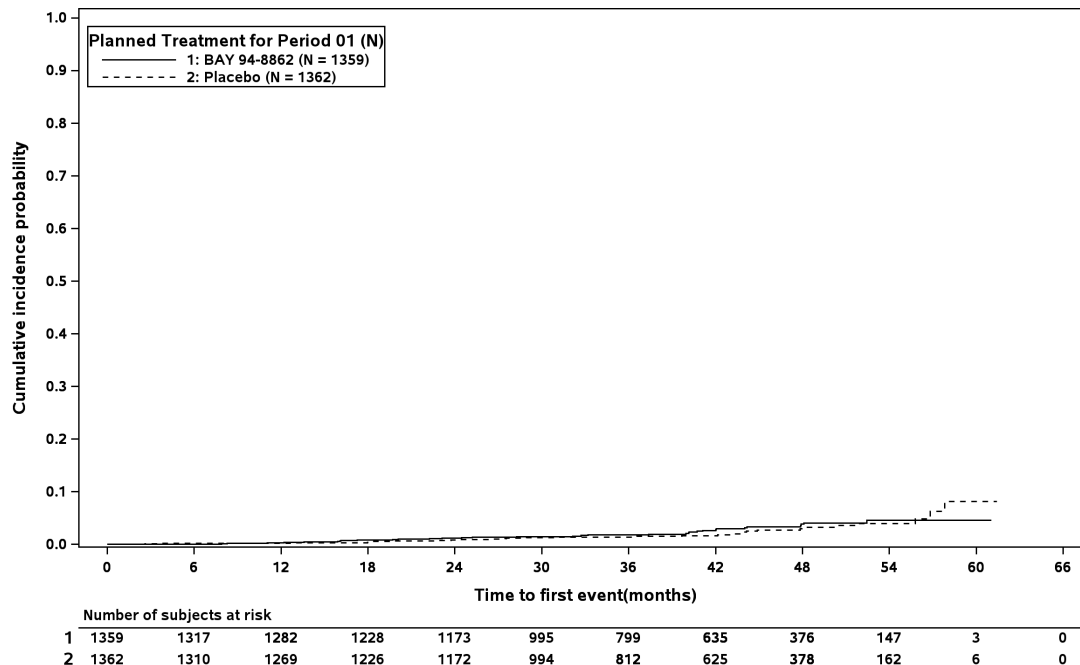
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Finerenon + SoC |           |                                                | Placebo + SoC |            |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N               | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Kombinierter Nierenendpunkt<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |           |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2.622           | 245 (9,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 310 (11,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,78 [0,66; 0,92];<br>0,0037            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1.359           | 35 (2,6)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 31 (2,3)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,15 [0,71; 1,87];<br>0,5689            |
| <b>Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um <math>\geq 57\%</math> gegenüber Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |           |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2.622           | 161 (6,1) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 229 (8,7)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,70 [0,57; 0,85];<br>0,0004            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1.359           | 21 (1,5)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 19 (1,4)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,11 [0,59; 2,07];<br>0,7463            |
| <b>Einzelkomponente renal bedingter Tod<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |           |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2.622           | 2 (<0,1)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 2 (<0,1)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,02 [0,14; 7,24];<br>0,9851            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1.359           | 0         | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 1 (<0,1)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,00 [0,00; NB];<br>0,2963              |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>c: Die Einzelkomponente Beginn von Nierenversagen ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 als eigenständiger Endpunkt dargestellt.</p> <p>d: Für die Einzelkomponente renal bedingter Tod werden aufgrund der geringen Ereigniszahlen keine Kaplan-Meier Kurven dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |           |                                                |               |            |                                                |                                         |



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 3 und 4)

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 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

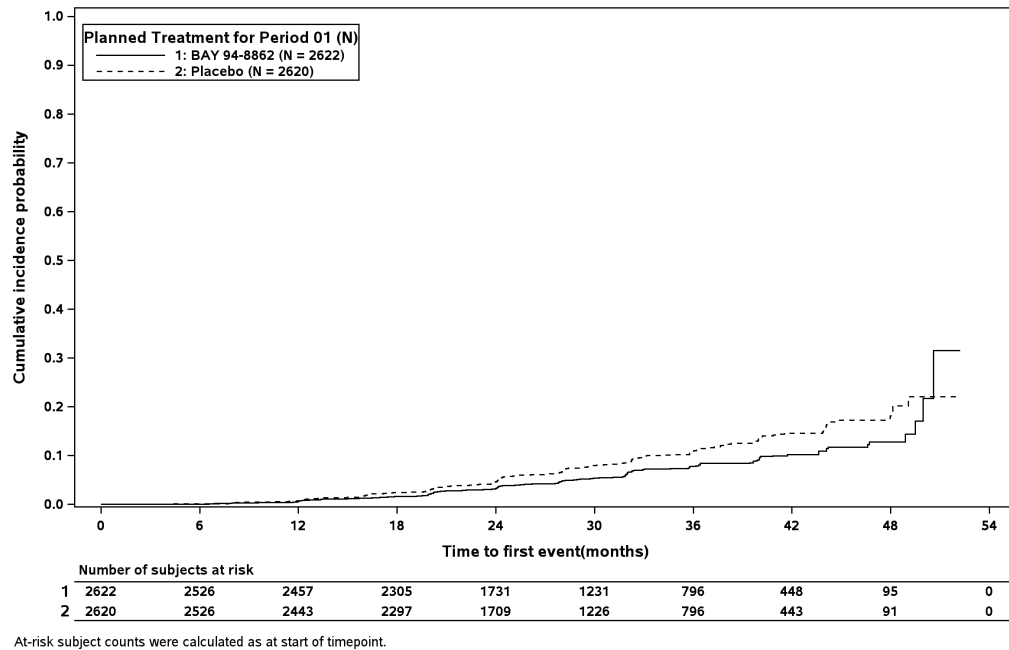


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 57\%$  gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

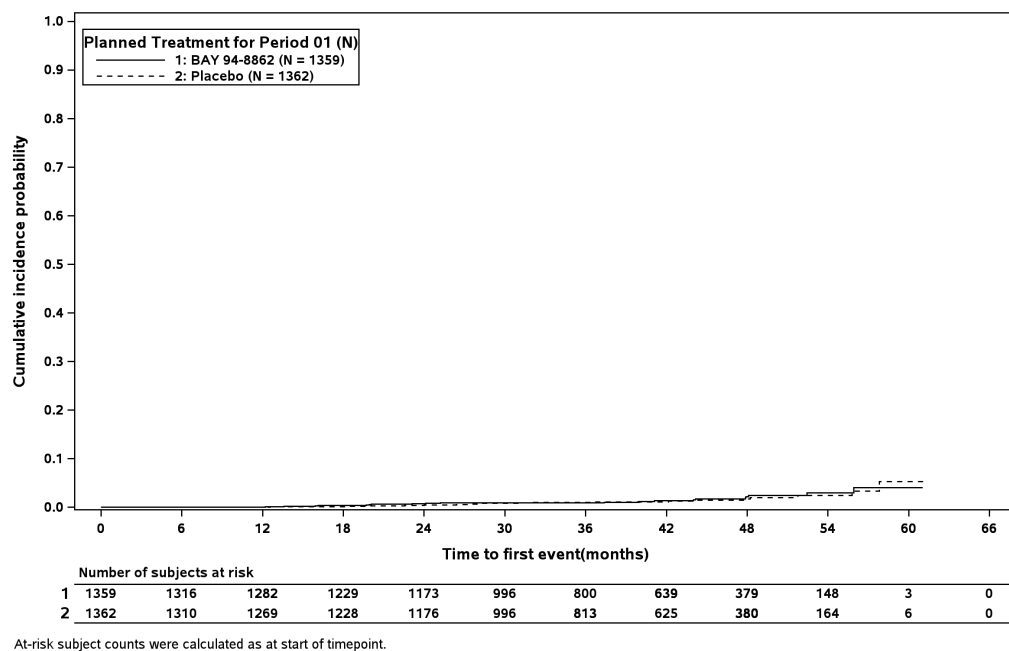


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 57\%$  gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Finerenon + SoC |           |                                                | Placebo + SoC |            |                                                | Intervention vs. Kontrolle   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N               | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |           |                                                |               |            |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 245 (9,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 310 (11,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,78 [0,66; 0,93];<br>0,0041 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 35 (2,6)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 31 (2,3)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,14 [0,70; 1,85];<br>0,5973 |
| <b>Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |           |                                                |               |            |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 140 (5,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 214 (8,2)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,66 [0,53; 0,81];<br>0,0001 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 29 (2,1)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 22 (1,6)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,37 [0,79; 2,39];<br>0,2654 |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |            |                                                | Placebo + SoC |            |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 470 (17,9) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 564 (21,5) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,82 [0,72; 0,92];<br>0,0010            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 133 (9,8)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 114 (8,4)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,18 [0,92; 1,51];<br>0,2002            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |

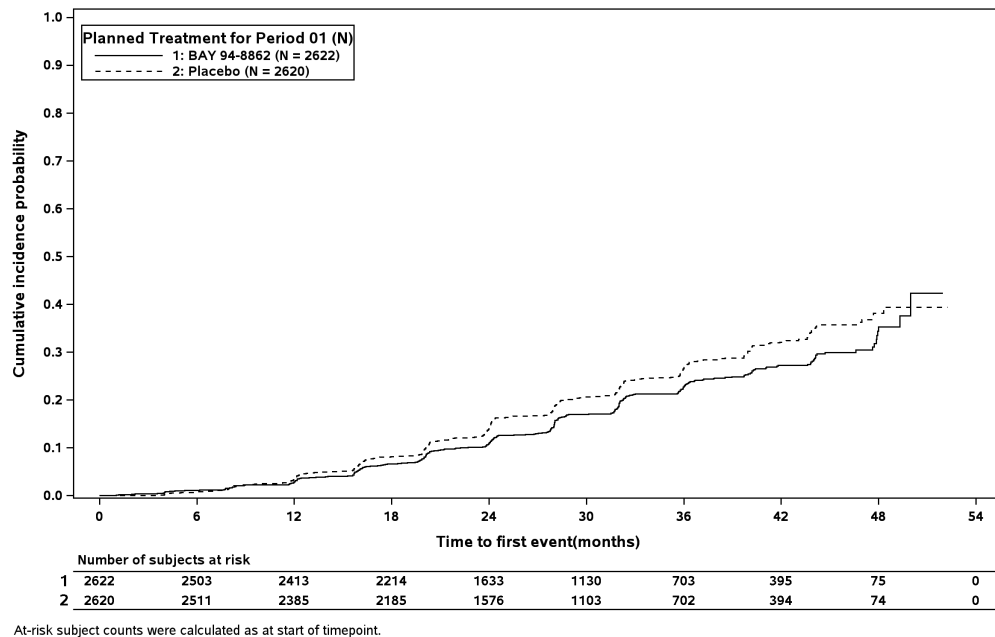


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 40\%$  gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

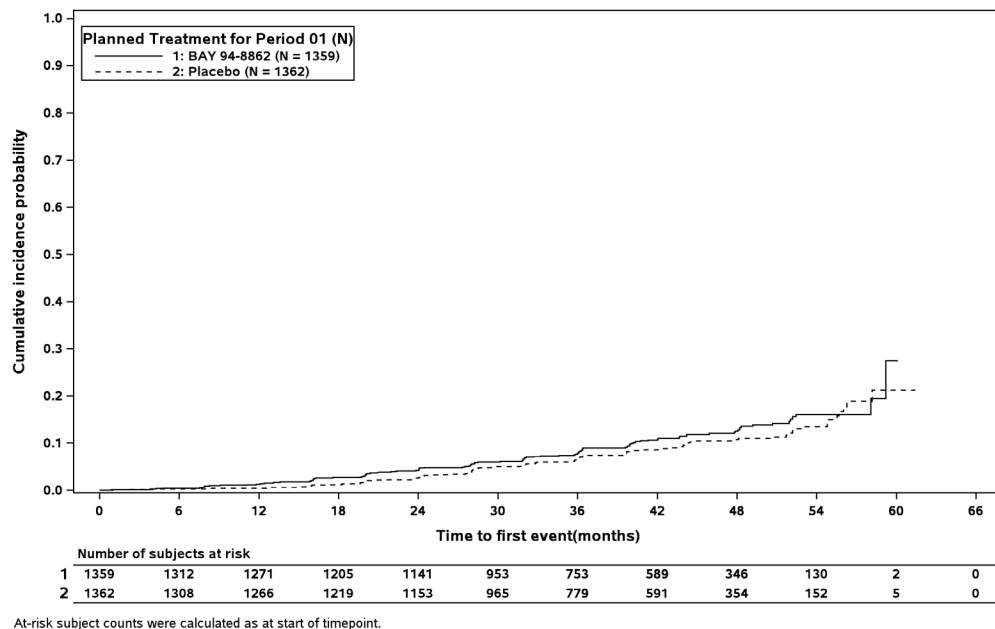


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für kombinierter Nierenendpunkt unter Berücksichtigung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 40\%$  gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

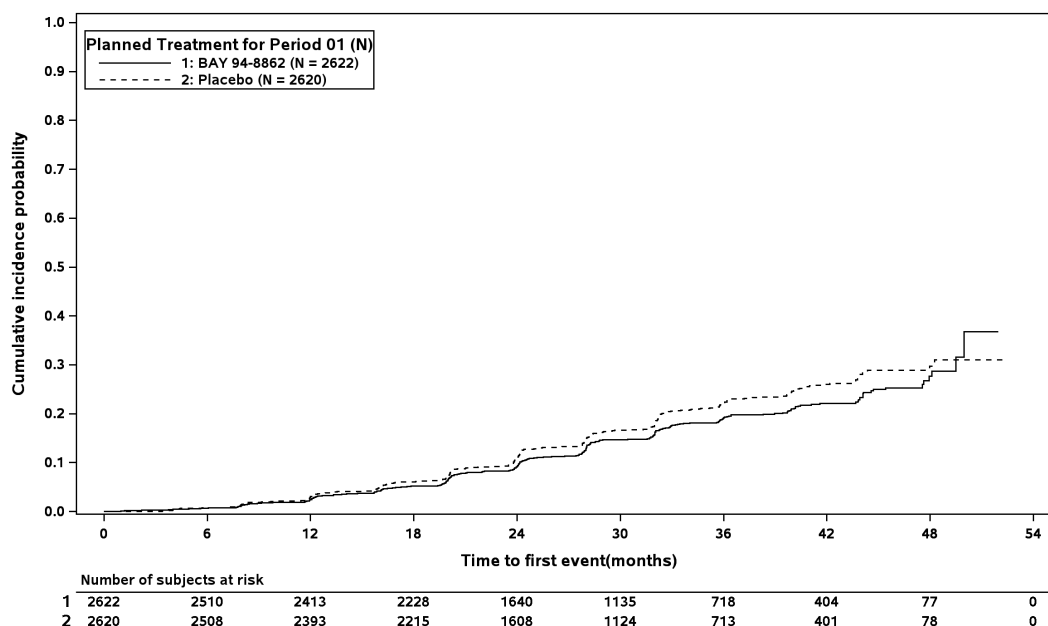
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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 3 und 4)

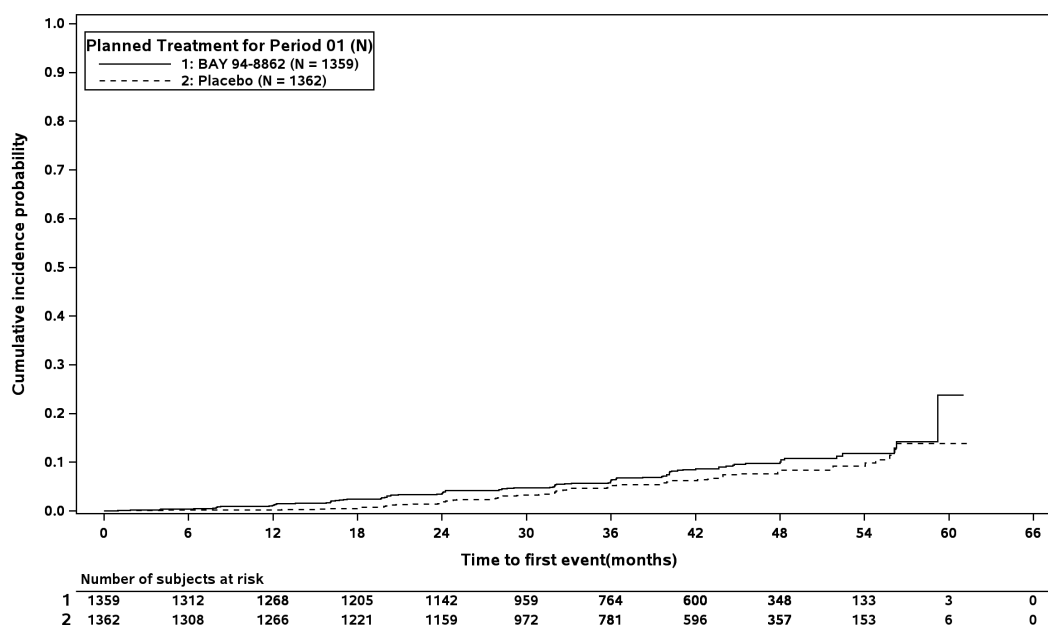
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |            |                                                | Placebo + SoC |            |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 386 (14,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 445 (17,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,86 [0,75; 0,98];<br>0,0244            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 104 (7,7)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 81 (5,9)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,30 [0,97; 1,75];<br>0,0744            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</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 FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

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 FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

**Studie FIDELIO-DKD**

Insgesamt trat bei 9,3% der Patienten im Interventionsarm und 11,8% 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 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,78 [0,66; 0,92];  $p=0,0037$ ). 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]: 0,82 [0,72; 0,92];  $p=0,0010$ ) und des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (HR [95%-KI]: 0,86 [0,75; 0,98];  $p=0,0244$ ) zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC.

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt trat bei 2,6% der Patienten im Interventionsarm und 2,3% 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]: 1,15 [0,71; 1,87];  $p=0,5689$ ). 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]: 1,18 [0,92; 1,51];  $p=0,2002$ ) und des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (HR [95%-KI]: 1,30 [0,97; 1,75];  $p=0,0744$ ) zeigen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

*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<sup>19</sup>. Für die meta-analytische Zusammenfassung wurde das herangezogene Modell um die Kovariate Studie erweitert.

---

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

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

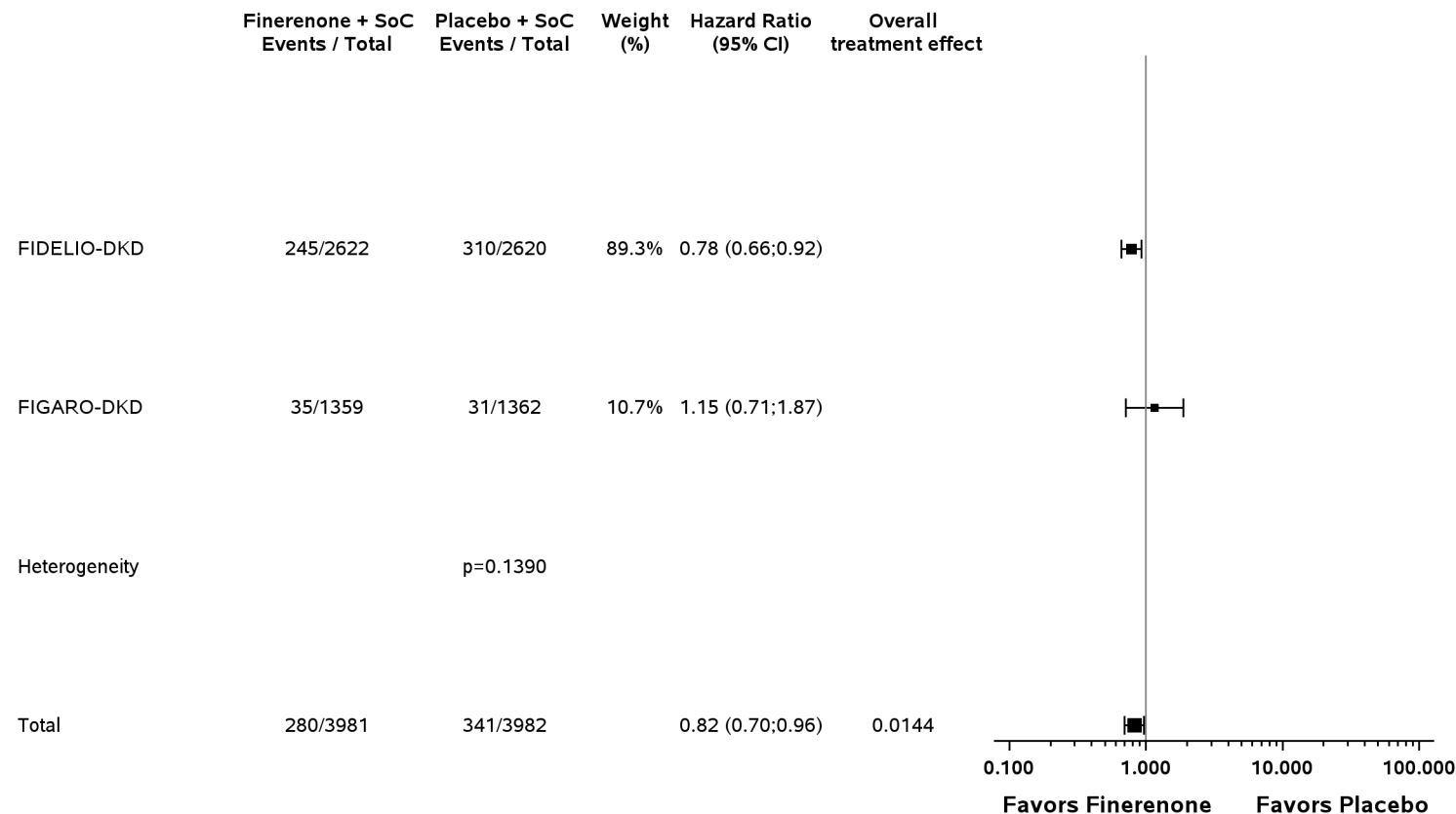


Abbildung 14: IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

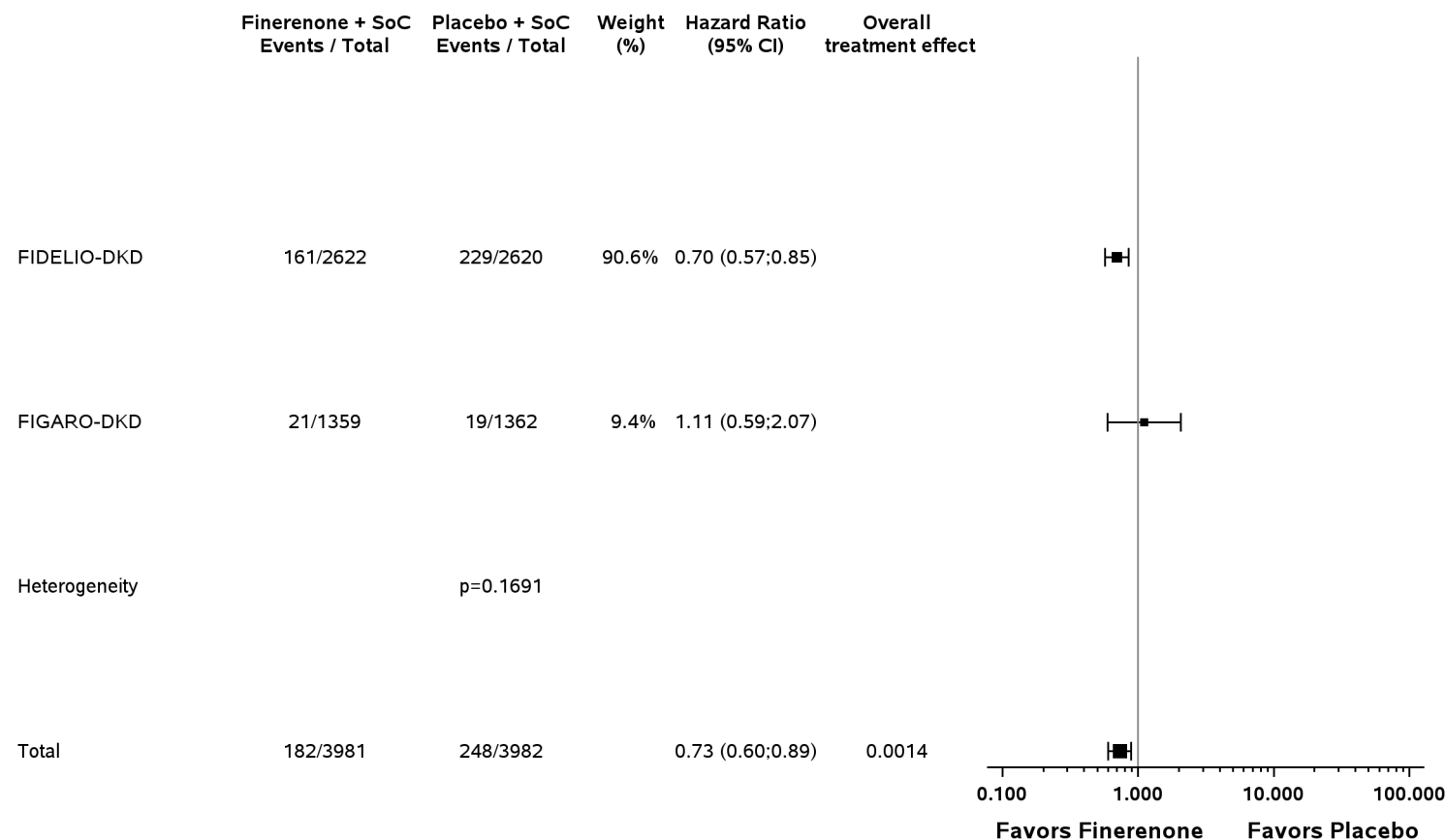
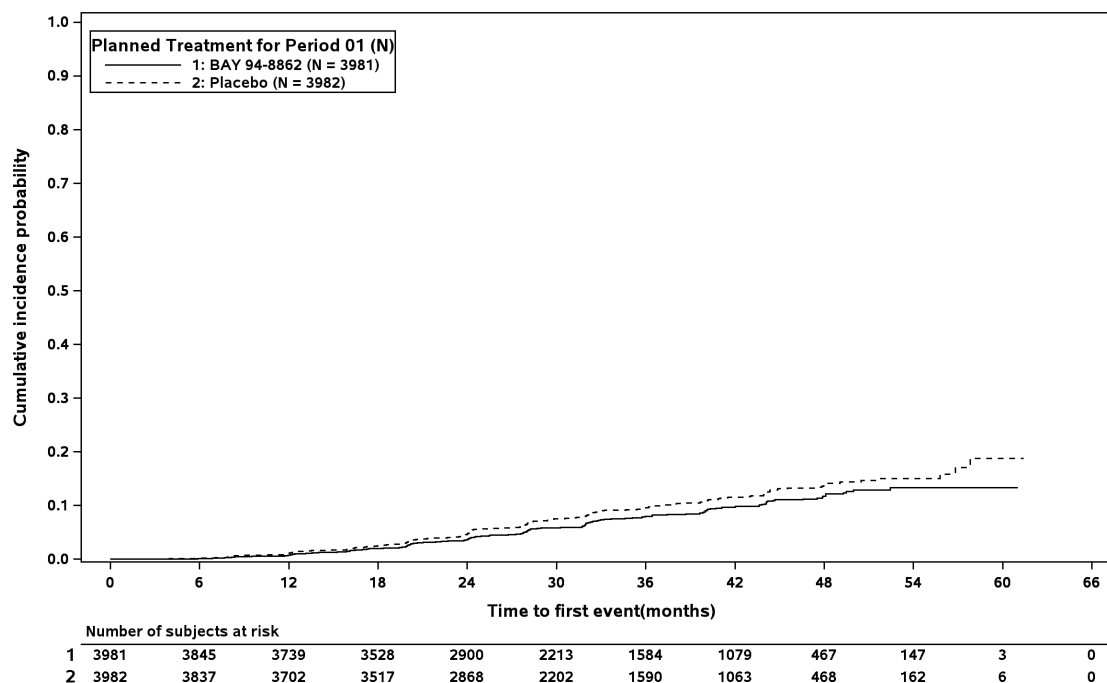


Abbildung 15: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 57\%$  gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

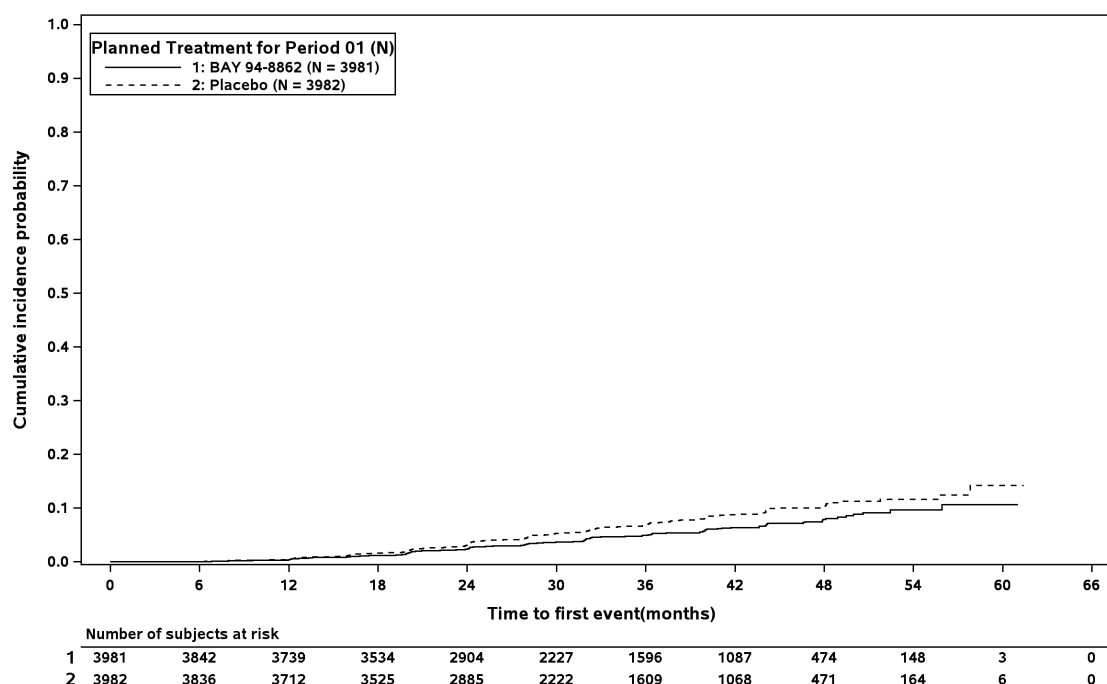
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

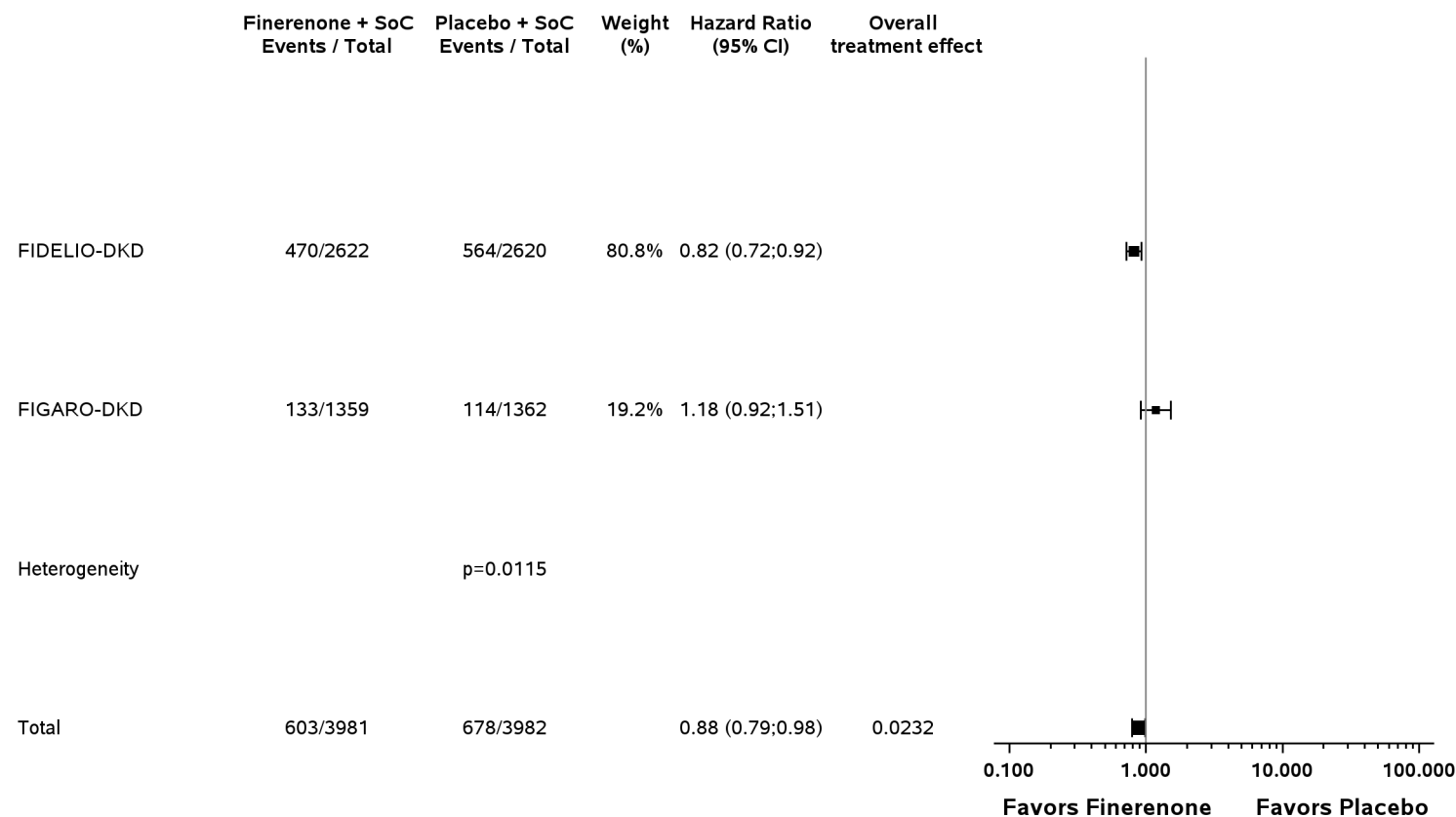
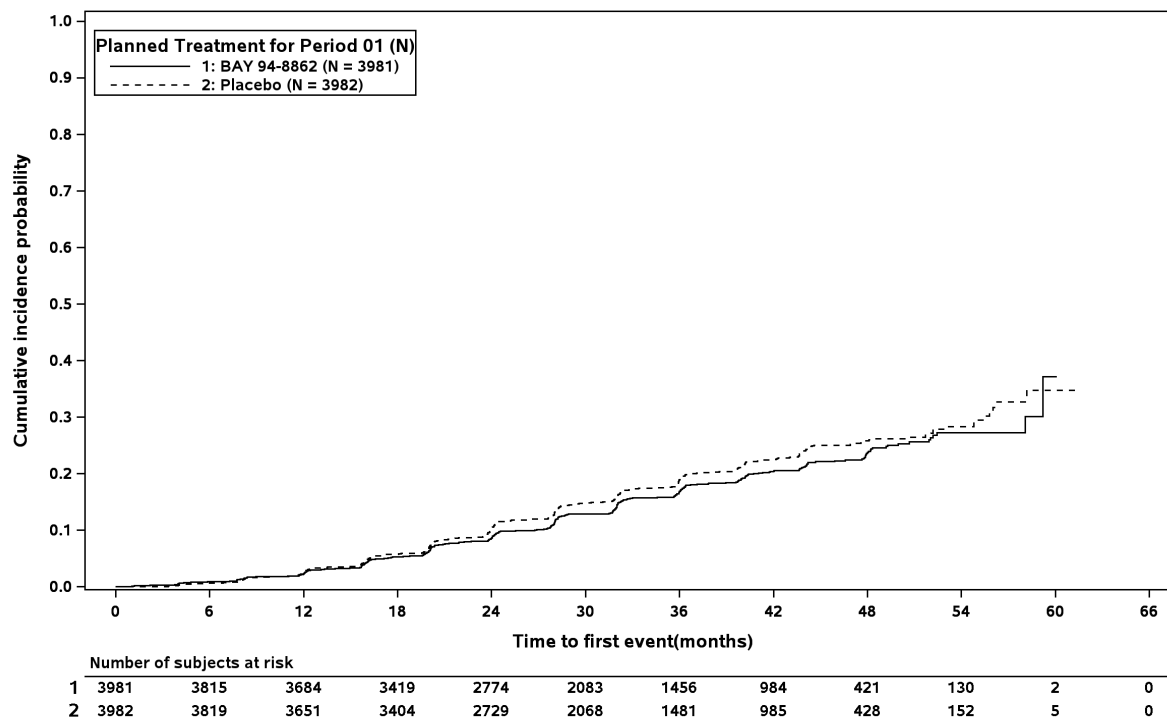


Abbildung 18: IPD-Meta-Analyse für kombinierter Nierenendpunkt mit der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 40\%$  gegenüber Baseline (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.





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

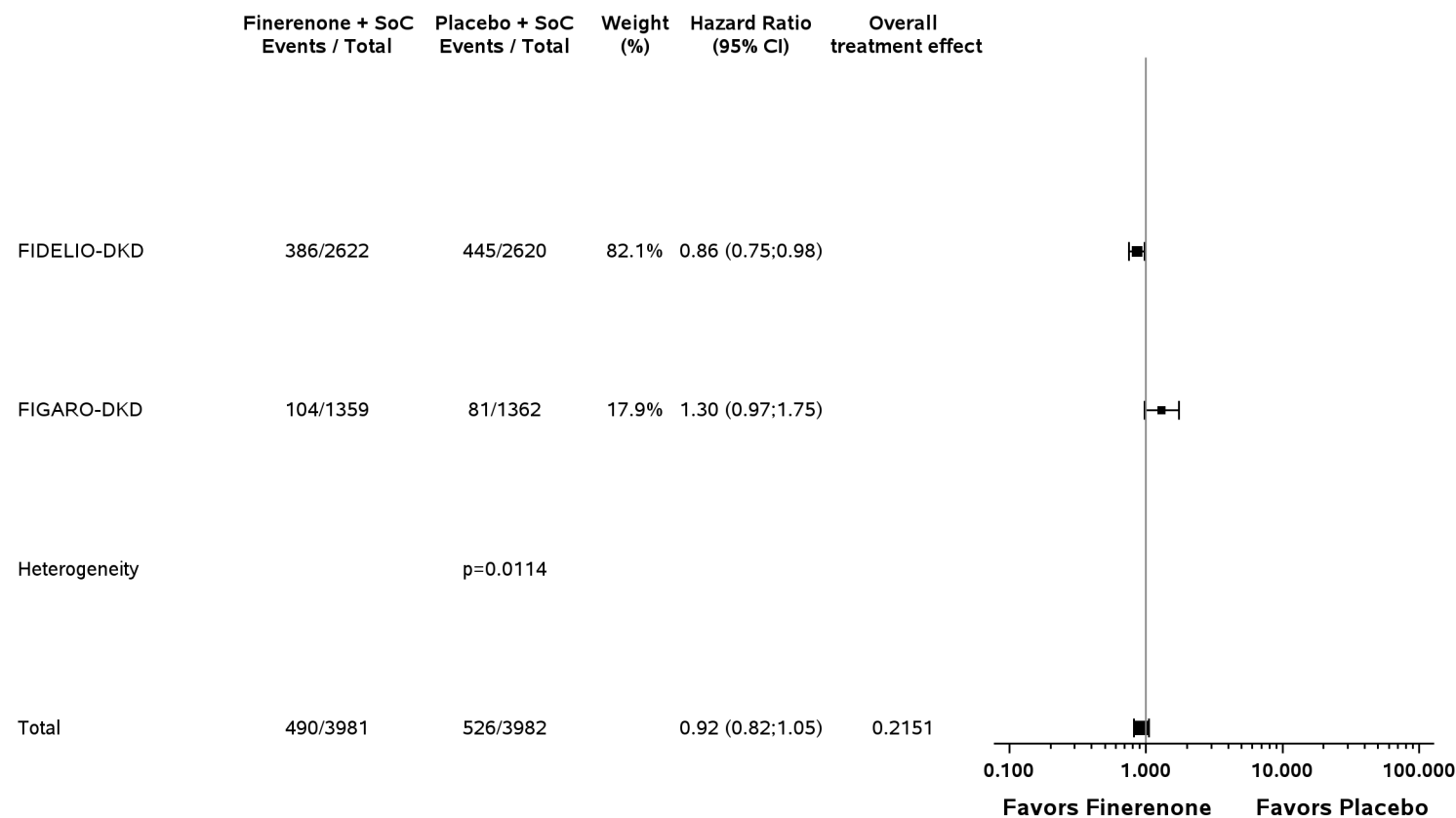
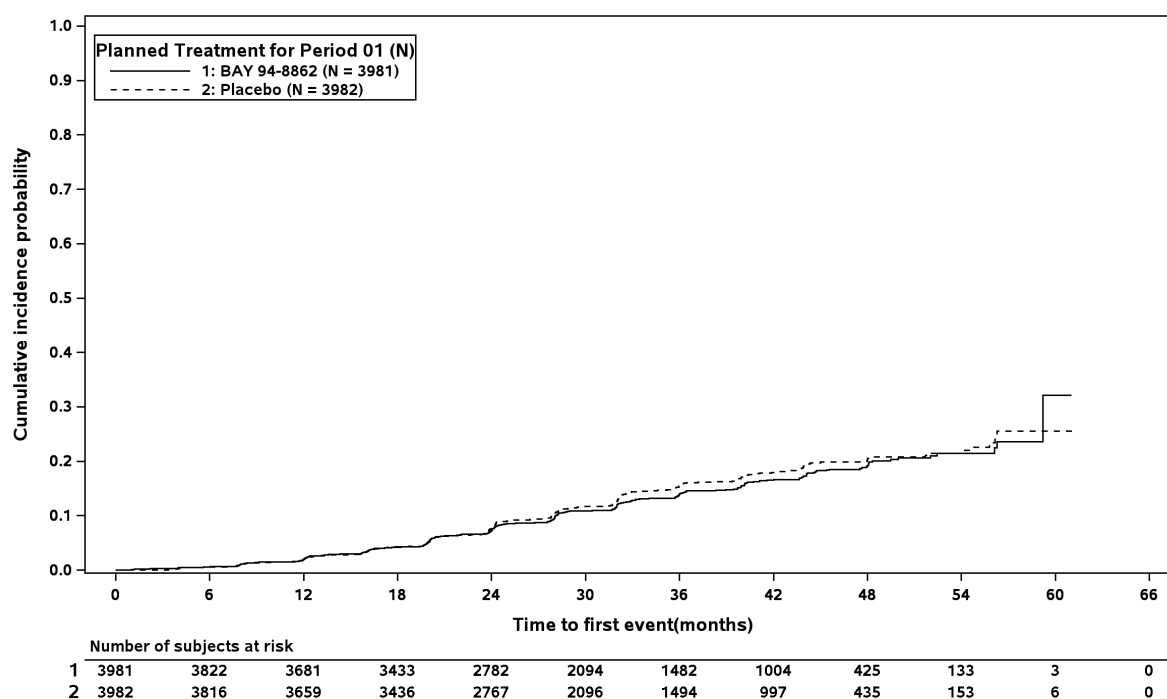


Abbildung 20: IPD-Meta-Analyse für bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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 ( $p=0,1390$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,96];  $p=0,0144$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-H).

Auch die ergänzend durchgeführte Auswertung des kombinierten Nierenendpunkts unter Verwendung der alternativen Definition der Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 40\%$  gegenüber Baseline (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98];  $p=0,0232$ ) zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC; dies jedoch bei bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ( $p=0,0115$ ).

Die ebenfalls ergänzend durchgeführte Auswertung des Endpunkts bestätigte Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder 5 (HR [95%-KI]: 0,92 [0,82; 1,05];  $p=0,2151$ ) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; dies bei bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ( $p=0,0114$ ).

### 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"> <li>• ESRD</li> <li>• Anhaltende Abnahme der eGFR auf <math>&lt;15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math>, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste</li> </ul> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet<sup>a</sup>.</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. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier Kurven.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> <p>Folgende ergänzende Auswertung wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Einzelkomponenten</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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"> <li>• ESRD</li> <li>• Bestätigte Abnahme der eGFR auf <math>&lt;15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math>, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste</li> </ul> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet<sup>a</sup>.</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<sup>b</sup>. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> <p>Folgende ergänzende Auswertung wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Einzelkomponenten</li> </ul> |
| <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 4A relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor UACR 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 Endpunktherheber | 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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.

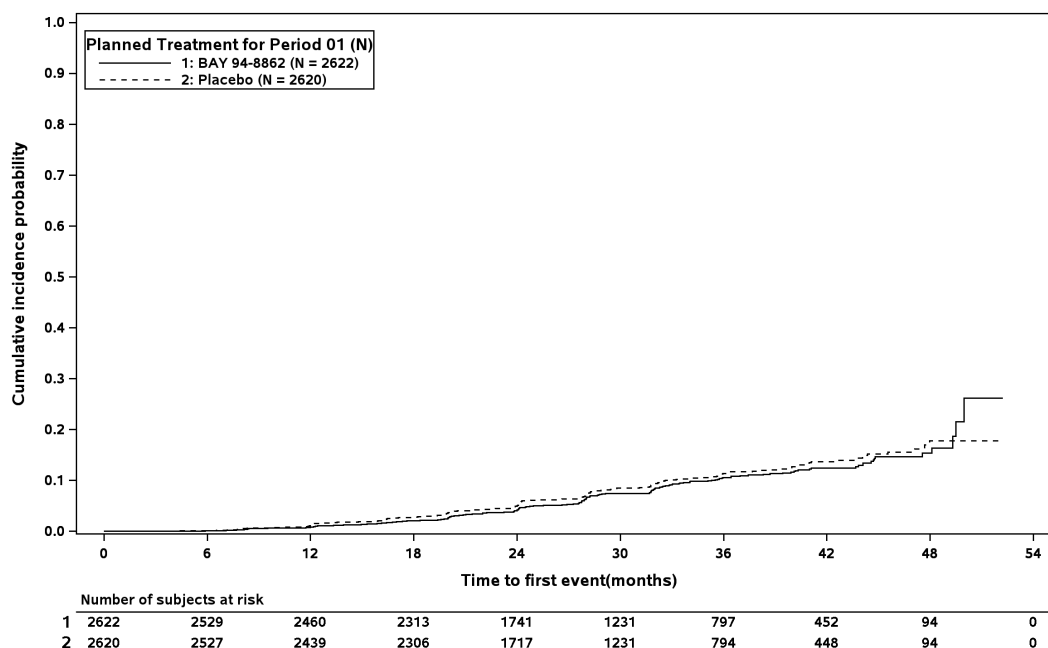
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Beginn von Nierenversagen jeweils als niedrig bewertet.

*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 3 und 4)

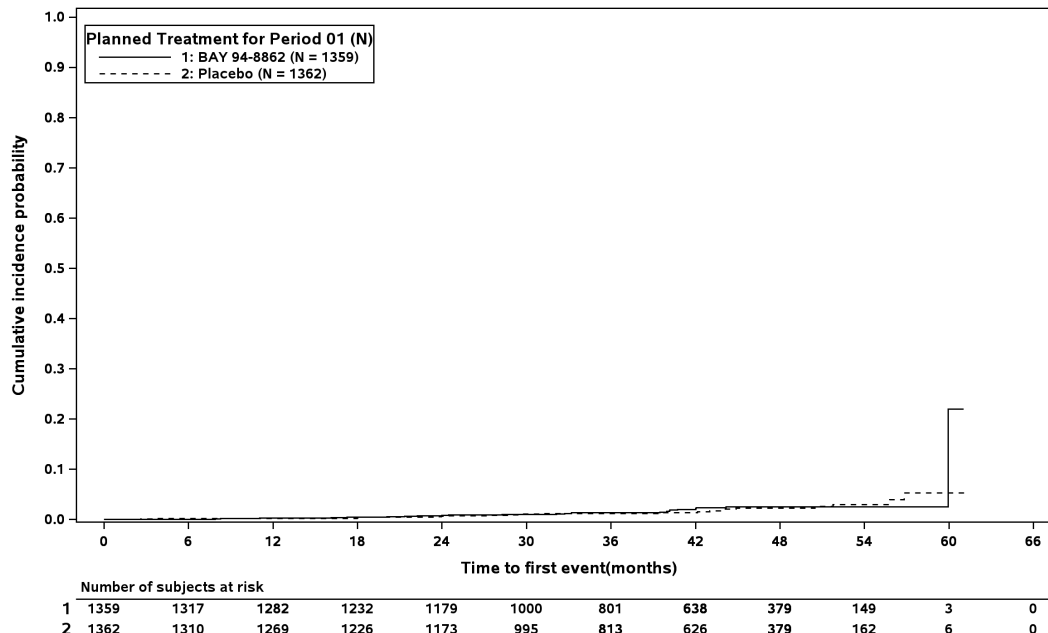
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |           |                                                | Placebo + SoC |           |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|---------------|-----------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Beginn von Nierenversagen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |           |                                                |               |           |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 206 (7,9) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 227 (8,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,89 [0,74; 1,08];<br>0,2279            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 24 (1,8)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 24 (1,8)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,96 [0,54; 1,70];<br>0,8874            |
| <b>Einzelkomponente ESRD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |           |                                                |               |           |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 118 (4,5) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 134 (5,1) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,88 [0,69; 1,13];<br>0,3163            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 15 (1,1)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 15 (1,1)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,98 [0,48; 2,01];<br>0,9640            |
| <b>Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf &lt;15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |           |                                                |               |           |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 166 (6,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 193 (7,4) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,84 [0,69; 1,04];<br>0,1080            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 16 (1,2)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 17 (1,2)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,90 [0,45; 1,81];<br>0,7720            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |           |                                                |               |           |                                                |                                         |



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 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

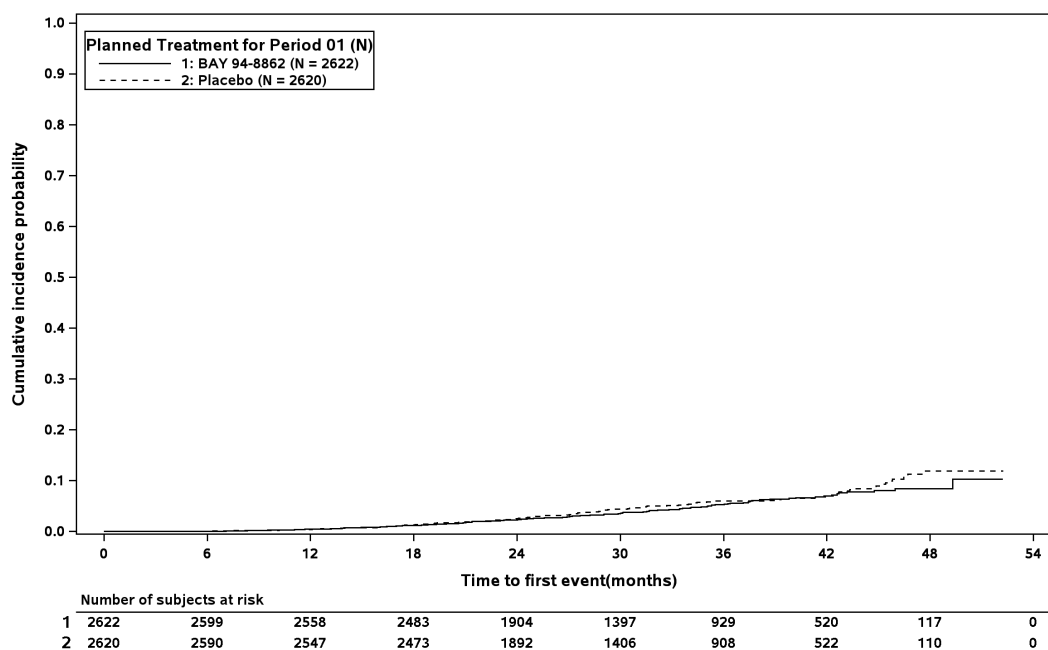


At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

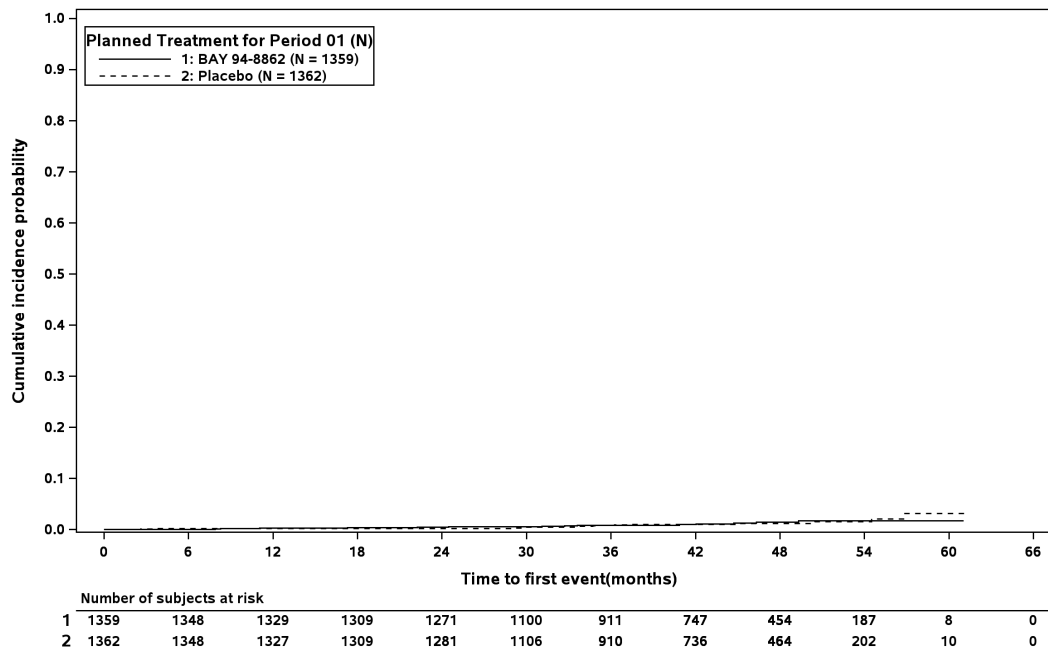




At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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 3 und 4)

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 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

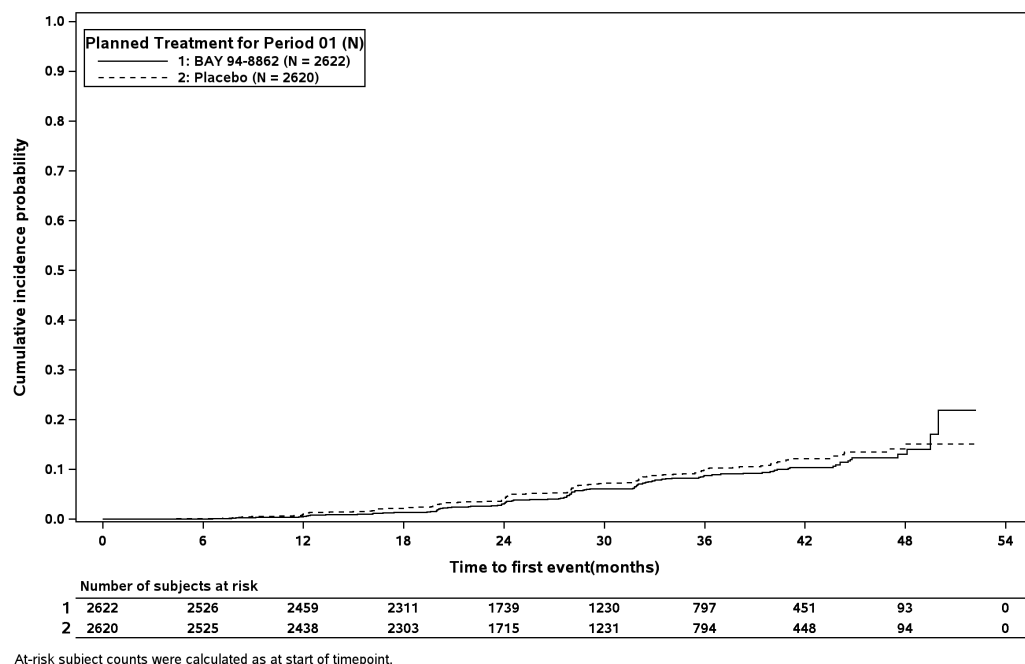


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

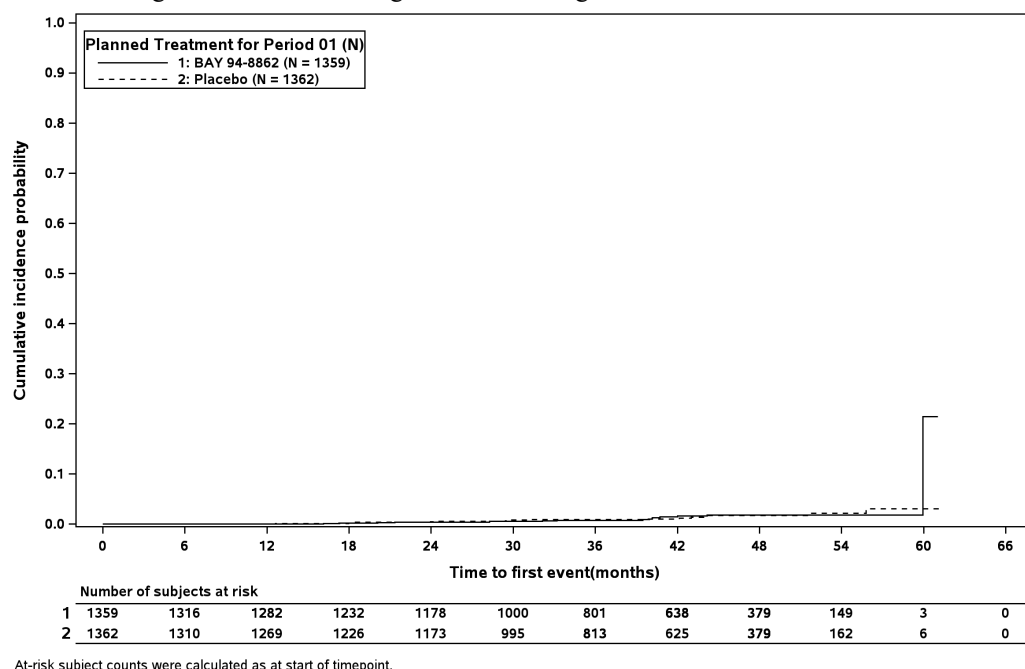


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Finerenon + SoC |           |                                                | Placebo + SoC |           |                                                | Intervention vs. Kontrolle   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|---------------|-----------|------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N               | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |           |                                                |               |           |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 206 (7,9) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 227 (8,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,90 [0,75; 1,09];<br>0,2822 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 24 (1,8)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 24 (1,8)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,01 [0,57; 1,77];<br>0,9801 |
| <b>Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |           |                                                |               |           |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 110 (4,2) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 145 (5,5) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,75 [0,59; 0,97];<br>0,0255 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 20 (1,5)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 16 (1,2)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,28 [0,66; 2,48];<br>0,4609 |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |           |                                                |               |           |                                                |                              |

**Studie FIDELIO-DKD**

Insgesamt trat bei 7,9% der Patienten im Interventionsarm und 8,7% 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]: 0,89 [0,74; 1,08];  $p=0,2279$ ). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt dieses Ergebnis. Die On-Treatment-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,97];  $p=0,0255$ ).

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt trat bei 1,8% der Patienten im Interventionsarm und 1,8% 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]: 0,96 [0,54; 1,70];  $p=0,8874$ ). 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

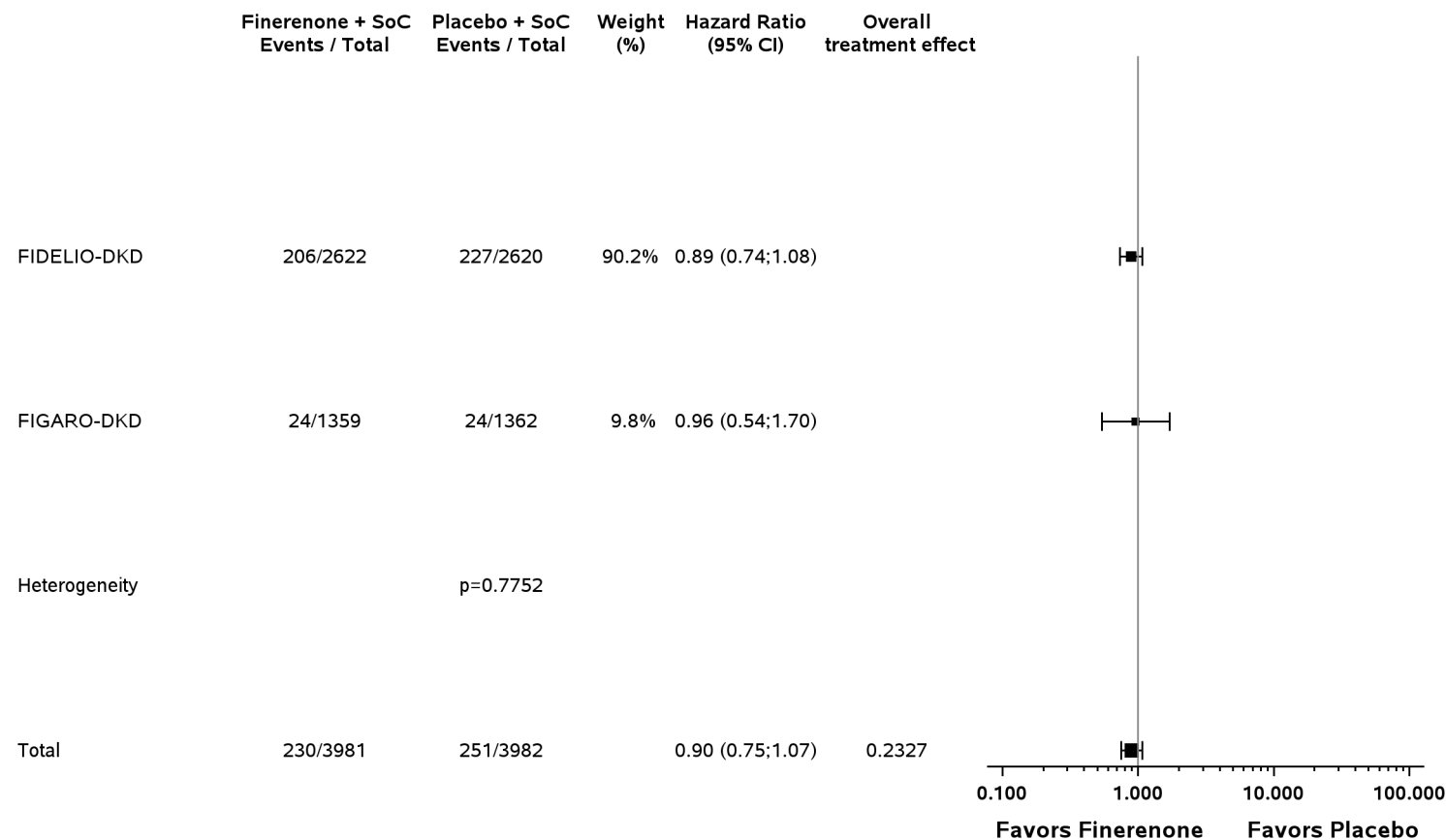


Abbildung 28: IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

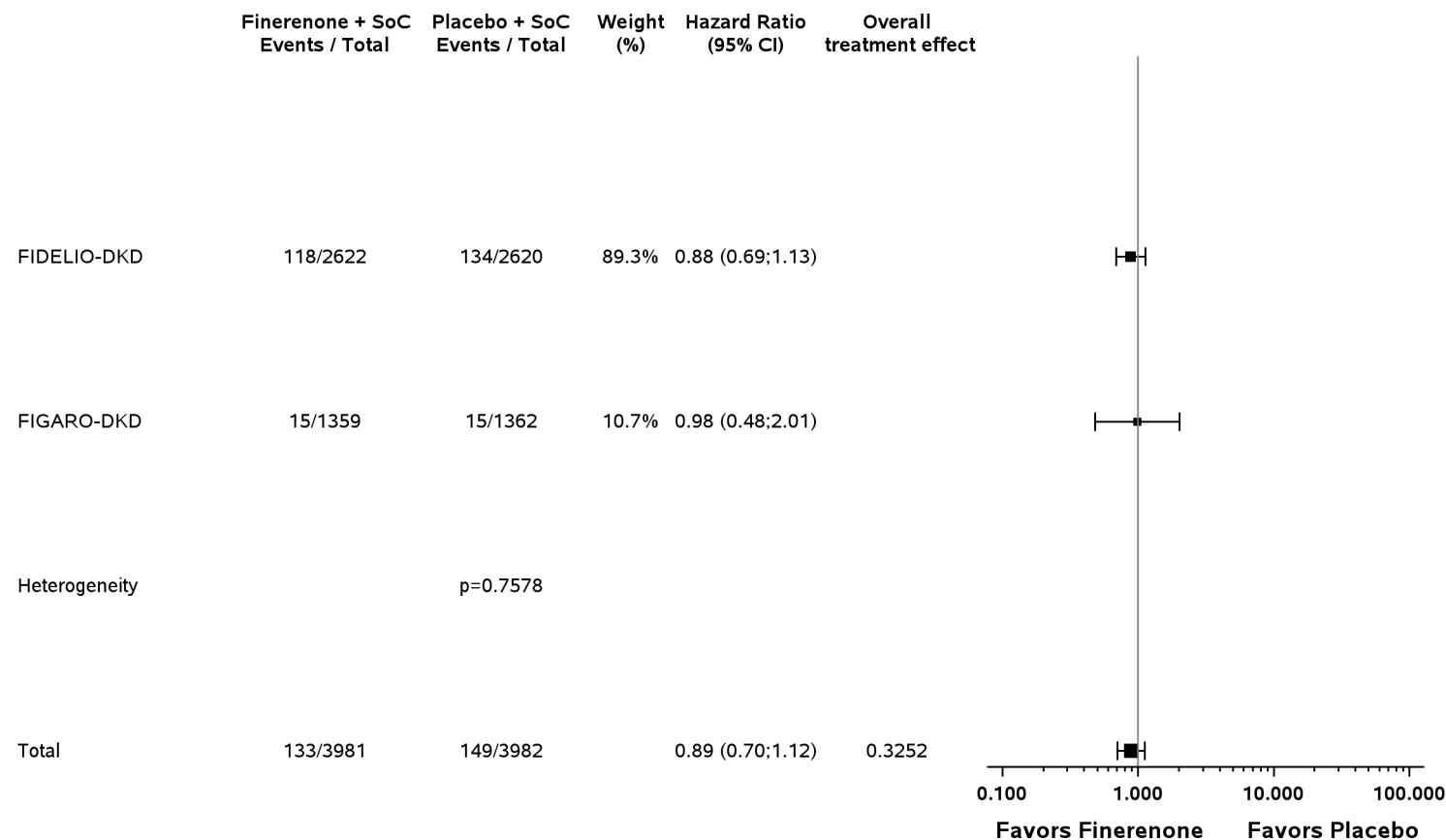


Abbildung 29: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

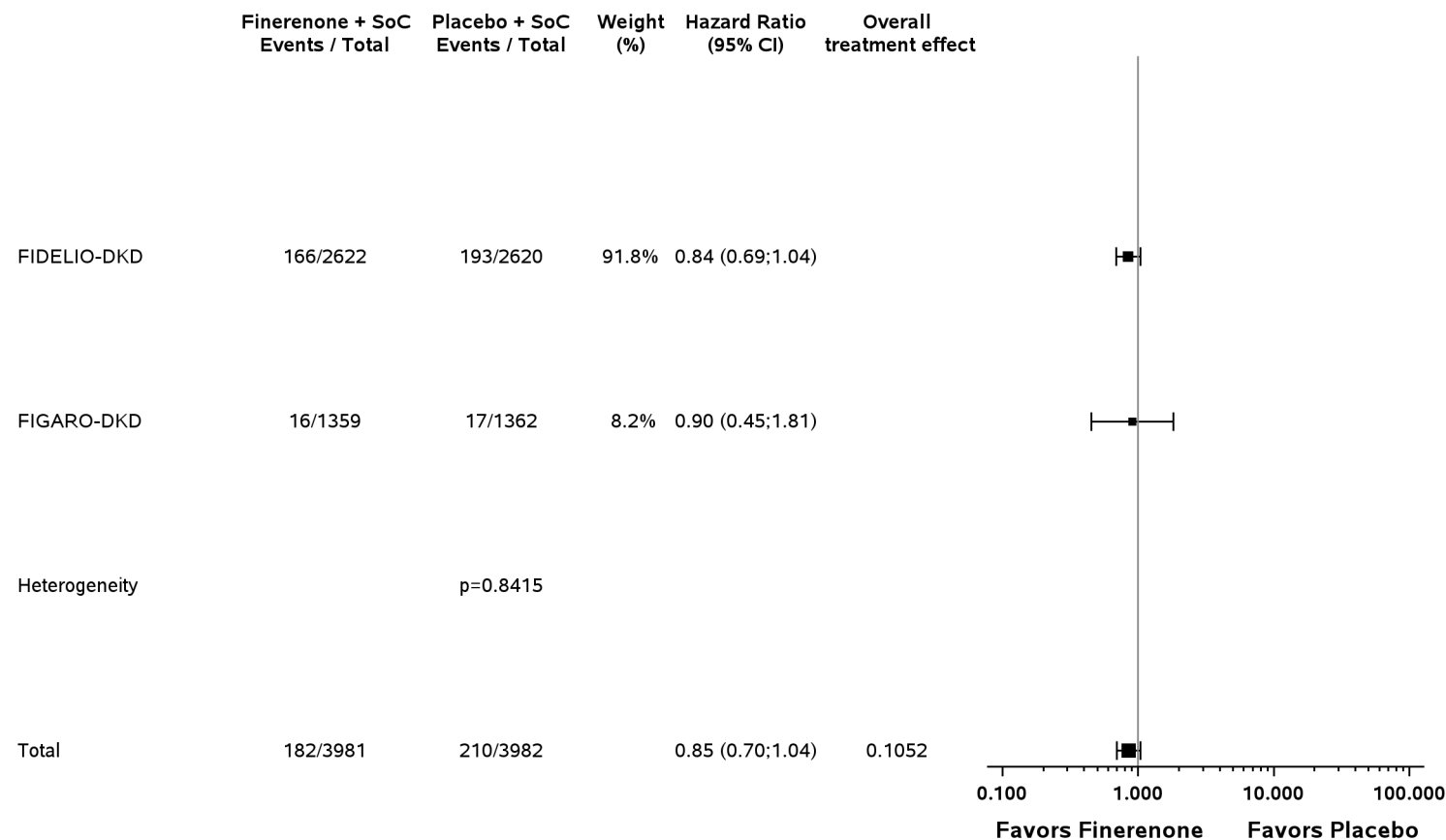


Abbildung 30: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

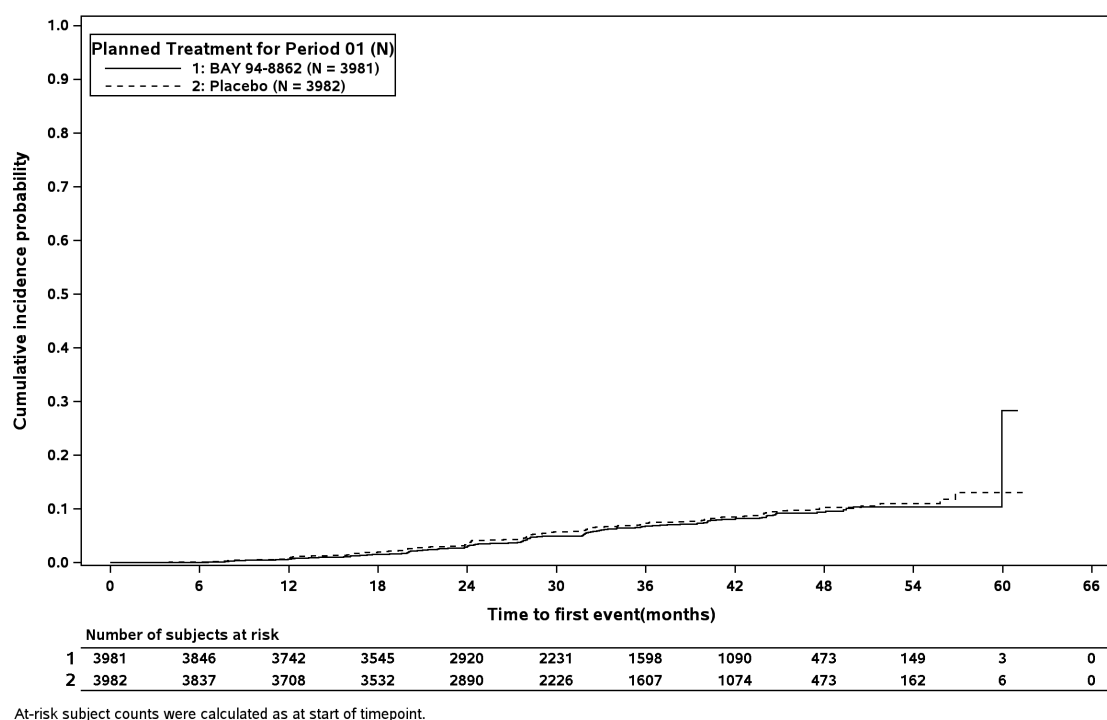


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

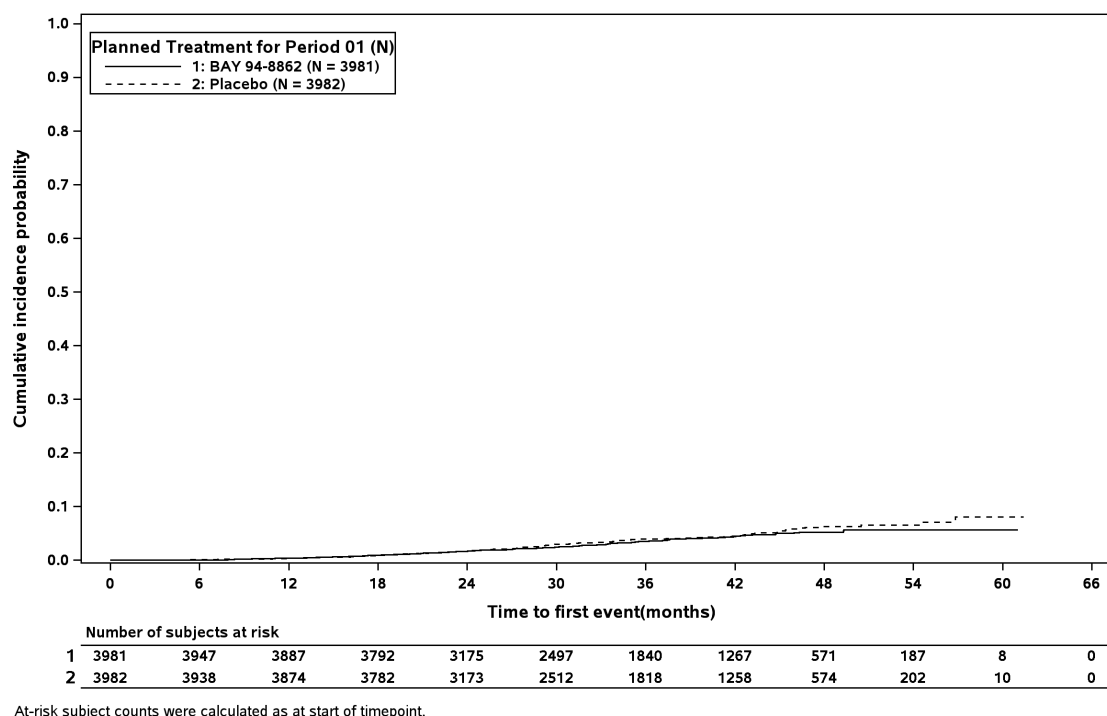


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente ESRD (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



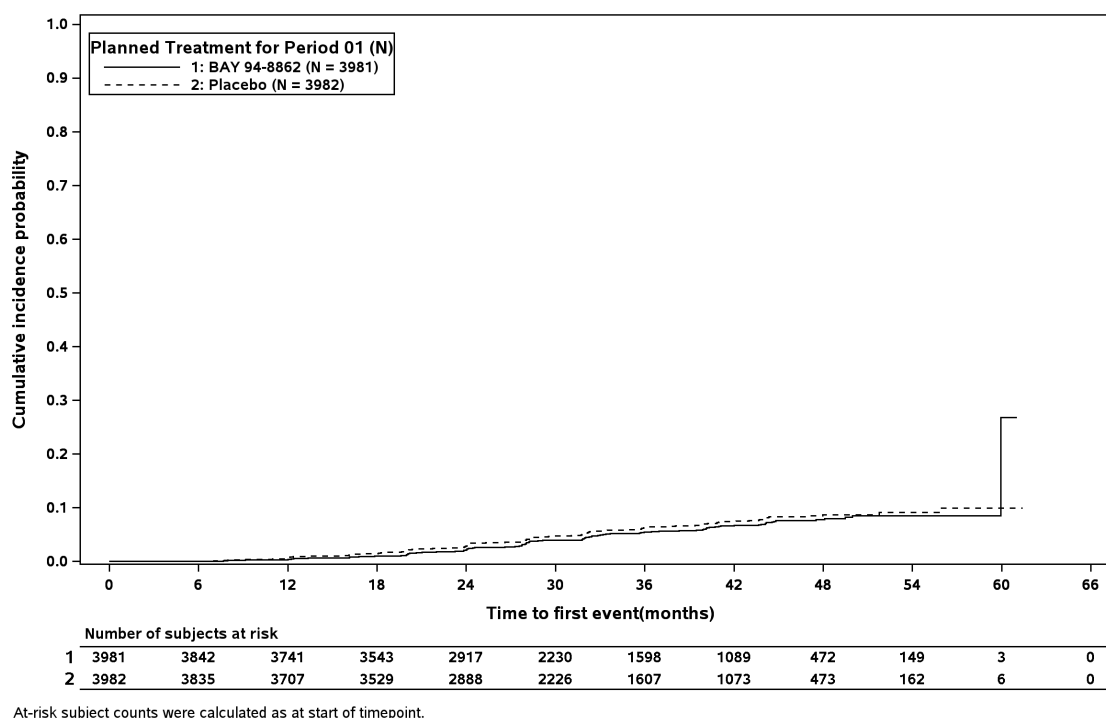


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente anhaltende Abnahme der eGFR auf  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt Beginn von Nierenversagen vor ( $p=0,7752$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,90 [0,75; 1,07];  $p=0,2327$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-H).

### 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"> <li>• Kardiovaskulär bedingter Tod</li> <li>• Nicht tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Nicht tödlicher Schlaganfall</li> <li>• HF-bedingte Hospitalisierung</li> </ul> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet<sup>a</sup>.</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. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> <p>Folgende ergänzende Auswertung wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Einzelkomponenten</li> </ul> |
| FIGARO-DKD  | <p>Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt<sup>b</sup> ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskulär bedingter Tod</li> <li>• Nicht tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>• Nicht tödlicher Schlaganfall</li> <li>• HF-bedingte Hospitalisierung</li> </ul> <p>Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet<sup>a</sup>.</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<sup>c</sup>. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> <p>Folgende ergänzende Auswertung wurde durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Einzelkomponenten</li> </ul> |
|        | <p>a: Definitionen und Kriterien zur Identifikation der dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>b: Primärer Endpunkt der Studie FIGARO-DKD</p> <p>c: In der Auswertung auf Basis der für das vorliegende Modul 4A relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor UACR 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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.*

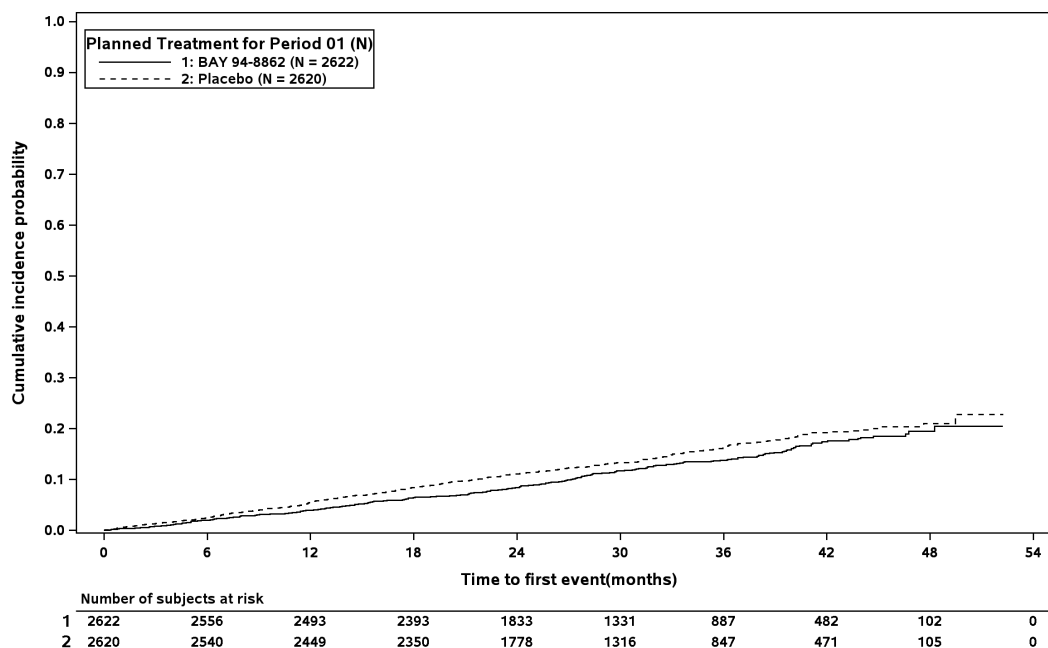
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 3 und 4)

| Studie                                                 | Finerenon + SoC |            |                                                | Placebo + SoC |            |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------|-----------------|------------|------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                        | N               | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt</b>          |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                            | 2.622           | 333 (12,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 387 (14,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,84 [0,73; 0,97];<br>0,0204            |
| FIGARO-DKD                                             | 1.359           | 195 (14,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 228 (16,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,84 [0,69; 1,02];<br>0,0715            |
| <b>Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod</b>   |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                            | 2.622           | 115 (4,4)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 138 (5,3)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,83 [0,65; 1,06];<br>0,1403            |
| FIGARO-DKD                                             | 1.359           | 89 (6,5)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 90 (6,6)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,99 [0,74; 1,32];<br>0,9321            |
| <b>Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt</b> |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                            | 2.622           | 62 (2,4)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 78 (3,0)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,78 [0,56; 1,09];<br>0,1457            |
| FIGARO-DKD                                             | 1.359           | 48 (3,5)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 53 (3,9)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,89 [0,60; 1,31];<br>0,5482            |
| <b>Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall</b>   |                 |            |                                                |               |            |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                            | 2.622           | 82 (3,1)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 76 (2,9)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,06 [0,78; 1,45];<br>0,6999            |
| FIGARO-DKD                                             | 1.359           | 32 (2,4)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 46 (3,4)   | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,70 [0,44; 1,10];<br>0,1158            |

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

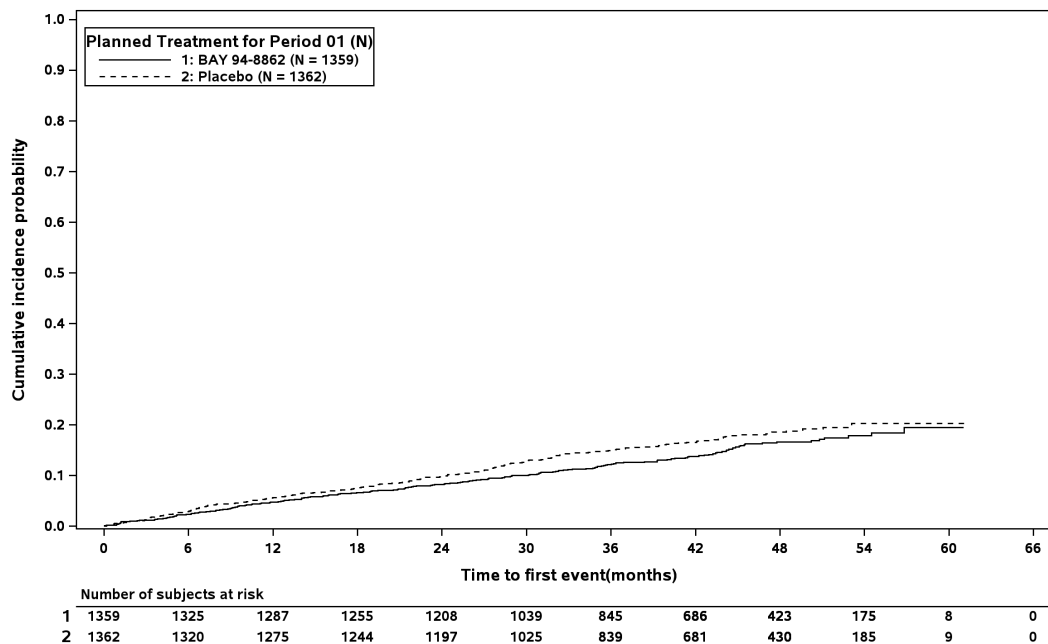
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |           |                                                | Placebo + SoC |           |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|---------------|-----------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Einzelkomponente Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |           |                                                |               |           |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 130 (5,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 149 (5,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,87 [0,69; 1,10];<br>0,2419            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 58 (4,3)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 72 (5,3)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,79 [0,56; 1,12];<br>0,1867            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</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 3 und 4)

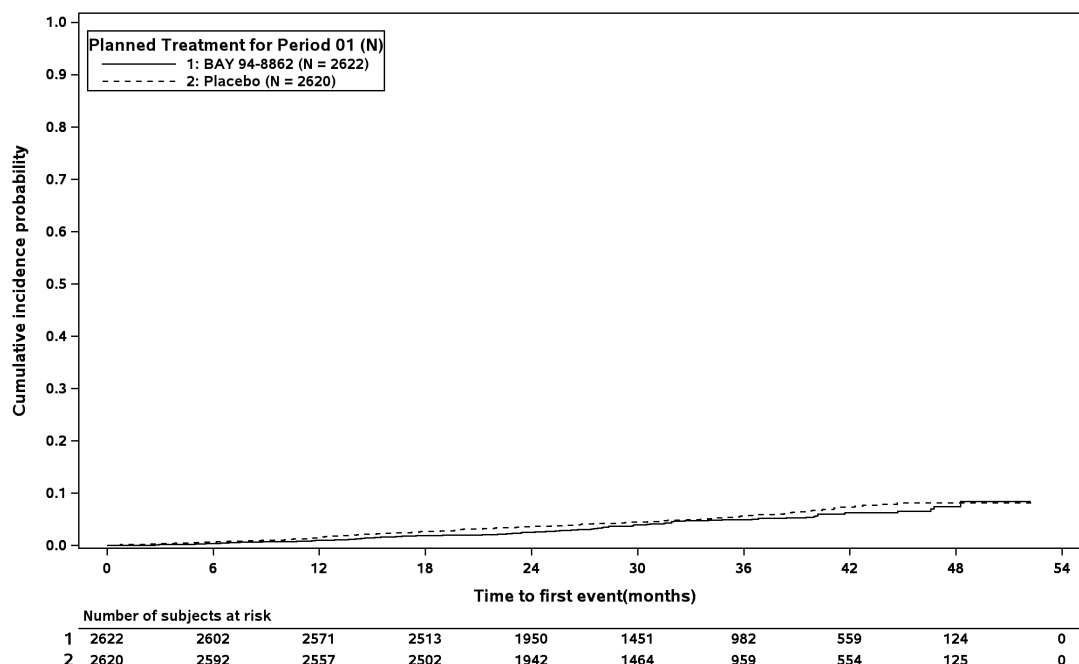
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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 3 und 4)

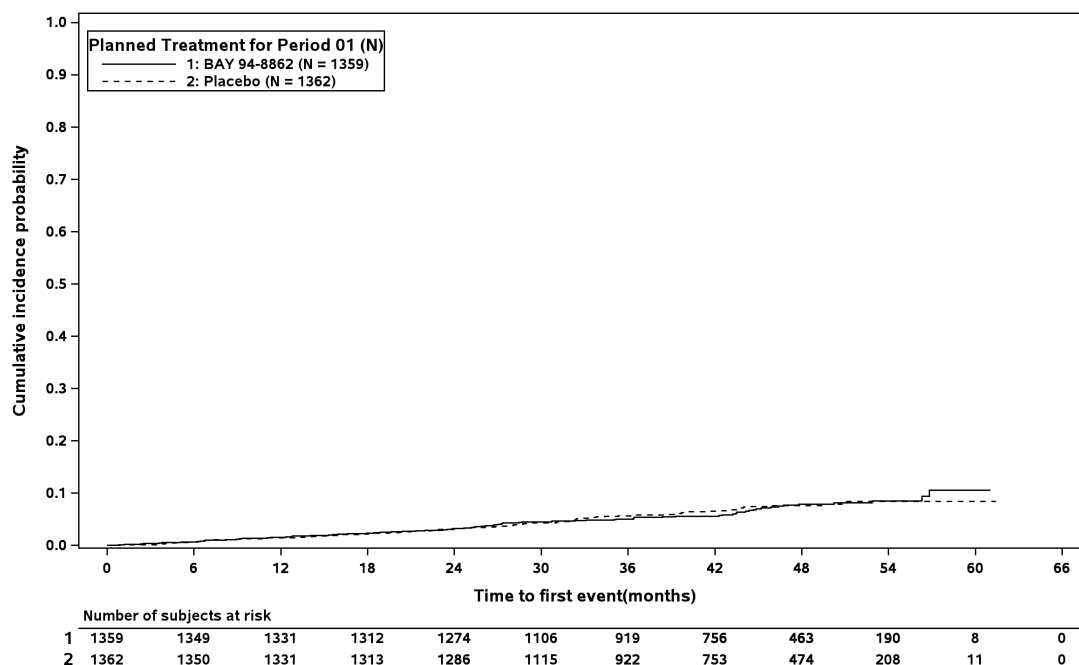
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

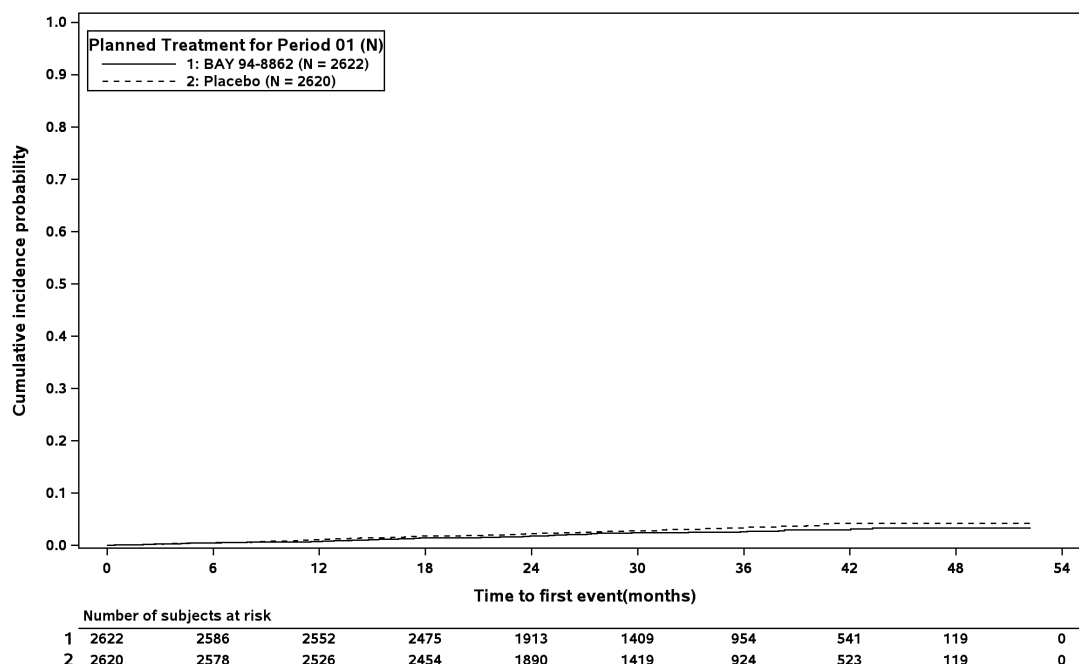


At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

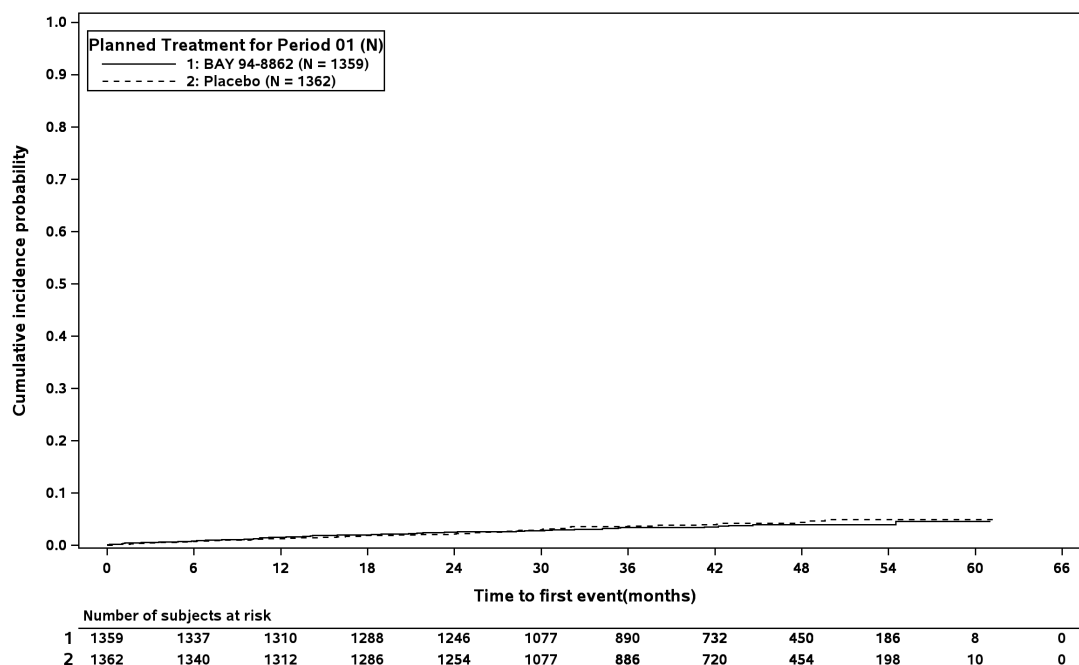




At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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 3 und 4)

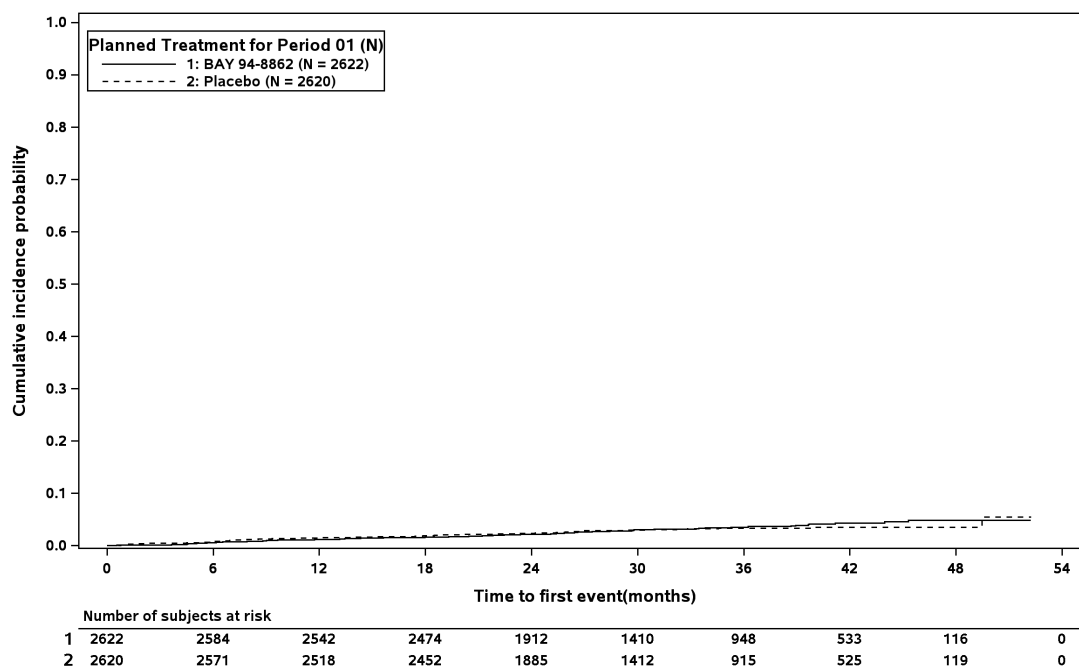
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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 3 und 4)

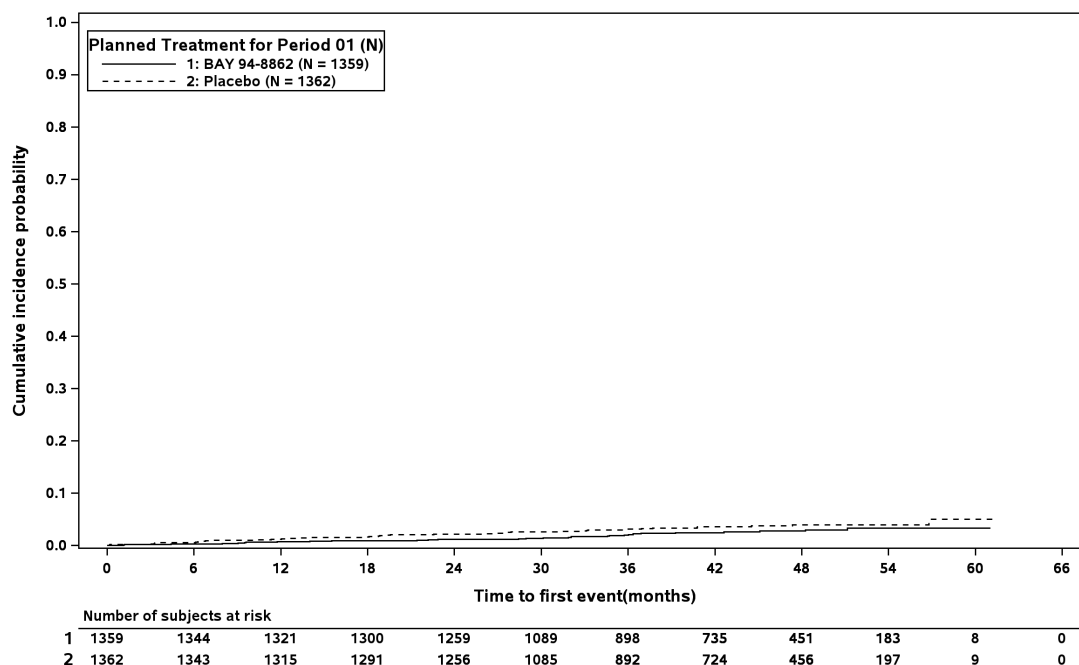
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

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 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

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 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

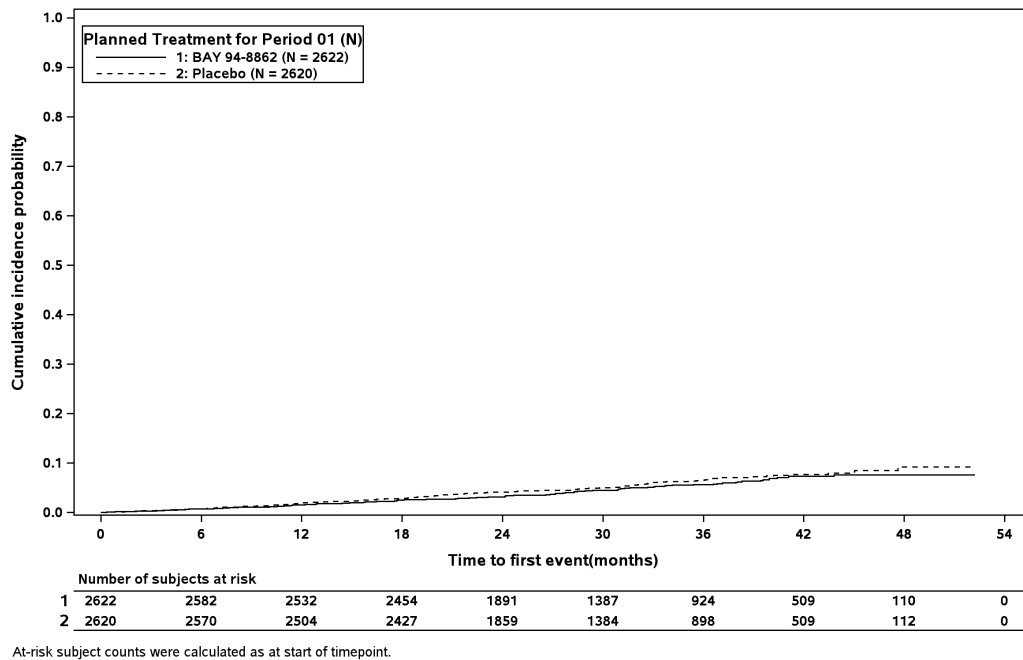


Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

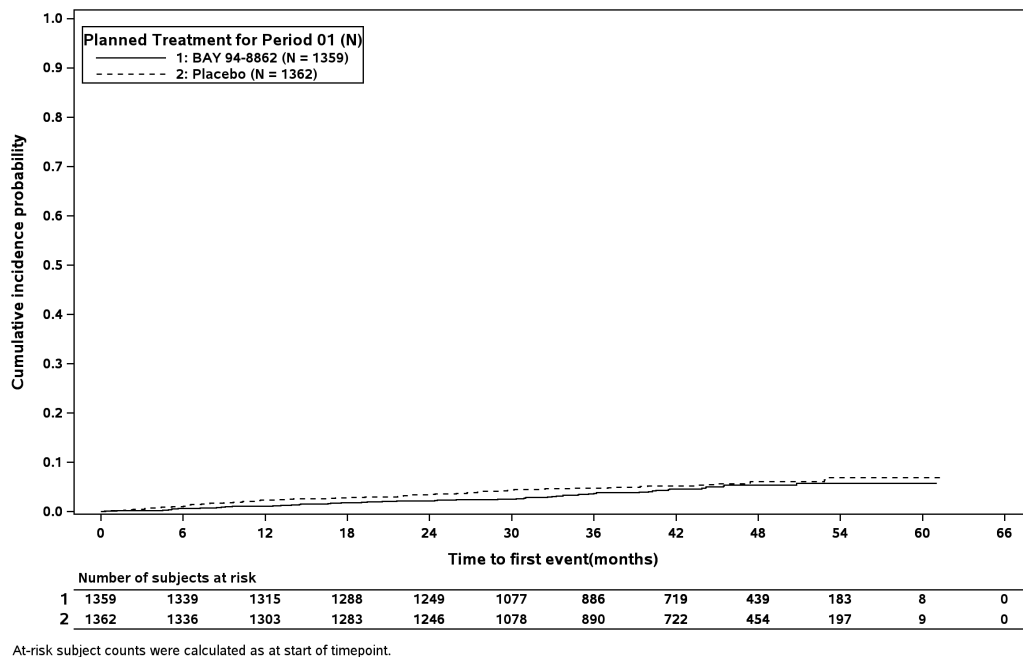


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurven für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Finerenon + SoC |            |                                                | Placebo + SoC |            |                                                | Intervention vs. Kontrolle   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|------------------------------------------------|---------------|------------|------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N               | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)      | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |            |                                                |               |            |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 333 (12,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 387 (14,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,84 [0,73; 0,98];<br>0,0229 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 195 (14,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 228 (16,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,85 [0,70; 1,03];<br>0,0949 |
| <b>Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |            |                                                |               |            |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 230 (8,8)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 310 (11,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,74 [0,63; 0,88];<br>0,0006 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 146 (10,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 179 (13,1) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,82 [0,66; 1,02];<br>0,0772 |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |            |                                                |               |            |                                                |                              |

**Studie FIDELIO-DKD**

Insgesamt trat bei 12,7% der Patienten im Interventionsarm und 14,8% 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 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73; 0,97];  $p=0,0204$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt trat bei 14,3% der Patienten im Interventionsarm und 16,7% 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]: 0,84 [0,69; 1,02];  $p=0,0715$ ). 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

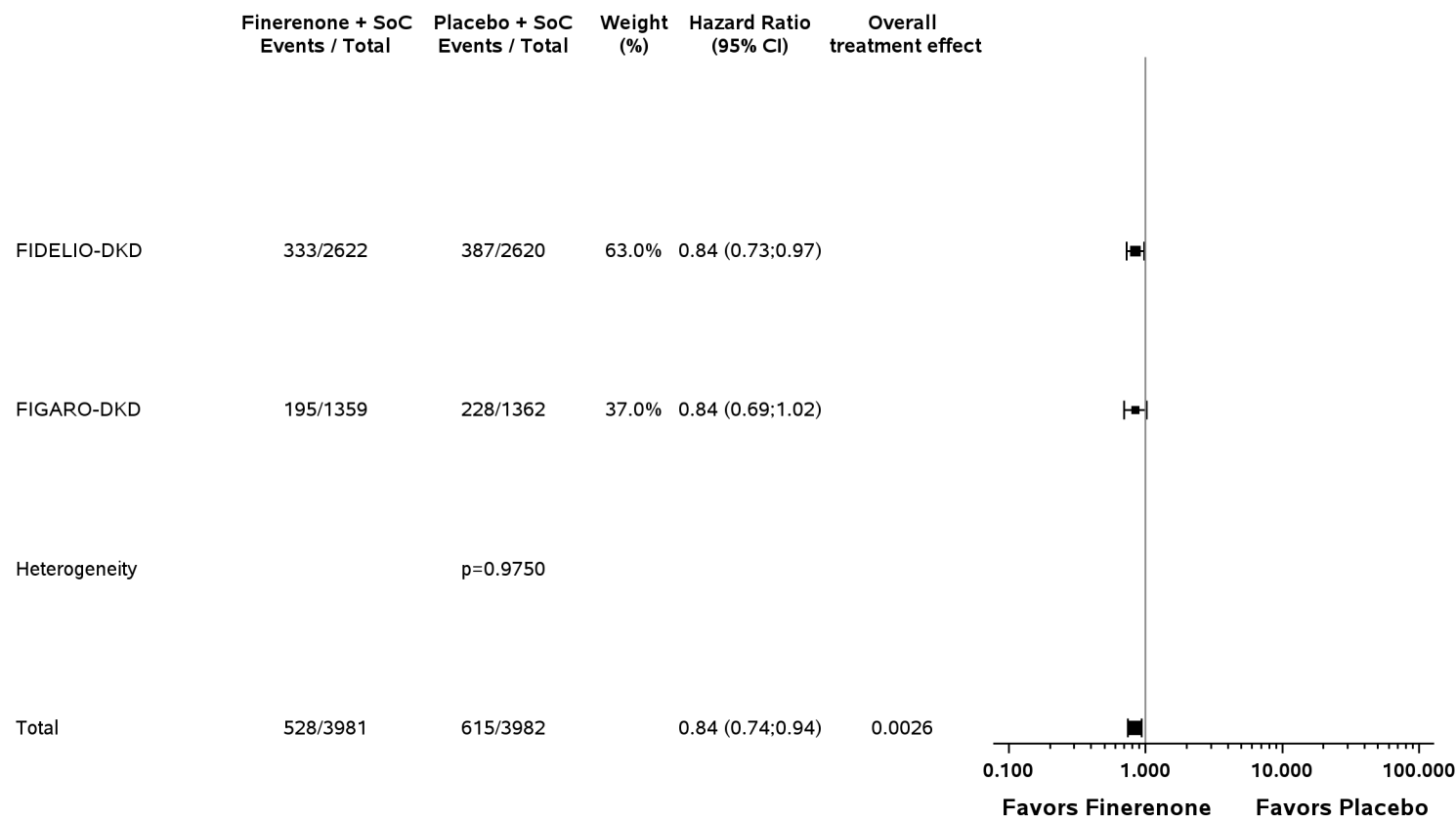


Abbildung 44: IPD-Meta-Analyse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

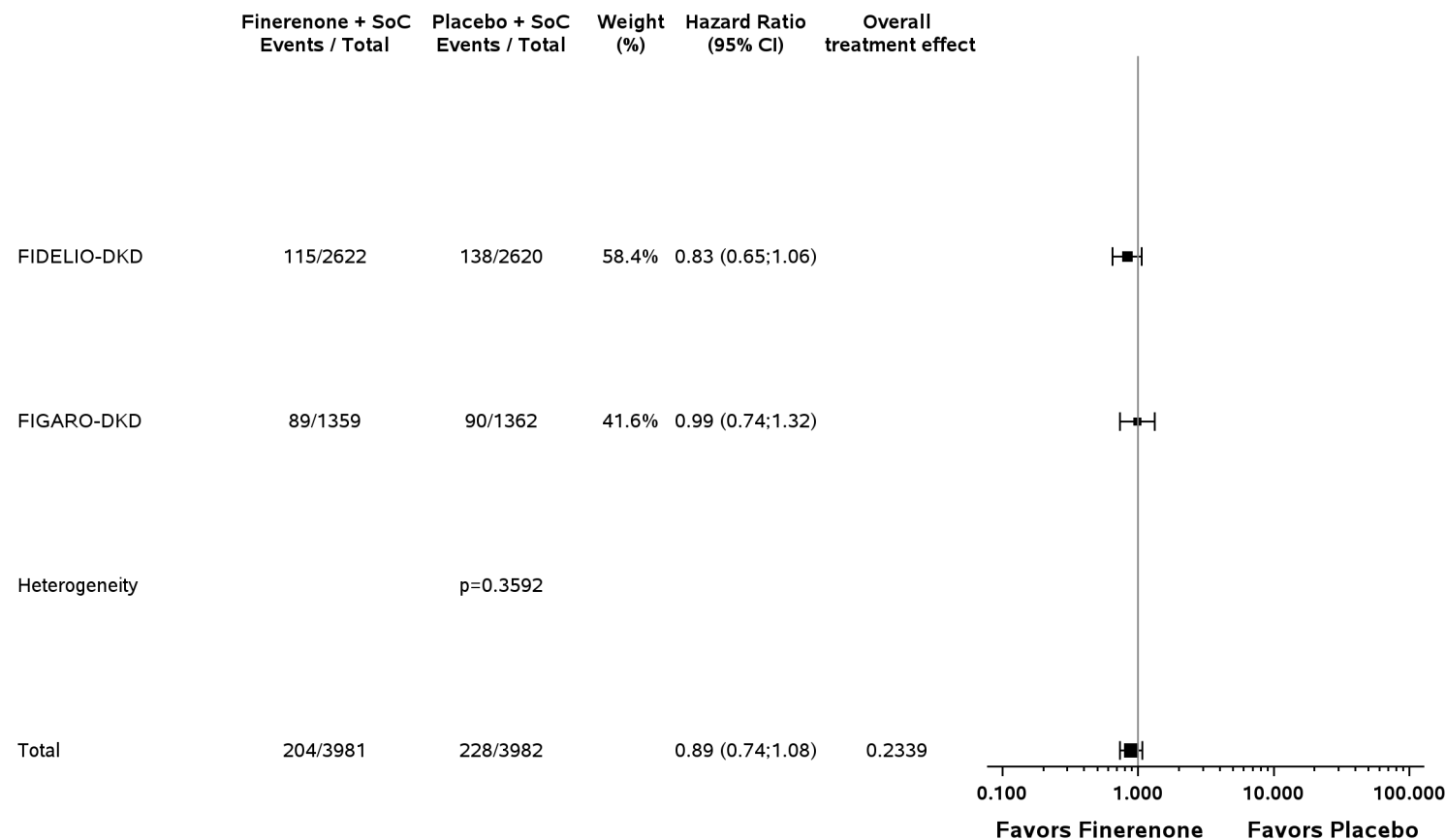


Abbildung 45: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

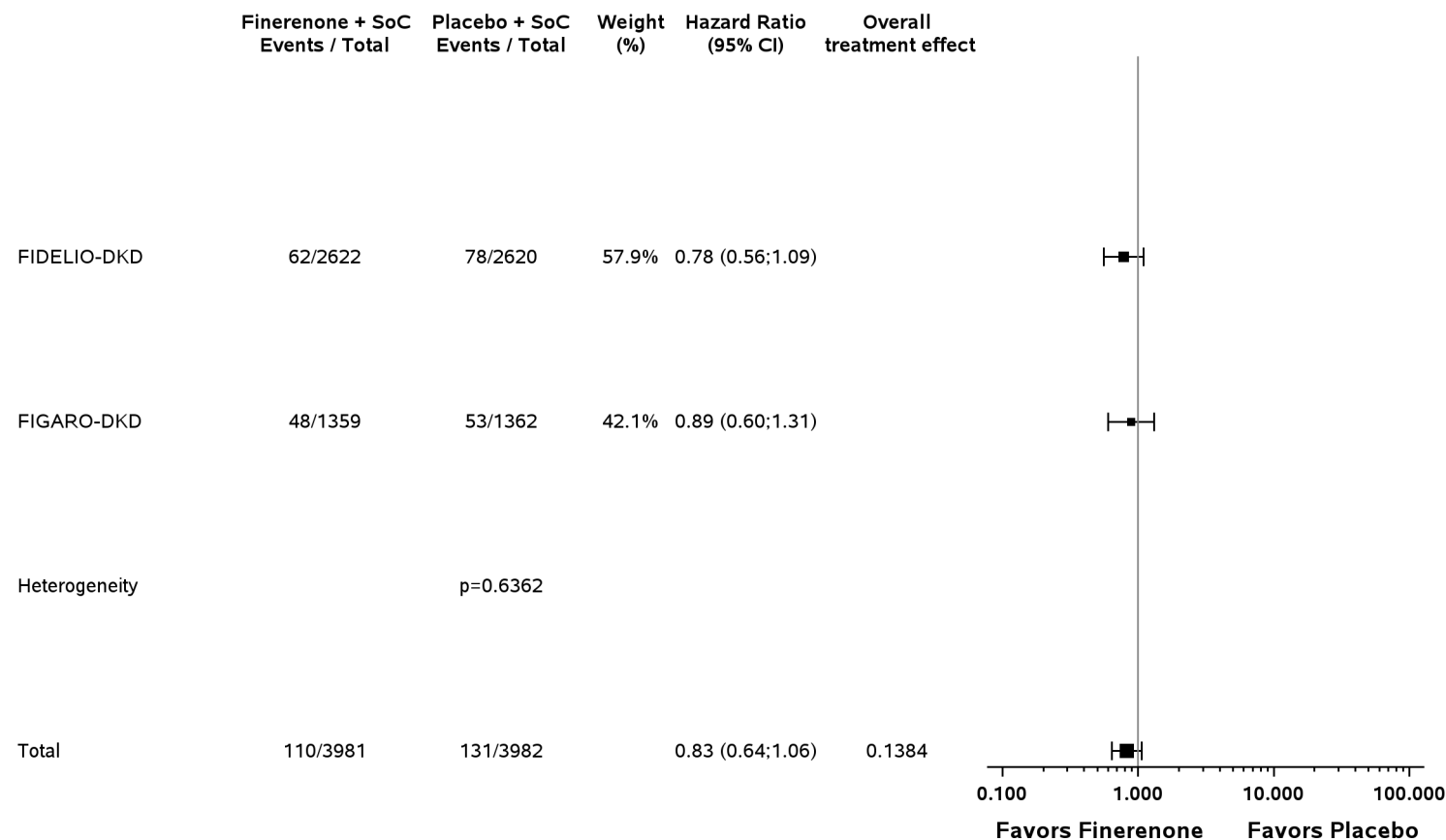


Abbildung 46: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

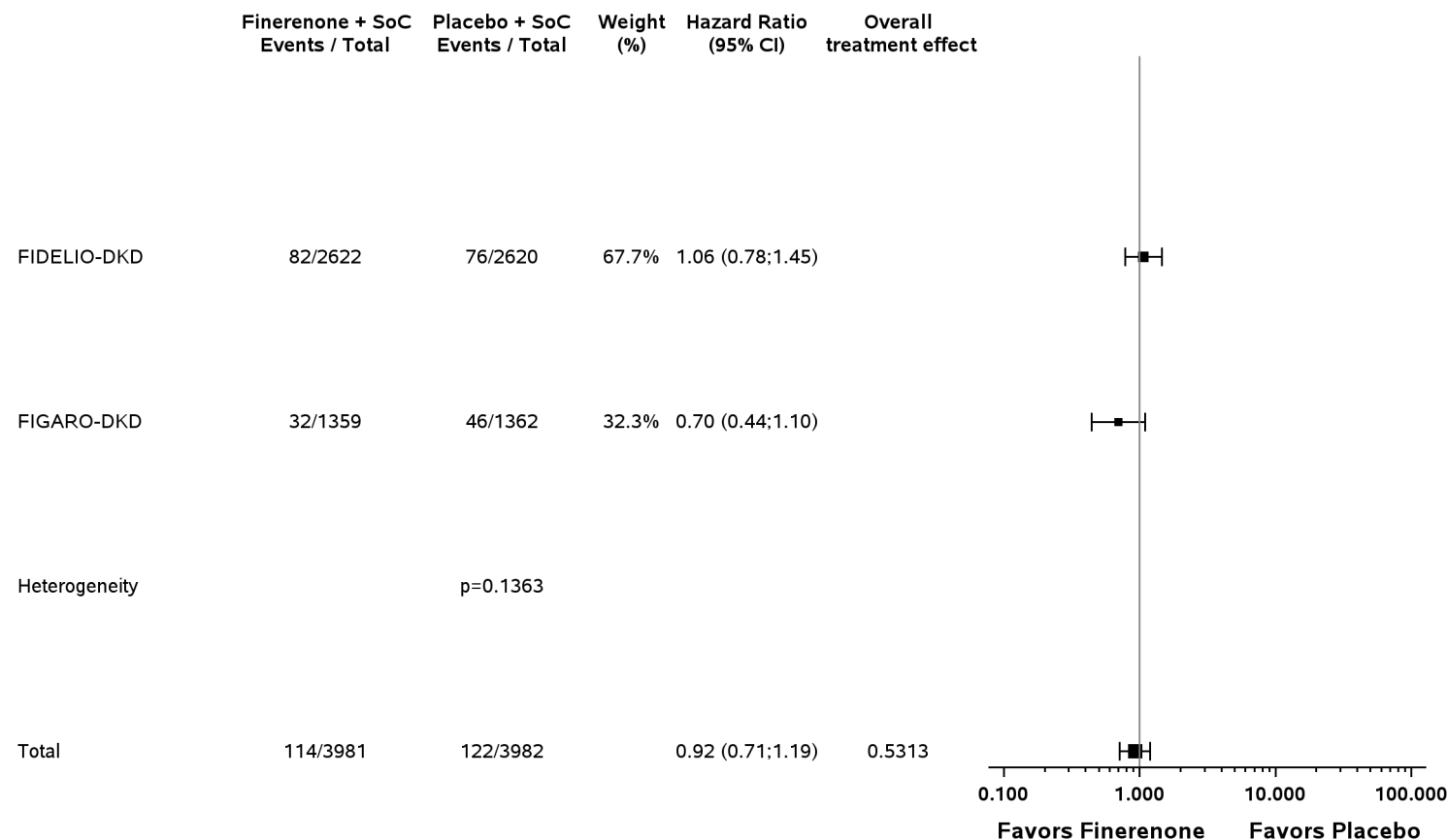


Abbildung 47: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

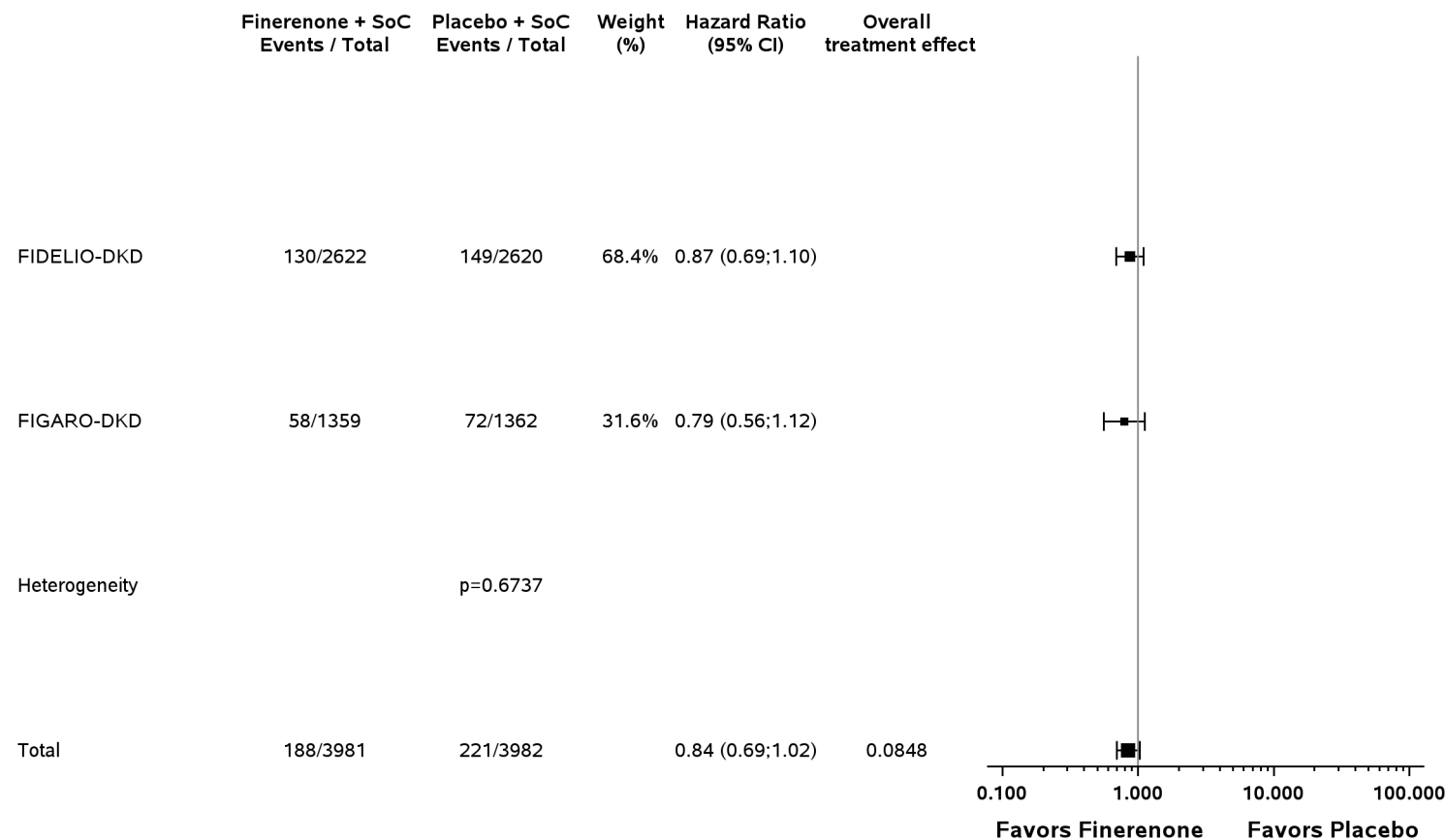


Abbildung 48: IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente HF-bedingte Hospitalisierung (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

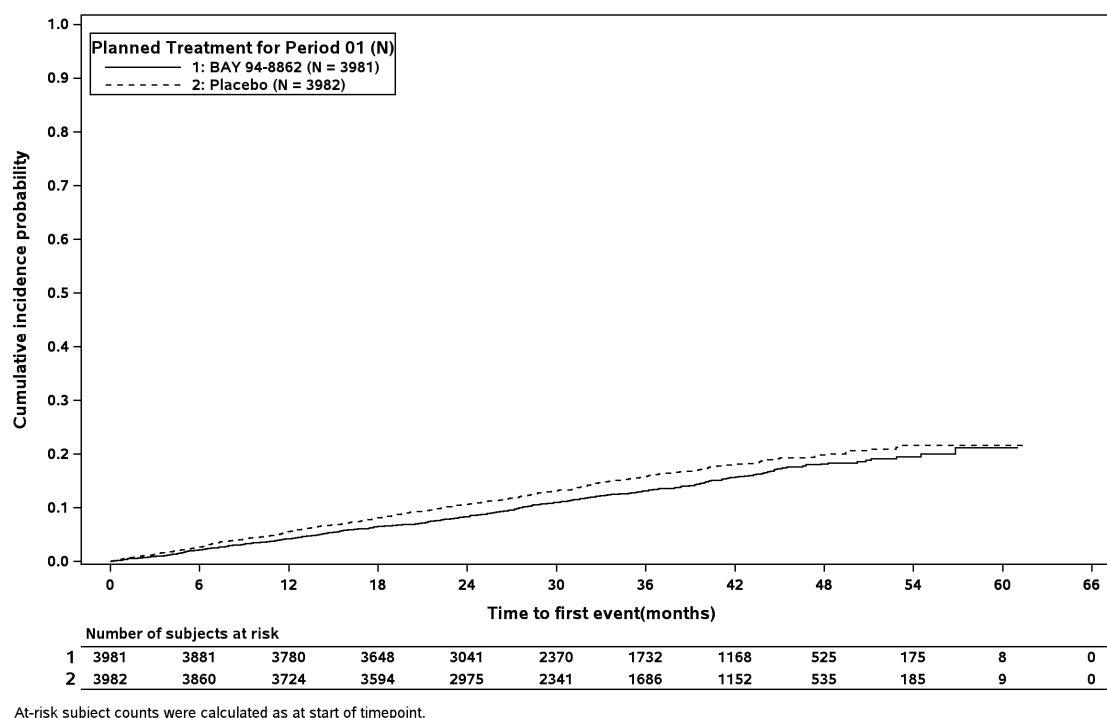


Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

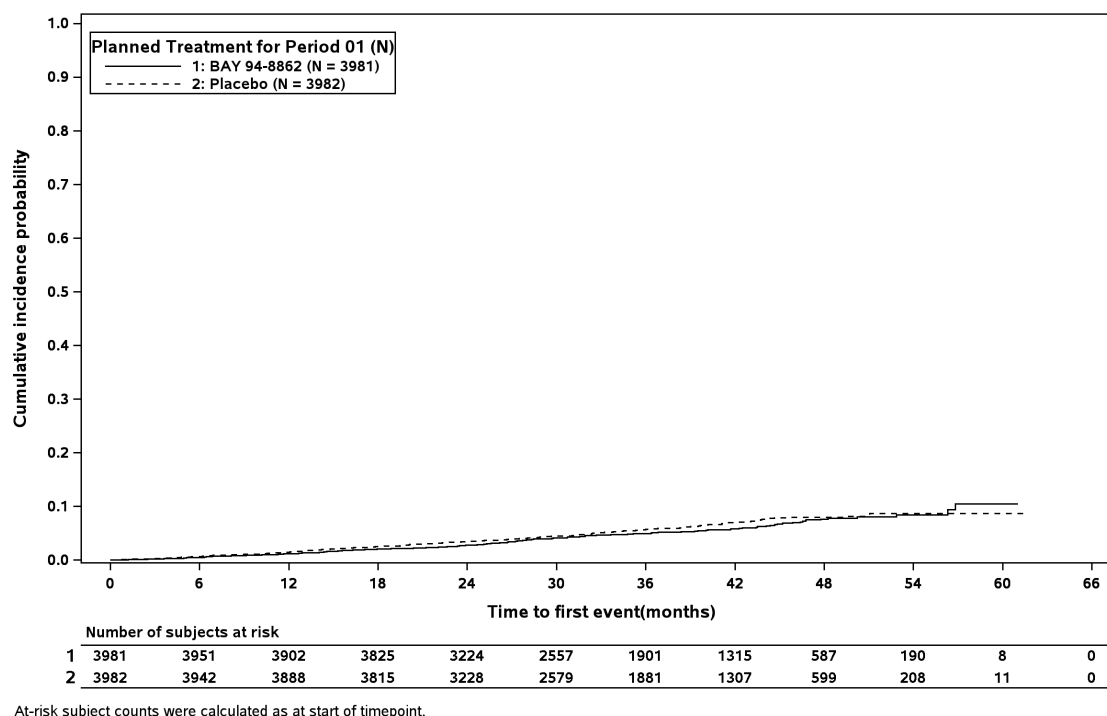


Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente kardiovaskulär bedingter Tod (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

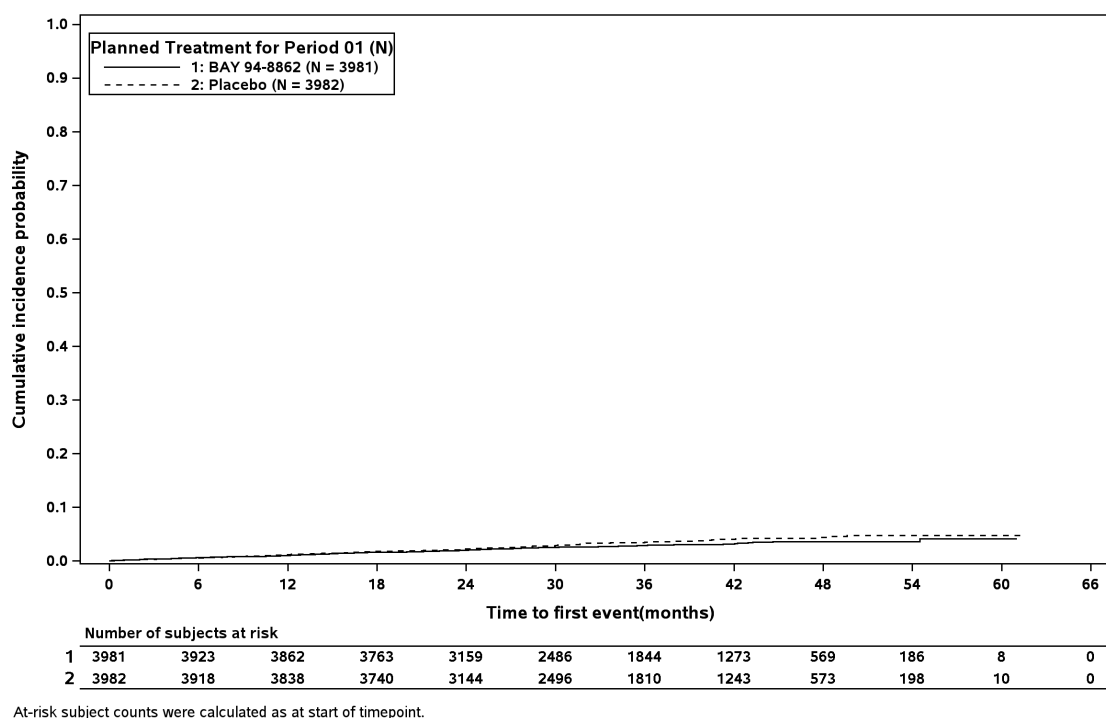


Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Myokardinfarkt (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

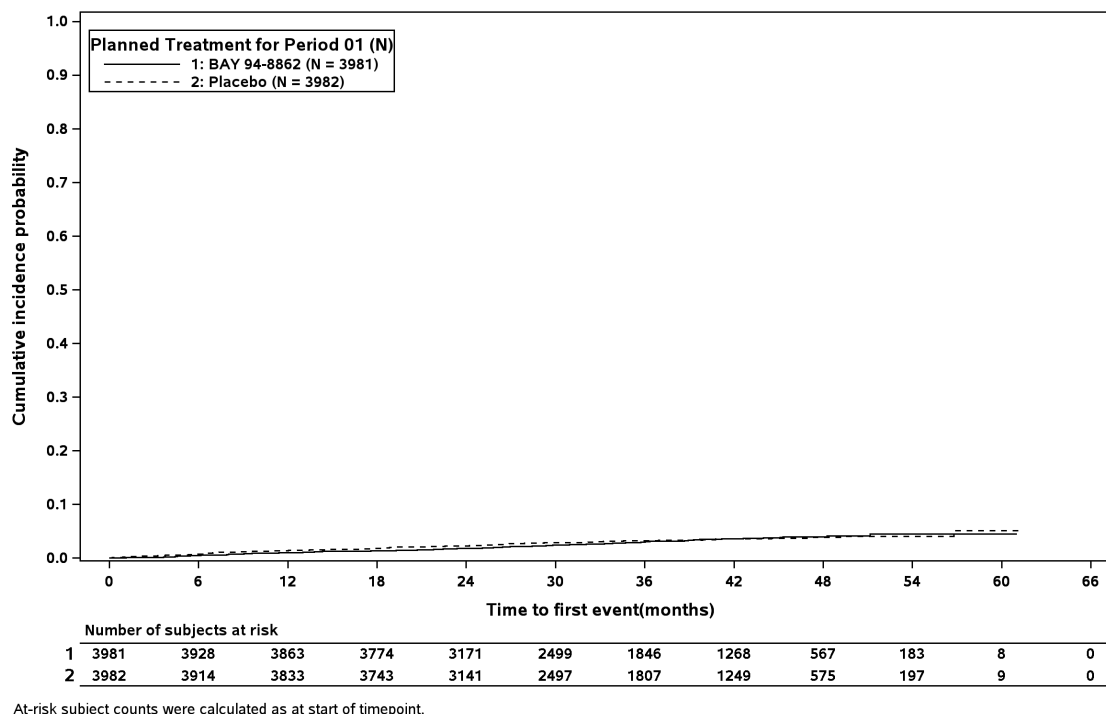
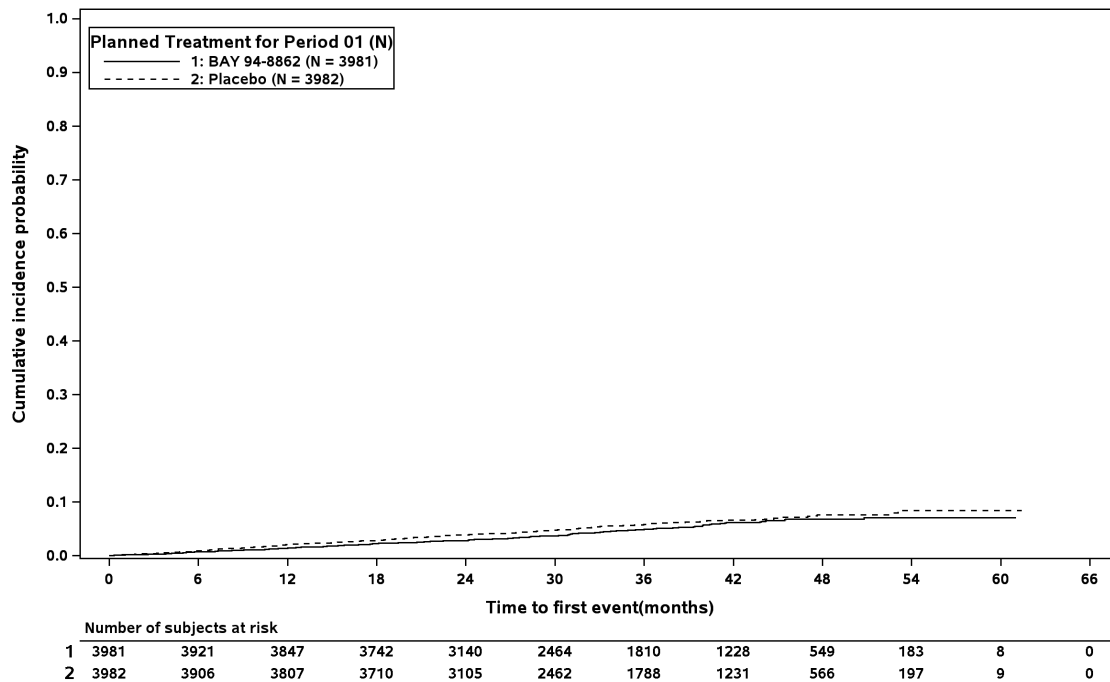


Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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 ( $p=0,9750$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,94];  $p=0,0026$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-H).

### 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<sup>a</sup>.</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. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 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<sup>a</sup>.</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<sup>b</sup>. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> |
| <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 4A relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor UACR 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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.

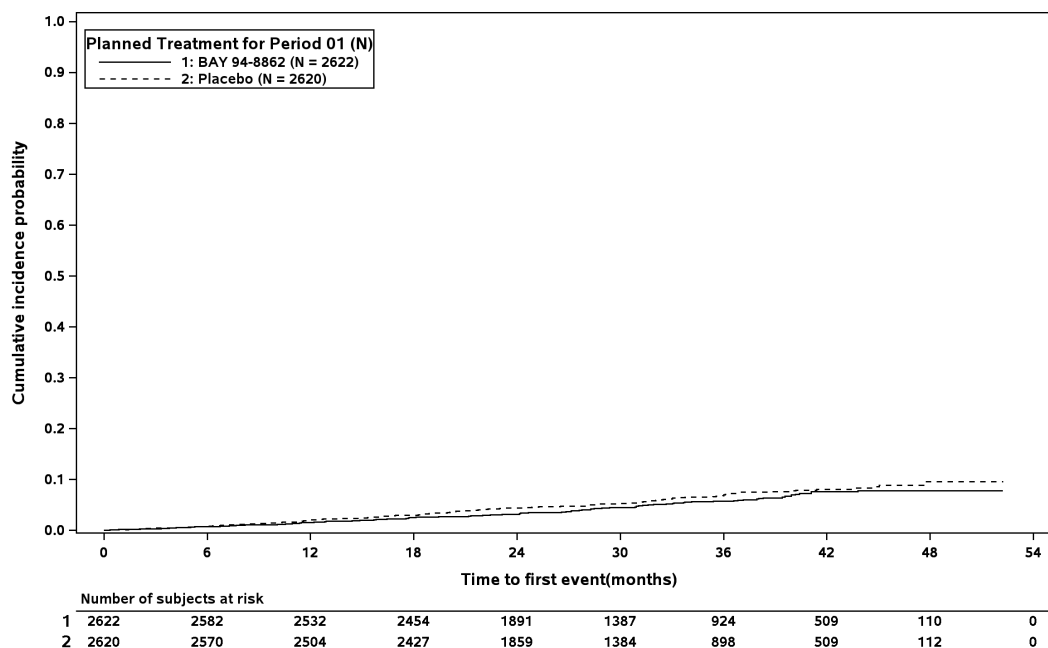
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |           |                                                | Placebo + SoC |           |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|---------------|-----------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Schwere Herzinsuffizienz-bedingte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |           |                                                |               |           |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 132 (5,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 157 (6,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,84 [0,66; 1,06];<br>0,1325            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 58 (4,3)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 76 (5,6)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,75 [0,53; 1,06];<br>0,1006            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |           |                                                |               |           |                                                |                                         |

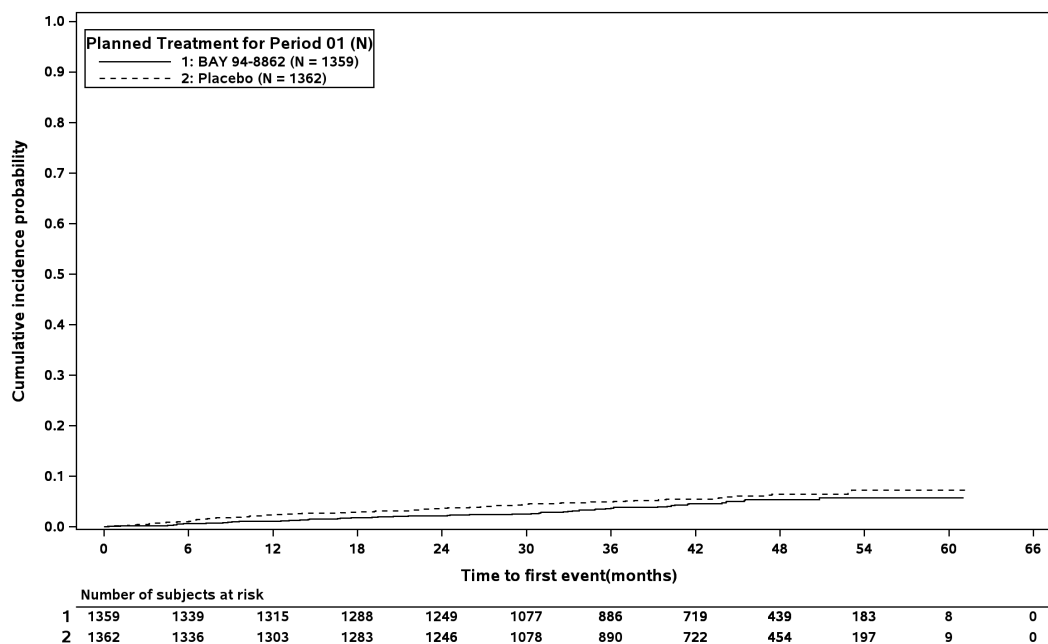




At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

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 3 und 4)

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 3 und 4)

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Finerenon + SoC |           |                                                | Placebo + SoC |           |                                                | Intervention vs. Kontrolle   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------------------|---------------|-----------|------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N               | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)     | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |           |                                                |               |           |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 132 (5,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 157 (6,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,83 [0,66; 1,05];<br>0,1173 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 58 (4,3)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 76 (5,6)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,76 [0,54; 1,07];<br>0,1210 |
| <b>Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |           |                                                |               |           |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 83 (3,2)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 134 (5,1) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,63 [0,48; 0,82];<br>0,0008 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 43 (3,2)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 63 (4,6)  | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,68 [0,46; 1,01];<br>0,0543 |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |           |                                                |               |           |                                                |                              |

**Studie FIDELIO-DKD**

Insgesamt trat bei 5,0% der Patienten im Interventionsarm und 6,0% 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]: 0,84 [0,66; 1,06];  $p=0,1325$ ). Die nicht stratifizierte Analyse bestätigt dieses Ergebnis. Die On-Treatment-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,82];  $p=0,0008$ ).

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt trat bei 4,3% der Patienten im Interventionsarm und 5,6% 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]: 0,75 [0,53; 1,06];  $p=0,1006$ ). 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

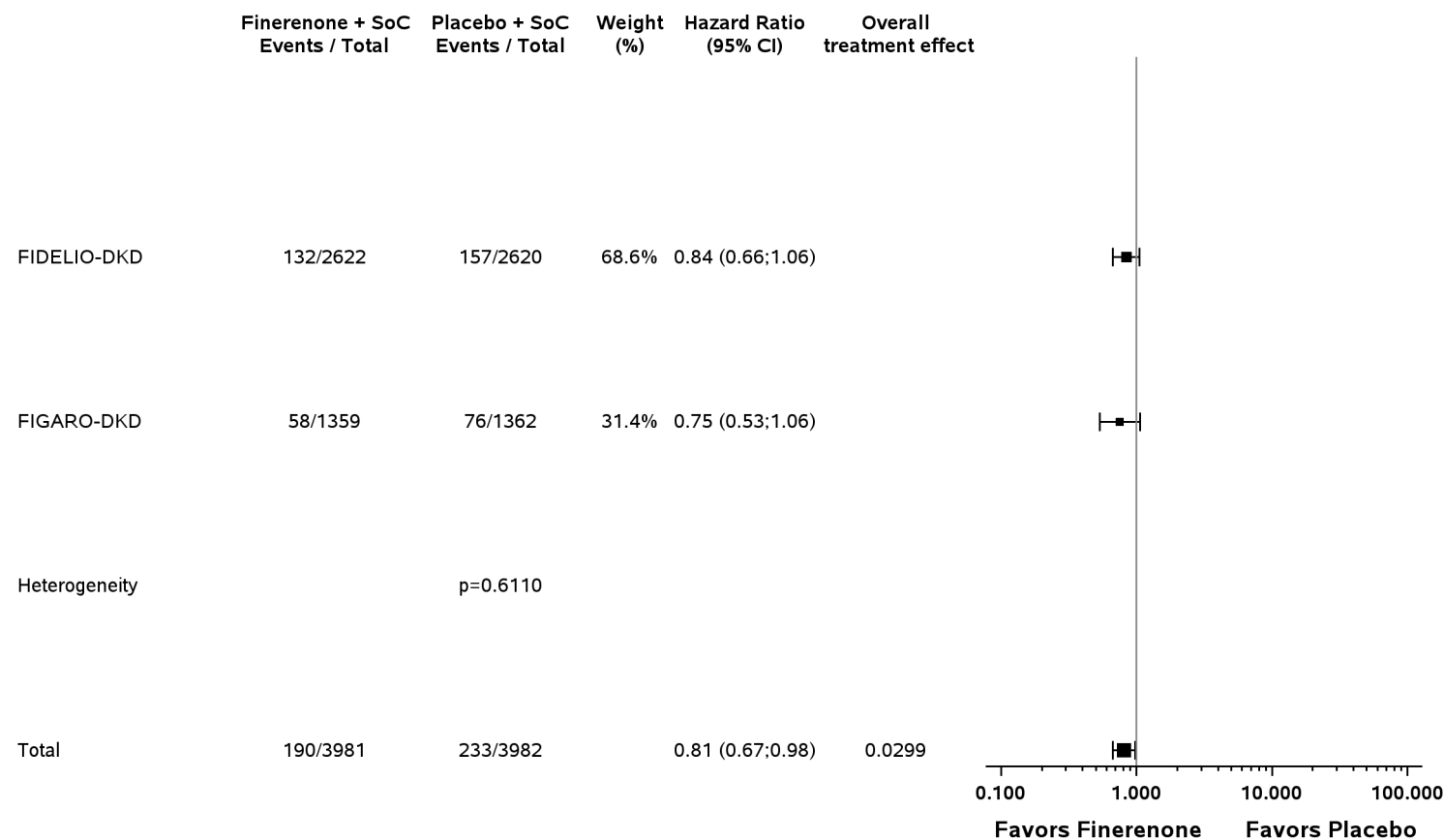
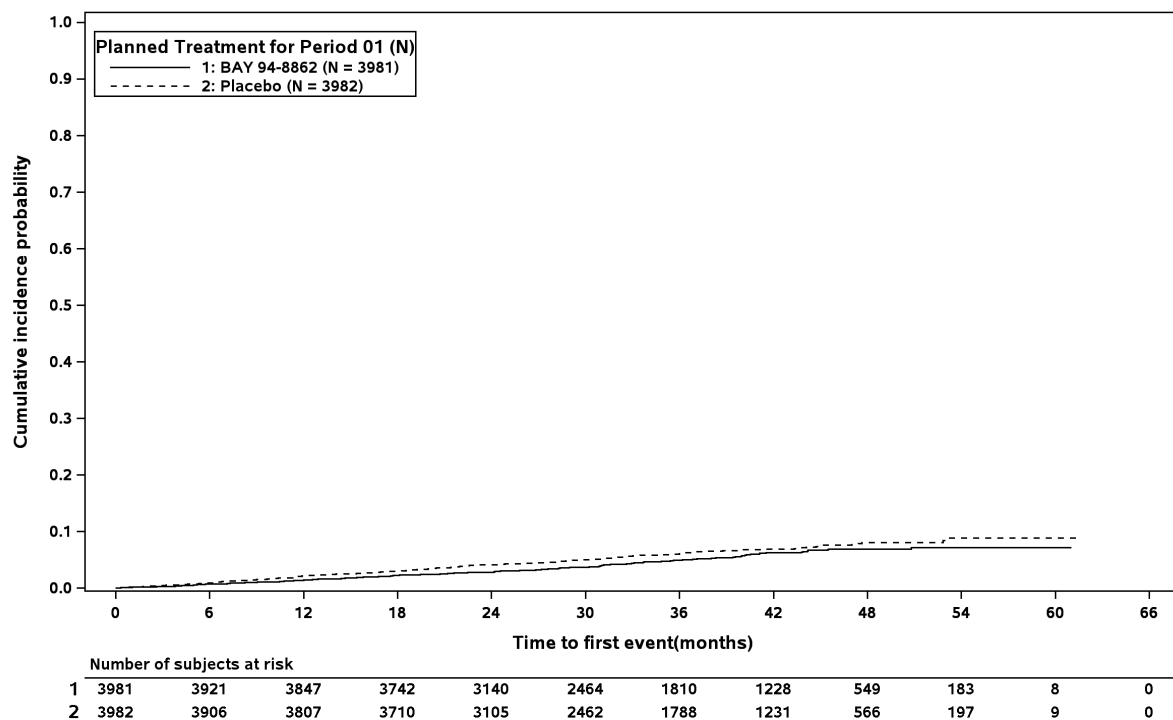


Abbildung 56: IPD-Meta-Analyse für schwere HF-bedingte Ereignisse aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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 ( $p=0,6110$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,81 [0,67; 0,98];  $p=0,0299$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-H).

### 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 | <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<sup>a</sup>.</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 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. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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<sup>a</sup>.</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<sup>b</sup>. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> |
| <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 4A relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor UACR 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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.

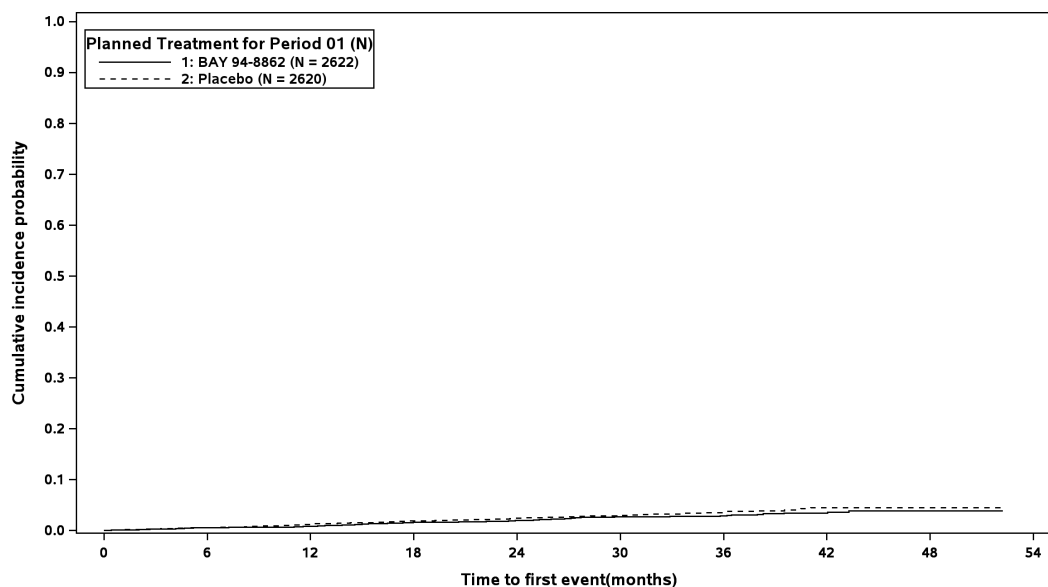
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |          |                                                | Placebo + SoC |          |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|------------------------------------------------|---------------|----------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)    | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)    | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Myokardinfarkt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |          |                                                |               |          |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 70 (2,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 83 (3,2) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,83 [0,60; 1,14];<br>0,2481            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 51 (3,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 58 (4,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,86 [0,59; 1,26];<br>0,4448            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |          |                                                |               |          |                                                |                                         |

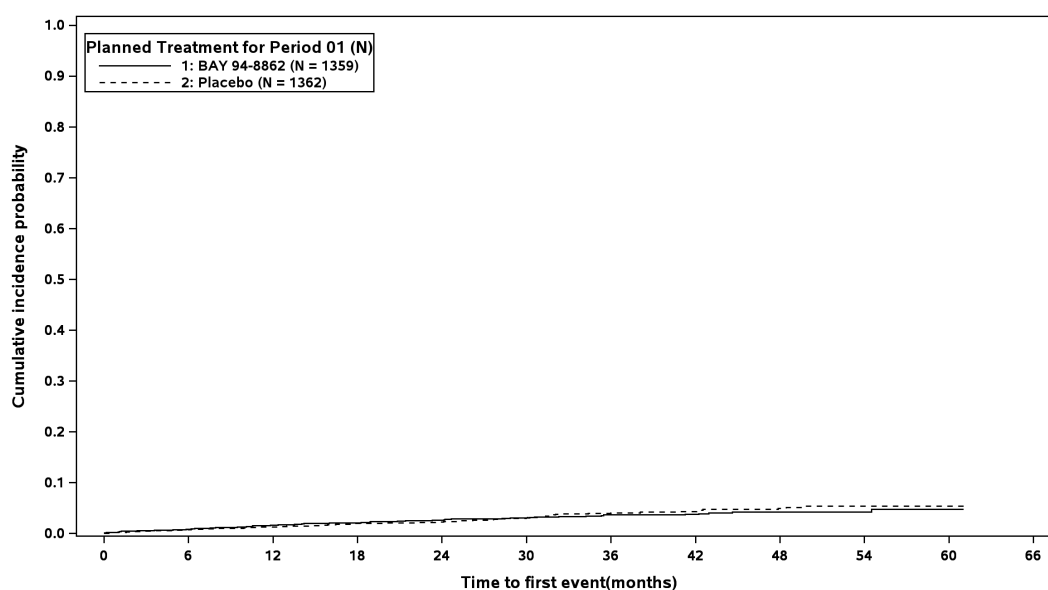




At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

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 3 und 4)

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Finerenon + SoC |          |                                                | Placebo + SoC |          |                                                | Intervention vs. Kontrolle   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|------------------------------------------------|---------------|----------|------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N               | n (%)    | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)    | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |          |                                                |               |          |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 70 (2,7) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 83 (3,2) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,83 [0,61; 1,15];<br>0,2634 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 51 (3,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 58 (4,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,88 [0,60; 1,28];<br>0,5059 |
| <b>Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |          |                                                |               |          |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 52 (2,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 66 (2,5) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,79 [0,55; 1,13];<br>0,2000 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 46 (3,4) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 52 (3,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,90 [0,60; 1,34];<br>0,5933 |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |          |                                                |               |          |                                                |                              |

**Studie FIDELIO-DKD**

Insgesamt erlitten 2,7% der Patienten im Interventionsarm und 3,2% 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]: 0,83 [0,60; 1,14];  $p=0,2481$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt erlitten 3,8% der Patienten im Interventionsarm und 4,3% 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]: 0,86 [0,59; 1,26];  $p=0,4448$ ). 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

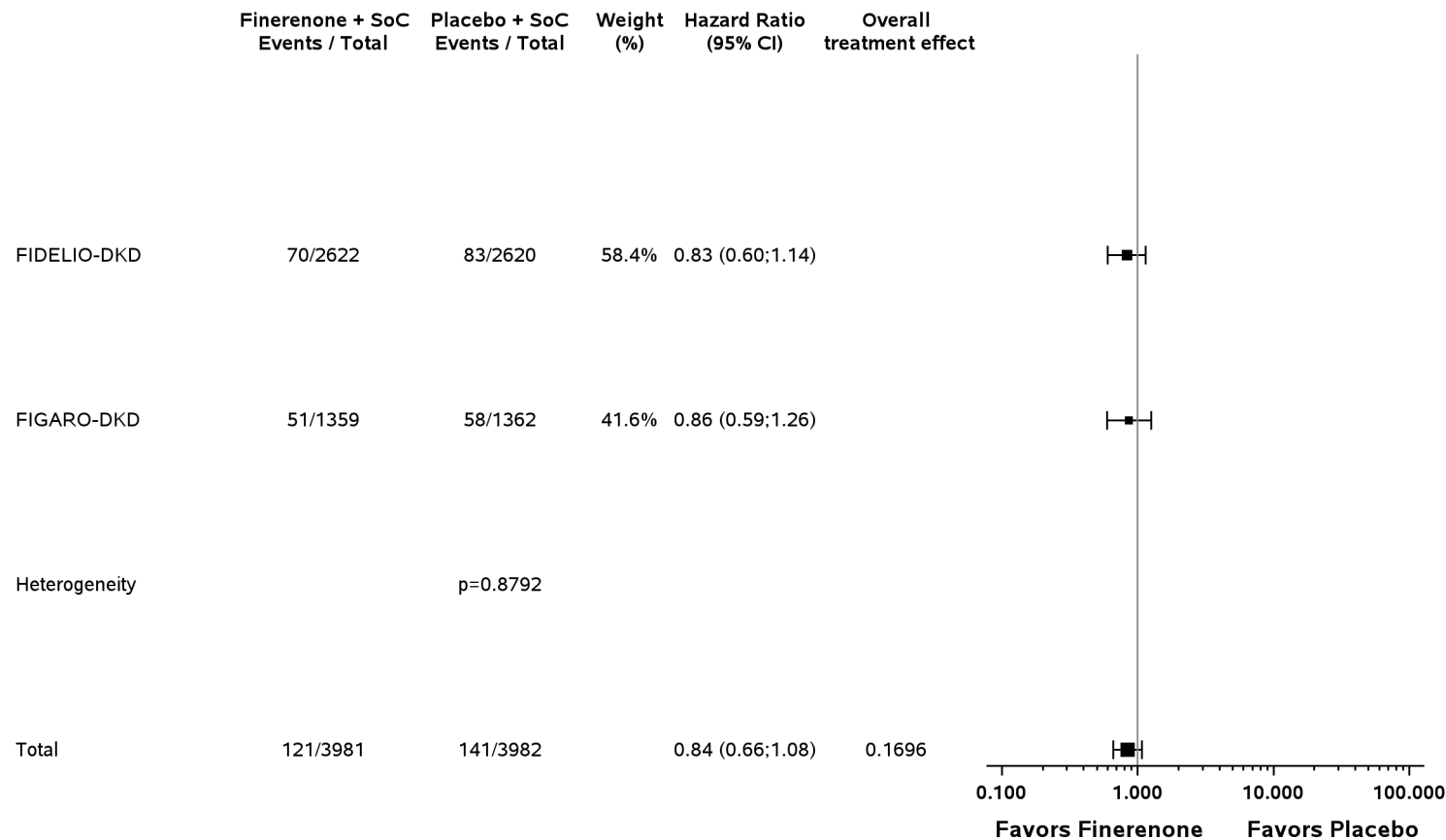


Abbildung 60: IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

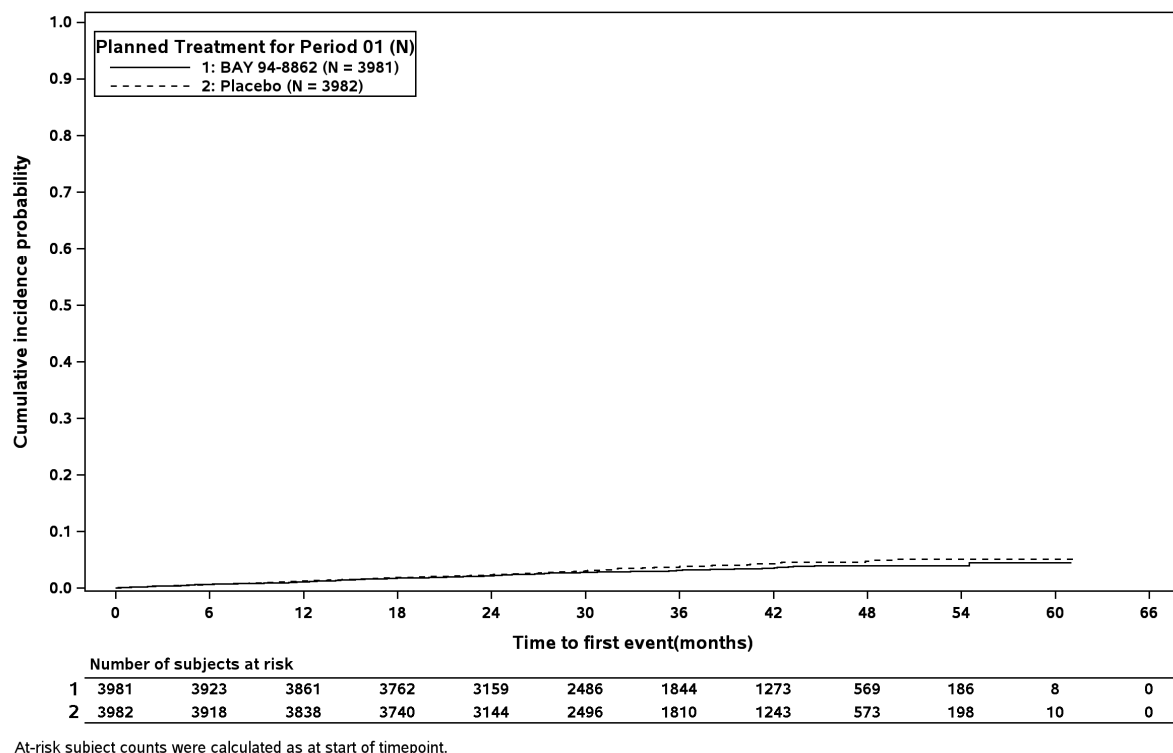


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt Myokardinfarkt vor ( $p=0,8792$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,84 [0,66; 1,08];  $p=0,1696$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-H).

### 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 | <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<sup>a</sup>.</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 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. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 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<sup>a</sup>.</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<sup>b</sup>. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)</li> </ul> |
| <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 4A relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor UACR 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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.

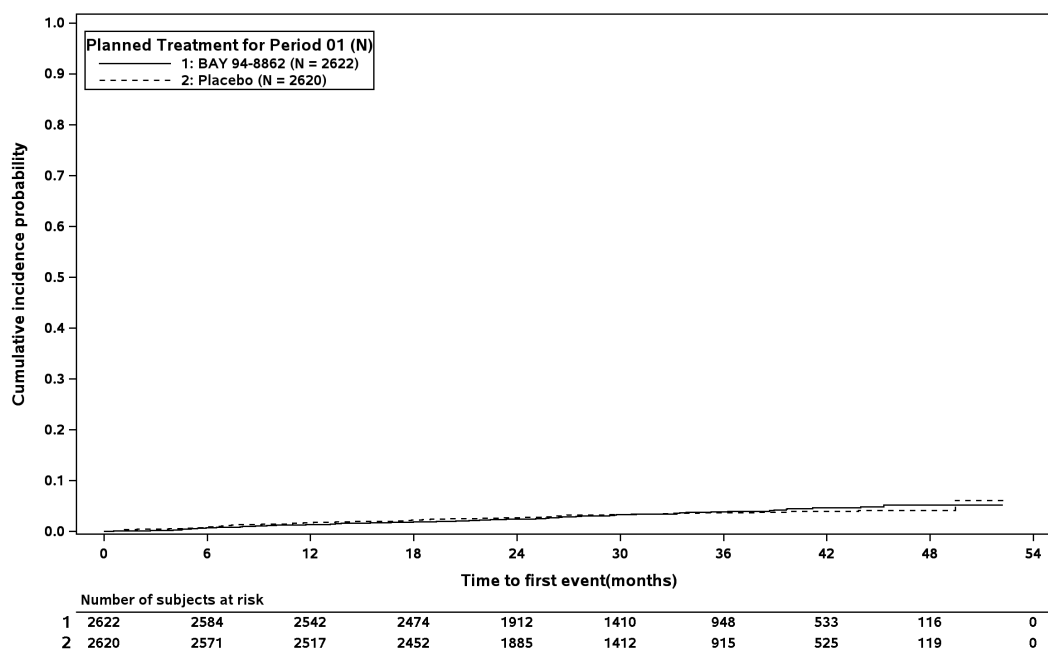
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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 3 und 4)

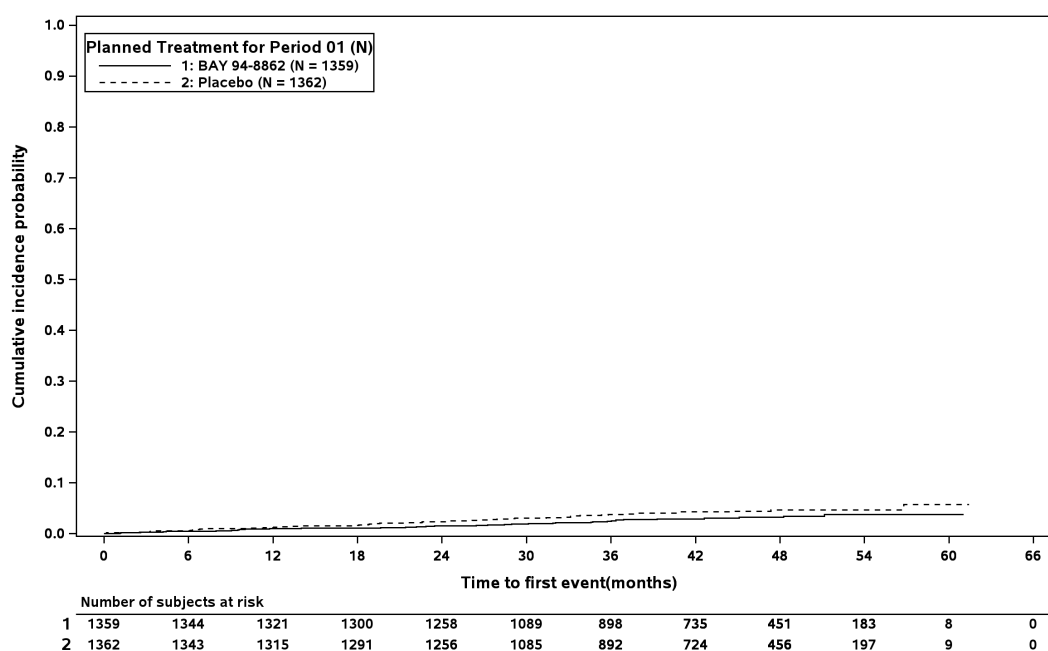
| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |          |                                                | Placebo + SoC |          |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|------------------------------------------------|---------------|----------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)    | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)    | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Schlaganfall</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |          |                                                |               |          |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 90 (3,4) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 87 (3,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,02 [0,76; 1,37];<br>0,8968            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 38 (2,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 54 (4,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,70 [0,46; 1,07];<br>0,0962            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</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 3 und 4)  
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 3 und 4)  
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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Finerenon + SoC |          |                                                | Placebo + SoC |          |                                                | Intervention vs. Kontrolle   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|------------------------------------------------|---------------|----------|------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N               | n (%)    | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)    | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert       |
| <b>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |          |                                                |               |          |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 90 (3,4) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 87 (3,3) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,03 [0,76; 1,38];<br>0,8696 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 38 (2,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 54 (4,0) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,70 [0,46; 1,06];<br>0,0932 |
| <b>Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |          |                                                |               |          |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.622           | 73 (2,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 2.620         | 73 (2,8) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1,01 [0,73; 1,40];<br>0,9336 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1.359           | 30 (2,2) | NE<br>[NE; NE]                                 | 1.362         | 44 (3,2) | NE<br>[NE; NE]                                 | 0,70 [0,44; 1,11];<br>0,1287 |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |          |                                                |               |          |                                                |                              |

**Studie FIDELIO-DKD**

Insgesamt erlitten 3,4% 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]: 1,02 [0,76; 1,37];  $p=0,8968$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt erlitten 2,8% der Patienten im Interventionsarm und 4,0% 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]: 0,70 [0,46; 1,07];  $p=0,0962$ ). 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

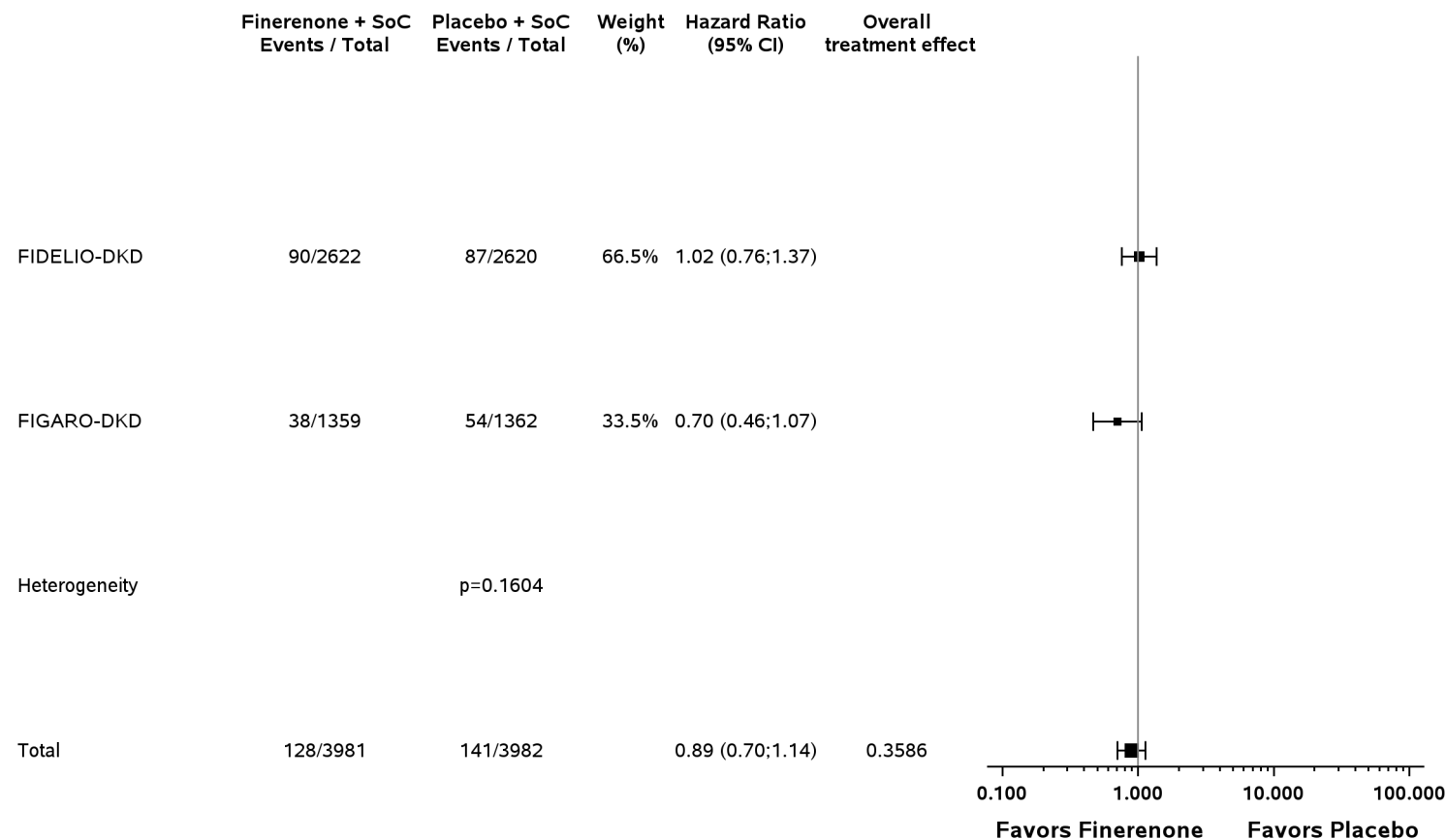


Abbildung 64: IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

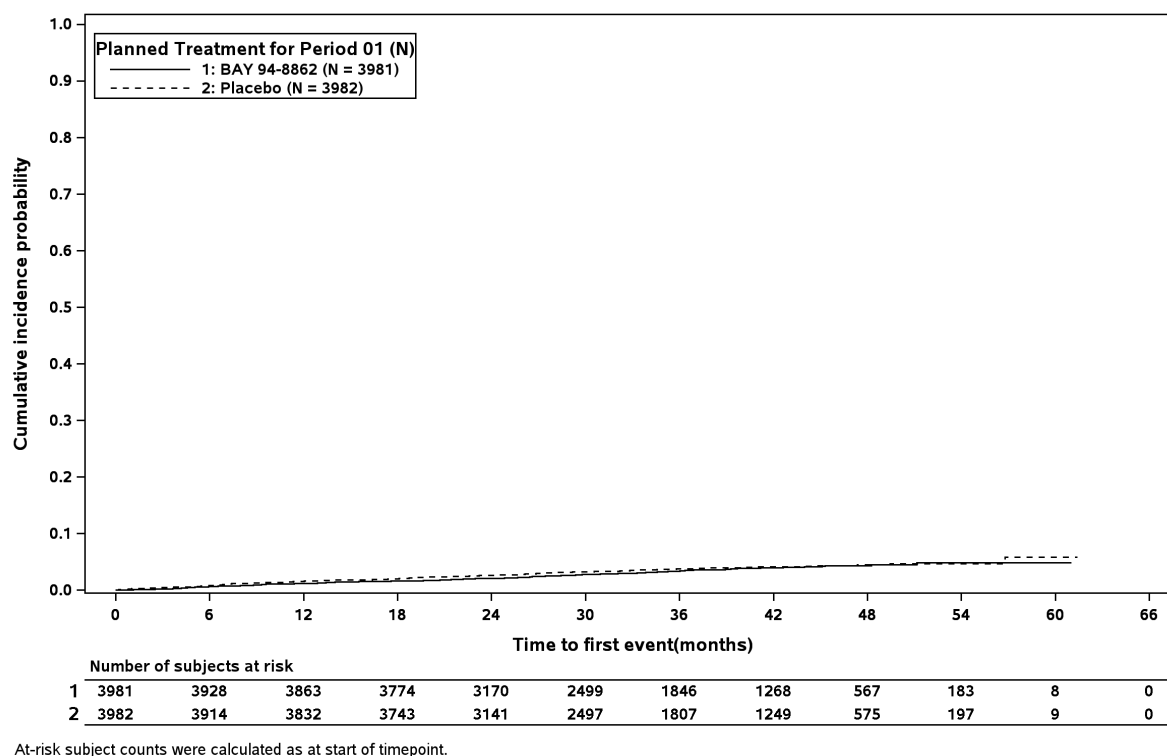


Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurven zur IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt Schlaganfall vor ( $p=0,1604$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,89 [0,70; 1,14]; 0,3586). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-H).

### 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 | <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<sup>a</sup>.</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 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. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse in der Auswertung (On-Treatment-Analyse)</li> <li>• Verwendung eines Andersen-Gill-Modells mit robuster Schätzung der SE zur Berücksichtigung wiederkehrender Ereignisse</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 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<sup>a</sup>.</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<sup>b</sup>. 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"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse in der Auswertung (On-Treatment-Analyse)</li> <li>• Verwendung eines Andersen-Gill-Modells mit robuster Schätzung der SE zur Berücksichtigung wiederkehrender Ereignisse</li> </ul> |
| <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 4A relevanten Teilpopulation entfällt der Stratifizierungsfaktor UACR 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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.

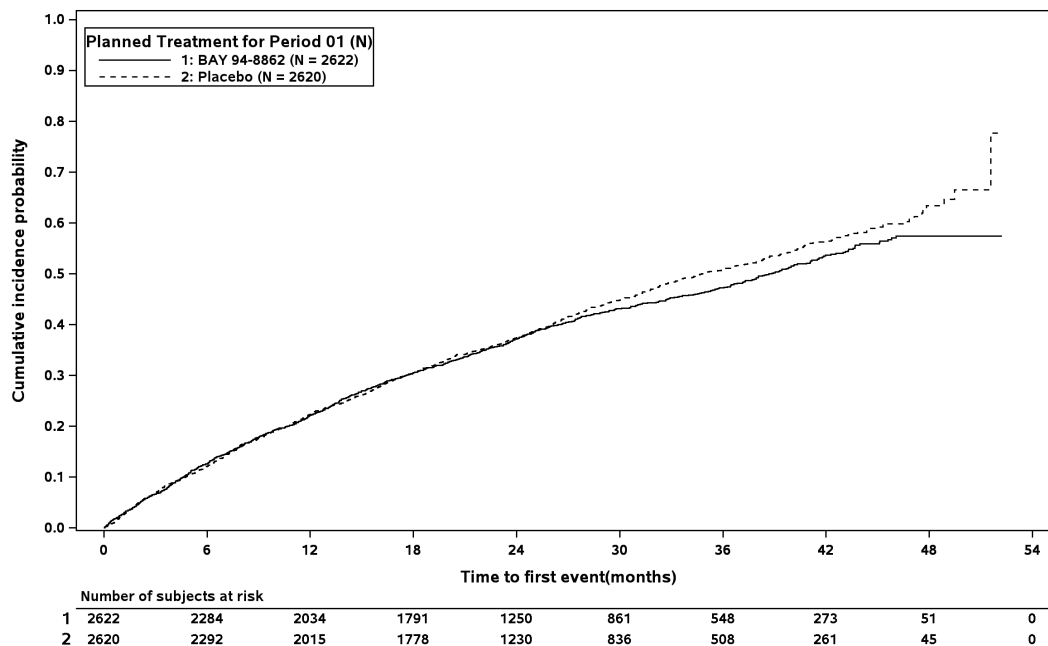
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Finerenon + SoC |                 |                                                | Placebo + SoC |                 |                                                | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------|---------------|-----------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N               | n (%)           | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)           | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI];<br>p-Wert                  |
| <b>Gesamthospitalisierung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                 |                                                |               |                 |                                                |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.622           | 1.176<br>(44,9) | 38,87<br>[36,47; 41,10]                        | 2.620         | 1.227<br>(46,8) | 34,87<br>[32,67; 37,93]                        | 0,95 [0,87; 1,03];<br>0,1838            |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1.359           | 670 (49,3)      | 43,20<br>[39,43; 49,13]                        | 1.362         | 687 (50,4)      | 41,20<br>[37,47; 45,70]                        | 0,97 [0,87; 1,07];<br>0,5209            |
| <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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |                 |                                                |               |                 |                                                |                                         |

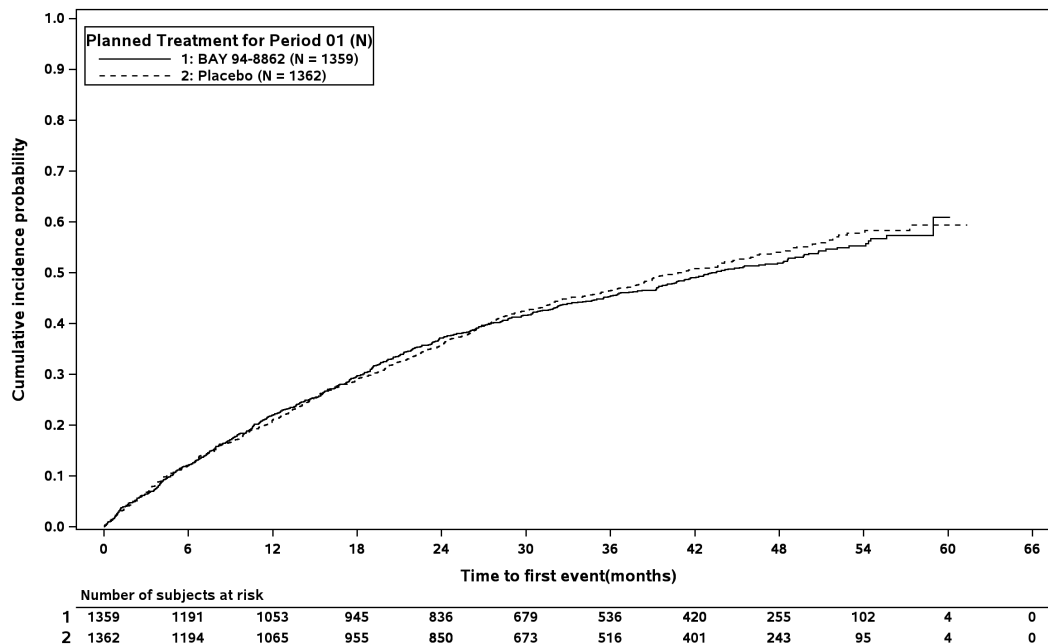




At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                          | Finerenon + SoC |                 |                                                | Placebo + SoC |                 |                                                | Intervention vs. Kontrolle   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------|---------------|-----------------|------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                 | N               | n (%)           | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | N             | n (%)           | Mediane Zeit (Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR/IRR [95%-KI];<br>p-Wert   |
| <b>Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests<sup>b</sup></b>                                                 |                 |                 |                                                |               |                 |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                     | 2.622           | 1.176<br>(44,9) | 38,87<br>[36,47; 41,10]                        | 2.620         | 1.227<br>(46,8) | 34,87<br>[32,67; 37,93]                        | 0,95 [0,87; 1,02];<br>0,1673 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                      | 1.359           | 670 (49,3)      | 43,20<br>[39,43; 49,13]                        | 1.362         | 687 (50,4)      | 41,20<br>[37,47; 45,70]                        | 0,97 [0,87; 1,08];<br>0,6174 |
| <b>Berücksichtigung der innerhalb des Zeitraums von Randomisierung bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung aufgetretenen Ereignisse (On-Treatment-Analyse)<sup>c</sup></b> |                 |                 |                                                |               |                 |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                     | 2.622           | 1.034<br>(39,4) | 39,67<br>[37,67; 42,27]                        | 2.620         | 1.100<br>(42,0) | 35,97<br>[33,50; 39,27]                        | 0,95 [0,87; 1,03];<br>0,2228 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                      | 1.359           | 605 (44,5)      | 44,37<br>[39,43; 50,10]                        | 1.362         | 626 (46,0)      | 41,57<br>[38,03; 46,60]                        | 0,97 [0,87; 1,09];<br>0,5990 |
| <b>Verwendung eines Andersen-Gill-Modells mit robuster Schätzung der SE zur Berücksichtigung wiederkehrender Ereignisse<sup>d</sup></b>                                         |                 |                 |                                                |               |                 |                                                |                              |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                     | 2.622           | -               | -                                              | 2.620         | -               | -                                              | 0,88 [0,65; 1,19];<br>0,4157 |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                      | 1.359           | -               | -                                              | 1.362         | -               | -                                              | 0,74 [0,50; 1,11];<br>0,1522 |

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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich nach UACR zum Zeitpunkt des Screenings bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung

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 44,9% der Patienten im Interventionsarm und 46,8% der Patienten im Kontrollarm im Verlauf der Studie mindestens einmal hospitalisiert werden. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung betrug 38,87 Monate im Interventionsarm und 34,87 Monate im Kontrollarm. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,95 [0,87; 1,03];  $p=0,1838$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt mussten 49,3% der Patienten im Interventionsarm und 50,4% der Patienten im Kontrollarm im Verlauf der Studie mindestens einmal hospitalisiert werden. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung betrug 43,20 Monate im Interventionsarm und 41,20 Monate im Kontrollarm. Zwischen den Behandlungen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,97 [0,87; 1,07];  $p=0,5209$ ). 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

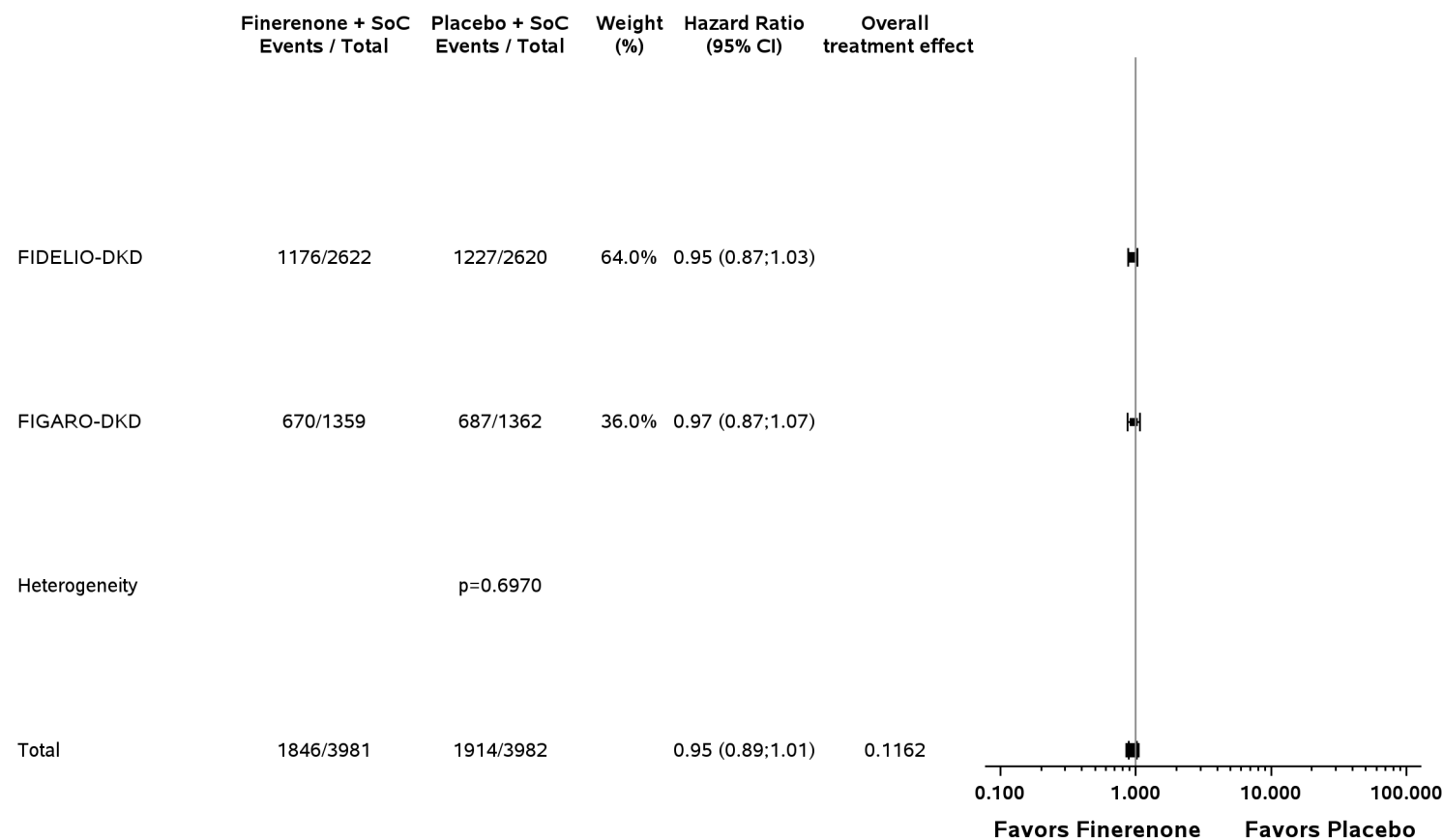
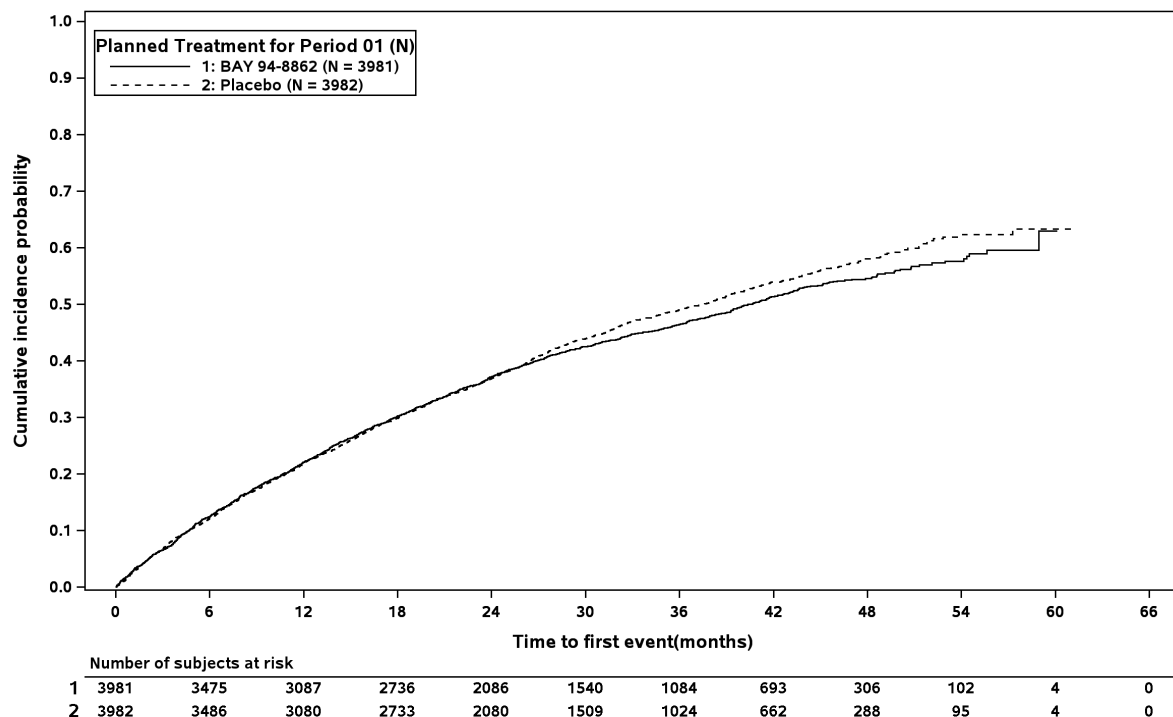


Abbildung 68: IPD-Meta-Analyse für Gesamthospitalisierung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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 ( $p=0,6970$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,95 [0,89; 1,01];  $p=0,1162$ ). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis (siehe Anhang 4-H).

### 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.<br>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 <sup>a</sup> . |

| 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"> <li>• Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline der EQ-5D VAS über die Erhebungsdauer hinweg mittels MMRM-Analyse</li> <li>• 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</li> <li>• Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms<sup>b</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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<sup>a</sup>.</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"> <li>• Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline der EQ-5D VAS über die Erhebungsdauer hinweg mittels MMRM-Analyse</li> <li>• 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</li> <li>• Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms<sup>b</sup></li> </ul> |
| <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-H 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                 | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Intervention vs. Kontrolle          |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>Verschlechterung um ≥15 Punkte</b>                                                                                                                                                                                                  |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.622           | 840 (32,0) | 2.620         | 865 (33,0) | 0,97 [0,90; 1,05];<br>0,4334        | 0,96 [0,85; 1,07]        | -0,01 [-0,04; 0,02]      |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.359           | 480 (35,3) | 1.362         | 439 (32,2) | 1,10 [0,99; 1,22];<br>0,0890        | 1,15 [0,98; 1,35]        | 0,03 [0,00; 0,07]        |
| <b>Verbesserung um ≥15 Punkte</b>                                                                                                                                                                                                      |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.622           | 600 (22,9) | 2.620         | 597 (22,8) | 1,01 [0,91; 1,11];<br>0,9193        | 1,01 [0,88; 1,15]        | 0,00 [-0,02; 0,02]       |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.359           | 337 (24,8) | 1.362         | 354 (26,0) | 0,95 [0,83; 1,08];<br>0,4205        | 0,94 [0,79; 1,12]        | -0,01 [-0,04; 0,02]      |
| a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell<br>b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell<br>c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |



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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Finerenon + SoC |                                                                                                       | Placebo + SoC |                                                                                                       | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N               | MW (SD) zu Baseline <sup>a</sup> /<br>LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup> Veränderung<br>gegenüber Baseline | N             | MW (SD) zu Baseline <sup>a</sup> /<br>LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup> Veränderung<br>gegenüber Baseline | LS-Mean [95%-KI] Differenz;<br>p-Wert   |
| <b>Veränderung der EQ-5D VAS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |                                                                                                       |               |                                                                                                       |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2.567           | 73,6 (16,8)                                                                                           | 2.551         | 72,9 (16,8)                                                                                           | -                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2.386           | NB [NB; NB] <sup>c</sup>                                                                              | 2.366         | NB [NB; NB] <sup>c</sup>                                                                              | NB [NB; NB];<br>NB <sup>c</sup>         |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1.326           | 73,8 (16,0)                                                                                           | 1.330         | 72,9 (17,1)                                                                                           | -                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.245           | -0,58 [-1,42; 0,26]                                                                                   | 1.234         | -0,42 [-1,29; 0,46]                                                                                   | -0,16 [-1,18; 0,86];<br>0,7582          |
| <p>a: Arithmetischer MW mit arithmetischer SD</p> <p>b: Berechnet mittels MMRM; das Modell umfasst die Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable), Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich die Kovariate UACR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable) bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich die Kovariate Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung.</p> <p>c: Aufgrund von Konvergenzproblemen liegt kein Ergebnis vor.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                 |                                                                                                       |               |                                                                                                       |                                         |

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 3 und 4)

| Studie                                                     | Erhebungs-zeitpunkt         | 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                    | 2.567/2.622 (97,9)                   | 2.567/2.620 (98,0)                           | 2.551/2.620 (97,4)                   | 2.551/2.618 (97,4)                           |
|                                                            | Monat 12                    | 2.369/2.622 (90,4)                   | 2.369/2.499 (94,8)                           | 2.371/2.620 (90,5)                   | 2.371/2.497 (95,0)                           |
|                                                            | Monat 24                    | 1.668/2.622 (63,6)                   | 1.668/1.817 (91,8)                           | 1.653/2.620 (63,1)                   | 1.653/1.811 (91,3)                           |
|                                                            | Monat 36                    | 791/2.622 (30,2)                     | 791/879 (90,0)                               | 771/2.620 (29,4)                     | 771/861 (89,5)                               |
|                                                            | Monat 48                    | 66/2.622 (2,5)                       | 66/73 (90,4)                                 | 57/2.620 (2,2)                       | 57/65 (87,7)                                 |
|                                                            | Vorzeitiger Therapieabbruch | 134/2.622 (5,1)                      | 134/158 (84,8)                               | 104/2.620 (4,0)                      | 104/119 (87,4)                               |
|                                                            | EoS                         | 2.001/2.622 (76,3)                   | 2.001/2.333 (85,8)                           | 1.982/2.620 (75,6)                   | 1.982/2.301 (86,1)                           |
| FIGARO-DKD                                                 | Baseline                    | 1.326/1.359 (97,6)                   | 1.326/1.359 (97,6)                           | 1.330/1.362 (97,7)                   | 1.330/1.362 (97,7)                           |
|                                                            | Monat 12                    | 1.234/1.359 (90,8)                   | 1.234/1.310 (94,2)                           | 1.235/1.362 (90,7)                   | 1.235/1.295 (95,4)                           |
|                                                            | Monat 24                    | 1.112/1.359 (81,8)                   | 1.112/1.229 (90,5)                           | 1.107/1.362 (81,3)                   | 1.107/1.236 (89,6)                           |
|                                                            | Monat 36                    | 732/1.359 (53,9)                     | 732/852 (85,9)                               | 732/1.362 (53,7)                     | 732/860 (85,1)                               |
|                                                            | Monat 48                    | 320/1.359 (23,5)                     | 320/401 (79,8)                               | 308/1.362 (22,6)                     | 308/408 (75,5)                               |
|                                                            | Monat 60                    | 1/1.359 (0,1)                        | 1/1 (100,0)                                  | 2/1.362 (0,1)                        | 2/2 (100,0)                                  |
|                                                            | Vorzeitiger Therapieabbruch | 52/1.359 (3,8)                       | 52/65 (80,0)                                 | 70/1.362 (5,1)                       | 70/77 (90,9)                                 |
|                                                            | EoS                         | 1.006/1.359 (74,0)                   | 1.006/1.143 (88,0)                           | 986/1.362 (72,4)                     | 986/1.143 (86,3)                             |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                             |                                      |                                              |                                      |                                              |

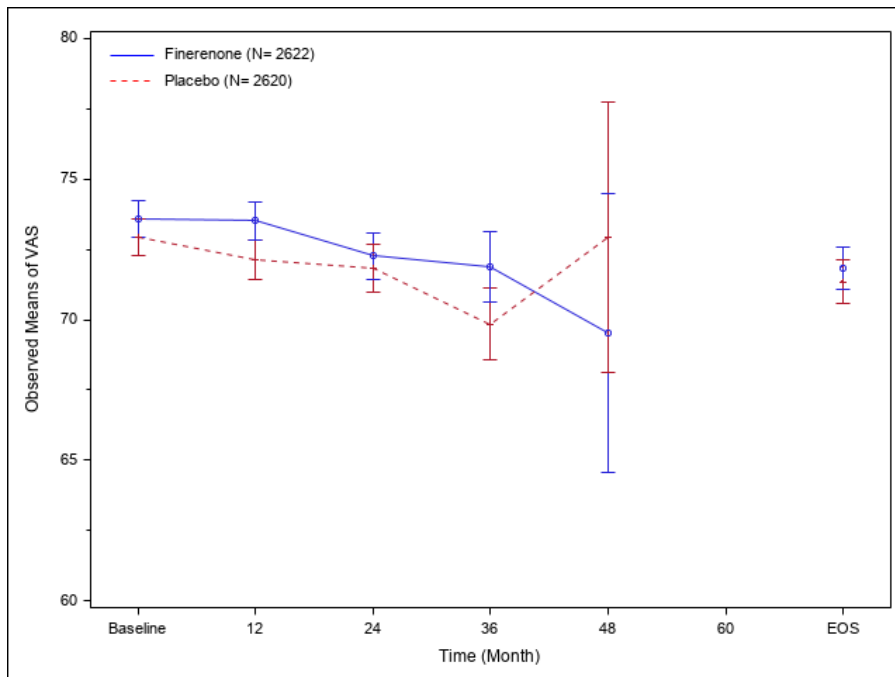


Abbildung 70: Werte (MW [95%-KI]) der EQ-5D VAS im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

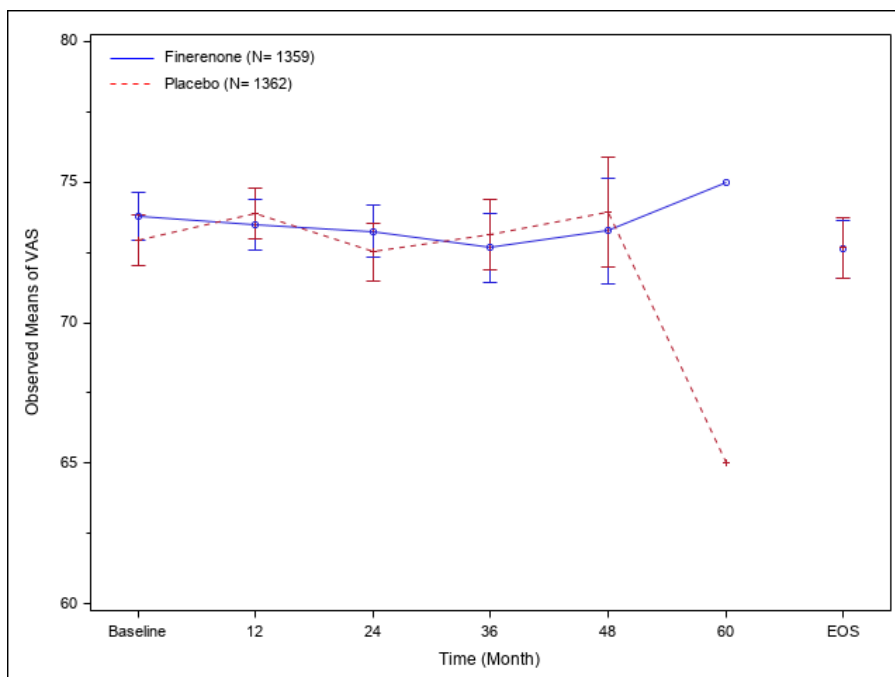


Abbildung 71: Werte (MW [95%-KI]) der EQ-5D VAS im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

**Studie FIDELIO-DKD**

Insgesamt berichteten 32,0% der Patienten im Interventionsarm und 33,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte auf der EQ-5D VAS. Mindestens eine Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte berichteten 22,9% der Patienten im Interventionsarm und 22,8% der Patienten im Kontrollarm. Zwischen den Behandlungen besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Aufgrund von Konvergenzproblemen liegt für die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS kein Ergebnis vor.

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 85,0%. Auch zu EoS konnte in beiden Studienarmen ein Rücklauf von über 85,0% erreicht werden.

**Studie FIGARO-DKD**

Insgesamt berichteten 35,3% der Patienten im Interventionsarm und 32,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte auf der EQ-5D VAS. Mindestens eine Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte berichteten 24,8% der Patienten im Interventionsarm und 26,0% 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 85,0%. 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-H 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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable), 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

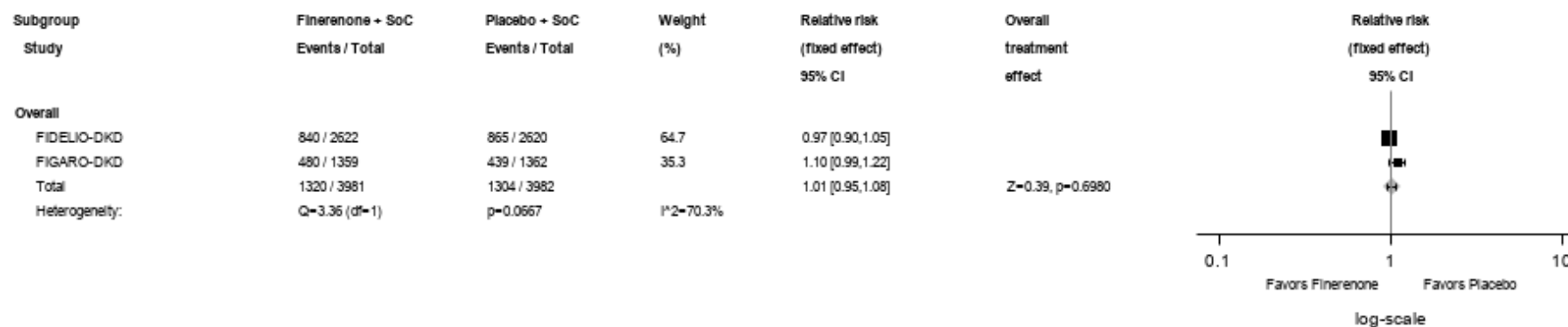


Abbildung 72: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

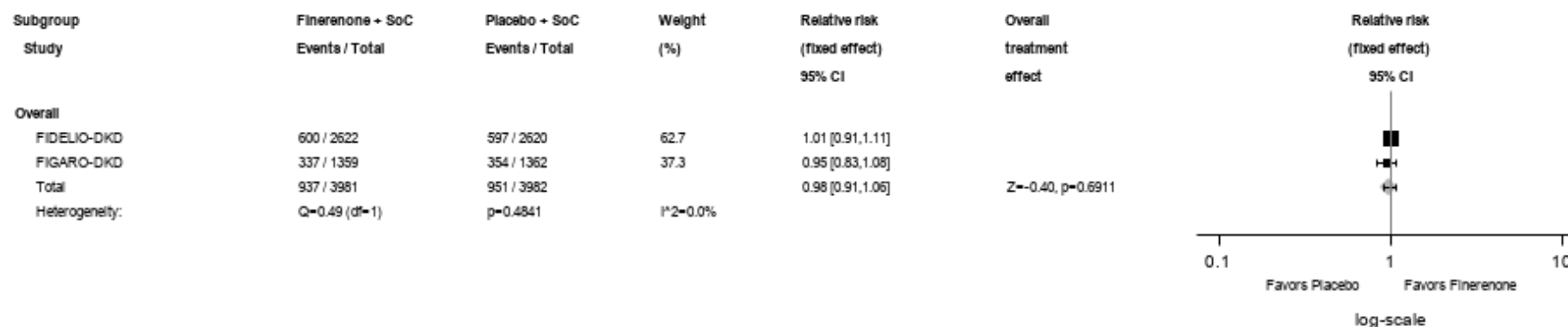


Abbildung 73: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

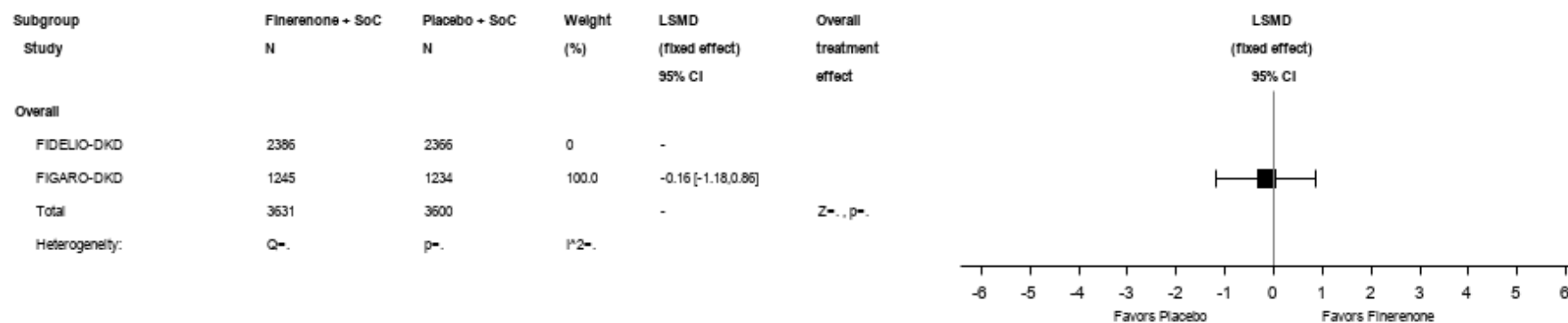


Abbildung 74: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt weder für die Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte auf der EQ-5D VAS ( $p=0,0667$ ) noch die Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte ( $p=0,4841$ ) 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]: 1,01 [0,95; 1,08];  $p=0,6980$ ) als auch der Verbesserung (RR [95%-KI]: 0,98 [0,91; 1,06];  $p=0,6911$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aufgrund von Konvergenzproblemen liegt für die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS kein Ergebnis vor.

### 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)<sup>a</sup> 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"> <li>• PCS mit einer Skalenspannweite von 13 bis 69 Punkte</li> <li>• MCS mit einer Skalenspannweite von 10 bis 70 Punkte</li> <li>• Krankheitslast der Nierenerkrankung mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte</li> <li>• Symptome und Probleme der Nierenerkrankung mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte</li> <li>• Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte</li> </ul> <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<sup>b</sup>.</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</p> |



| Studie     | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>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"> <li>• Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline für jede Domäne des KDQoL-36 über die Erhebungsdauer hinweg mittels MMRM-Analyse</li> <li>• 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</li> <li>• Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms<sup>c</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| FIGARO-DKD | <p>Der KDQoL-36 (Version 1.0)<sup>a</sup> 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"> <li>• PCS mit einer Skalenspannweite von 13 bis 69 Punkte</li> <li>• MCS mit einer Skalenspannweite von 10 bis 70 Punkte</li> <li>• Krankheitslast der Nierenerkrankung mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte</li> <li>• Symptome und Probleme der Nierenerkrankung mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte</li> <li>• Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 Punkte</li> </ul> <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<sup>b</sup>.</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"> <li>• Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline für jede Domäne des KDQoL-36 über die Erhebungsdauer hinweg mittels MMRM-Analyse</li> <li>• 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</li> <li>• Grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms<sup>c</sup></li> </ul> <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> |

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | b: Letzter Erhebungszeitpunkt bei vorzeitigem Behandlungsabbruch war die Visite zum Ende der Behandlung, anderenfalls die Visite zum EoS. |
|        | c: Eine tabellarische Darstellung der Werte im Studienverlauf ist ergänzend in Anhang 4-H abgelegt.                                       |
|        | Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.                                                                                |

*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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 3 und 4)

| Studie                               | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Intervention vs. Kontrolle          |                          |                          |
|--------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                      | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>Domäne PCS</b>                    |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| <b>Verschlechterung um ≥8 Punkte</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                          | 2.622           | 836 (31,9) | 2.620         | 876 (33,4) | 0,95 [0,88; 1,03];<br>0,2085        | 0,93 [0,83; 1,05]        | -0,02 [-0,04; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                           | 1.359           | 482 (35,5) | 1.362         | 482 (35,4) | 1,00 [0,90; 1,11];<br>0,9962        | 1,01 [0,86; 1,18]        | 0,00 [-0,03; 0,04]       |
| <b>Verbesserung um ≥8 Punkte</b>     |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                          | 2.622           | 574 (21,9) | 2.620         | 532 (20,3) | 1,08 [0,97; 1,20];<br>0,1601        | 1,10 [0,97; 1,26]        | 0,02 [0,00; 0,04]        |
| FIGARO-DKD                           | 1.359           | 307 (22,6) | 1.362         | 318 (23,3) | 0,97 [0,84; 1,11];<br>0,6389        | 0,96 [0,80; 1,15]        | -0,01 [-0,04; 0,02]      |
| <b>Domäne MCS</b>                    |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| <b>Verschlechterung um ≥9 Punkte</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                          | 2.622           | 873 (33,3) | 2.620         | 800 (30,5) | 1,09 [1,01; 1,18];<br>0,0258        | 1,14 [1,01; 1,28]        | 0,03 [0,00; 0,05]        |
| FIGARO-DKD                           | 1.359           | 486 (35,8) | 1.362         | 453 (33,3) | 1,08 [0,97; 1,19];<br>0,1600        | 1,12 [0,96; 1,31]        | 0,03 [-0,01; 0,06]       |
| <b>Verbesserung um ≥9 Punkte</b>     |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                          | 2.622           | 533 (20,3) | 2.620         | 540 (20,6) | 0,99 [0,89; 1,10];<br>0,8229        | 0,98 [0,86; 1,12]        | 0,00 [-0,03; 0,02]       |
| FIGARO-DKD                           | 1.359           | 299 (22,0) | 1.362         | 287 (21,1) | 1,05 [0,91; 1,21];<br>0,5440        | 1,06 [0,88; 1,27]        | 0,01 [-0,02; 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];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung</b>        |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| <b>Verschlechterung um ≥15 Punkte</b>                    |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                              | 2.622           | 973 (37,1) | 2.620         | 955 (36,5) | 1,02 [0,95; 1,09];<br>0,6609        | 1,03 [0,92; 1,15]        | 0,01 [-0,02; 0,03]       |
| FIGARO-DKD                                               | 1.359           | 543 (40,0) | 1.362         | 504 (37,0) | 1,08 [0,98; 1,19];<br>0,1153        | 1,14 [0,98; 1,33]        | 0,03 [-0,01; 0,07]       |
| <b>Verbesserung um ≥15 Punkte</b>                        |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                              | 2.622           | 803 (30,6) | 2.620         | 778 (29,7) | 1,03 [0,95; 1,12];<br>0,4740        | 1,05 [0,93; 1,18]        | 0,01 [-0,02; 0,03]       |
| FIGARO-DKD                                               | 1.359           | 361 (26,6) | 1.362         | 399 (29,3) | 0,91 [0,80; 1,02];<br>0,1072        | 0,87 [0,74; 1,03]        | -0,03 [-0,06; 0,01]      |
| <b>Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| <b>Verschlechterung um ≥15 Punkte</b>                    |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                              | 2.622           | 578 (22,0) | 2.620         | 568 (21,7) | 1,02 [0,92; 1,13];<br>0,7429        | 1,02 [0,90; 1,17]        | 0,00 [-0,02; 0,03]       |
| FIGARO-DKD                                               | 1.359           | 306 (22,5) | 1.362         | 317 (23,3) | 0,96 [0,84; 1,11];<br>0,6020        | 0,96 [0,80; 1,15]        | -0,01 [-0,04; 0,03]      |
| <b>Verbesserung um ≥15 Punkte</b>                        |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                              | 2.622           | 314 (12,0) | 2.620         | 303 (11,6) | 1,04 [0,89; 1,20];<br>0,6486        | 1,04 [0,88; 1,23]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| FIGARO-DKD                                               | 1.359           | 177 (13,0) | 1.362         | 171 (12,6) | 1,03 [0,85; 1,26];<br>0,7381        | 1,04 [0,83; 1,31]        | 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];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben</b>                                                                                                                                                            |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| <b>Verschlechterung um ≥15 Punkte</b>                                                                                                                                                                                             |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                       | 2.622           | 677 (25,8) | 2.620         | 692 (26,4) | 0,98 [0,89; 1,07];<br>0,6077        | 0,97 [0,86; 1,10]        | -0,01 [-0,03; 0,02]      |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                        | 1.359           | 355 (26,1) | 1.362         | 319 (23,4) | 1,12 [0,98; 1,27];<br>0,1000        | 1,16 [0,97; 1,38]        | 0,03 [-0,01; 0,06]       |
| <b>Verbesserung um ≥15 Punkte</b>                                                                                                                                                                                                 |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                       | 2.622           | 422 (16,1) | 2.620         | 395 (15,1) | 1,07 [0,94; 1,21];<br>0,3113        | 1,08 [0,93; 1,26]        | 0,01 [-0,01; 0,03]       |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                        | 1.359           | 208 (15,3) | 1.362         | 226 (16,6) | 0,92 [0,77; 1,09];<br>0,3396        | 0,91 [0,74; 1,11]        | -0,01 [-0,04; 0,02]      |
| a: Berechnet mittels log-binomiale Regressionmodell<br>b: Berechnet mittels logistischem Regressionmodell<br>c: Berechnet mittels linear-binomiale Regressionmodell<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |

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 3 und 4)

| Studie                                                            | Finerenon + SoC |                                                                                           | Placebo + SoC |                                                                                           | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup>                               |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | N               | MW (SD) <sup>a</sup> /<br>LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup> Veränderung<br>gegenüber Baseline | N             | MW (SD) <sup>a</sup> /<br>LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup> Veränderung<br>gegenüber Baseline | LS-Mean [95%-KI] Differenz;<br>p-Wert                                 |
| <b>Veränderung der Domäne PCS</b>                                 |                 |                                                                                           |               |                                                                                           |                                                                       |
| FIDELIO-DKD                                                       | 2.541           | 42,0 (10,1)                                                                               | 2.526         | 42,1 (10,0)                                                                               | -                                                                     |
|                                                                   | 2.360           | -0,81 [-1,26; -0,35]                                                                      | 2.333         | -1,29 [-1,75; -0,83]                                                                      | 0,49 [0,04; 0,93];<br>0,0323<br>Hedges'g [95%-KI]: 0,04 [-0,01; 0,10] |
| FIGARO-DKD                                                        | 1.316           | 41,4 (10,2)                                                                               | 1.322         | 41,6 (10,3)                                                                               | -                                                                     |
|                                                                   | 1.237           | -1,30 [-1,79; -0,80]                                                                      | 1.223         | -1,39 [-1,89; -0,90]                                                                      | 0,10 [-0,49; 0,68];<br>0,7476                                         |
| <b>Veränderung der Domäne MCS</b>                                 |                 |                                                                                           |               |                                                                                           |                                                                       |
| FIDELIO-DKD                                                       | 2.541           | 51,3 (9,7)                                                                                | 2.526         | 51,2 (9,7)                                                                                | -                                                                     |
|                                                                   | 2.360           | -1,14 [-1,64; -0,64]                                                                      | 2.333         | -1,03 [-1,52; -0,53]                                                                      | -0,11 [-0,59; 0,37];<br>0,6499                                        |
| FIGARO-DKD                                                        | 1.316           | 52,2 (9,4)                                                                                | 1.322         | 51,8 (9,6)                                                                                | -                                                                     |
|                                                                   | 1.237           | -0,98 [-1,51; -0,45]                                                                      | 1.223         | -1,50 [-2,03; -0,98]                                                                      | 0,53 [-0,10; 1,15];<br>0,1001                                         |
| <b>Veränderung der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung</b> |                 |                                                                                           |               |                                                                                           |                                                                       |
| FIDELIO-DKD                                                       | 2.561           | 71,6 (25,8)                                                                               | 2.552         | 71,5 (26,5)                                                                               | -                                                                     |
|                                                                   | 2.381           | 0,93 [-0,34; 2,21]                                                                        | 2.361         | 0,67 [-0,59; 1,94]                                                                        | 0,26 [-0,96; 1,48];<br>0,6741                                         |
| FIGARO-DKD                                                        | 1.327           | 78,0 (24,0)                                                                               | 1.333         | 77,2 (24,1)                                                                               | -                                                                     |
|                                                                   | 1.247           | -0,68 [-1,92; 0,56]                                                                       | 1.236         | -0,30 [-1,52; 0,91]                                                                       | -0,37 [-1,81; 1,07];<br>0,6126                                        |

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Finerenon + SoC |                                                                                           | Placebo + SoC |                                                                                           | Intervention vs. Kontrolle <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | N               | MW (SD) <sup>a</sup> /<br>LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup> Veränderung<br>gegenüber Baseline | N             | MW (SD) <sup>a</sup> /<br>LS-Mean [95%-KI] <sup>b</sup> Veränderung<br>gegenüber Baseline | LS-Mean [95%-KI] Differenz;<br>p-Wert   |
| <b>Veränderung der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |                                                                                           |               |                                                                                           |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2.562           | 82,7 (14,5)                                                                               | 2.553         | 82,6 (14,6)                                                                               | -                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.383           | -2,15 [-2,82; -1,49]                                                                      | 2.366         | -1,93 [-2,59; -1,26]                                                                      | -0,23 [-0,87; 0,41];<br>0,4853          |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1.329           | 82,9 (14,4)                                                                               | 1.335         | 83,2 (14,0)                                                                               | -                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1.248           | -1,54 [-2,20; -0,88]                                                                      | 1.238         | -1,68 [-2,36; -1,00]                                                                      | 0,14 [-0,65; 0,93];<br>0,7218           |
| <b>Veränderung der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                                                                                           |               |                                                                                           |                                         |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2.554           | 85,8 (15,9)                                                                               | 2.549         | 85,9 (15,6)                                                                               | -                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2.375           | -0,40 [-1,17; 0,38]                                                                       | 2.358         | -1,04 [-1,83; -0,24]                                                                      | 0,64 [-0,13; 1,41];<br>0,1019           |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1.328           | 87,8 (15,2)                                                                               | 1.333         | 87,5 (14,9)                                                                               | -                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1.246           | -0,92 [-1,69; -0,15]                                                                      | 1.236         | -0,74 [-1,49; 0,00]                                                                       | -0,18 [-1,07; 0,71];<br>0,6937          |
| <p>a: Arithmetischer MW mit arithmetischer SD</p> <p>b: Berechnet mittels MMRM; das Modell umfasst die Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable), Zeit, Interaktion aus Behandlung und Zeit, Baseline-Wert und Interaktion aus Baseline-Wert und Zeit sowie für die Studie FIDELIO-DKD zusätzlich die Kovariate UACR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable) bzw. für die Studie FIGARO-DKD zusätzlich die Kovariate 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 3 und 4)

| 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                    | 2.541/2.622 (96,9)                   | 2.541/2.620 (97,0)                           | 2.526/2.620 (96,4)                   | 2.526/2.618 (96,5)                           |
|                         | Monat 12                    | 2.351/2.622 (89,7)                   | 2.351/2.499 (94,1)                           | 2.357/2.620 (90,0)                   | 2.357/2.497 (94,4)                           |
|                         | Monat 24                    | 1.660/2.622 (63,3)                   | 1.660/1.817 (91,4)                           | 1.647/2.620 (62,9)                   | 1.647/1.811 (90,9)                           |
|                         | Monat 36                    | 776/2.622 (29,6)                     | 776/879 (88,3)                               | 763/2.620 (29,1)                     | 763/861 (88,6)                               |
|                         | Monat 48                    | 65/2.622 (2,5)                       | 65/73 (89,0)                                 | 57/2.620 (2,2)                       | 57/65 (87,7)                                 |
|                         | Vorzeitiger Therapieabbruch | 131/2.622 (5,0)                      | 131/158 (82,9)                               | 102/2.620 (3,9)                      | 102/119 (85,7)                               |
|                         | EoS                         | 1.983/2.622 (75,6)                   | 1.983/2.333 (85,0)                           | 1.964/2.620 (75,0)                   | 1.964/2.301 (85,4)                           |
| FIGARO-DKD              | Baseline                    | 1.316/1.359 (96,8)                   | 1.316/1.359 (96,8)                           | 1.322/1.362 (97,1)                   | 1.322/1.362 (97,1)                           |
|                         | Monat 12                    | 1.228/1.359 (90,4)                   | 1.228/1.310 (93,7)                           | 1.225/1.362 (89,9)                   | 1.225/1.295 (94,6)                           |
|                         | Monat 24                    | 1.110/1.359 (81,7)                   | 1.110/1.229 (90,3)                           | 1.103/1.362 (81,0)                   | 1.103/1.236 (89,2)                           |
|                         | Monat 36                    | 729/1.359 (53,6)                     | 729/852 (85,6)                               | 729/1.362 (53,5)                     | 729/860 (84,8)                               |
|                         | Monat 48                    | 316/1.359 (23,3)                     | 316/401 (78,8)                               | 304/1.362 (22,3)                     | 304/408 (74,5)                               |
|                         | Monat 60                    | 1/1.359 (0,1)                        | 1/1 (100,0)                                  | 2/1.362 (0,1)                        | 2/2 (100,0)                                  |
|                         | Vorzeitiger Therapieabbruch | 51/1.359 (3,8)                       | 51/65 (78,5)                                 | 70/1.362 (5,1)                       | 70/77 (90,9)                                 |
|                         | EoS                         | 1.000/1.359 (73,6)                   | 1.000/1.143 (87,5)                           | 977/1.362 (71,7)                     | 977/1.143 (85,5)                             |



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

| Studie                  | Erhebungs-zeitpunkt         | 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                    | 2.541/2.622 (96,9)                   | 2.541/2.620 (97,0)                           | 2.526/2.620 (96,4)                   | 2.526/2.618 (96,5)                           |
|                         | Monat 12                    | 2.351/2.622 (89,7)                   | 2.351/2.499 (94,1)                           | 2.357/2.620 (90,0)                   | 2.357/2.497 (94,4)                           |
|                         | Monat 24                    | 1.660/2.622 (63,3)                   | 1.660/1.817 (91,4)                           | 1.647/2.620 (62,9)                   | 1.647/1.811 (90,9)                           |
|                         | Monat 36                    | 776/2.622 (29,6)                     | 776/879 (88,3)                               | 763/2.620 (29,1)                     | 763/861 (88,6)                               |
|                         | Monat 48                    | 65/2.622 (2,5)                       | 65/63 (89,0)                                 | 57/2.620 (2,2)                       | 57/65 (87,7)                                 |
|                         | Vorzeitiger Therapieabbruch | 131/2.622 (5,0)                      | 131/158 (82,9)                               | 102/2.620 (3,9)                      | 102/119 (85,7)                               |
|                         | EoS                         | 1.983/2.622 (75,6)                   | 1.983/2.333 (85,0)                           | 1.964/2.620 (75,0)                   | 1.964/2.301 (85,4)                           |
| FIGARO-DKD              | Baseline                    | 1.316/1.359 (96,8)                   | 1.316/1.359 (96,8)                           | 1.322/1.362 (97,1)                   | 1.322/1.362 (97,1)                           |
|                         | Monat 12                    | 1.228/1.359 (90,4)                   | 1.228/1.310 (93,7)                           | 1.225/1.362 (89,9)                   | 1.225/1.295 (94,6)                           |
|                         | Monat 24                    | 1.110/1.359 (81,7)                   | 1.110/1.229 (90,3)                           | 1.103/1.362 (81,0)                   | 1.103/1.236 (89,2)                           |
|                         | Monat 36                    | 729/1.359 (53,6)                     | 729/852 (85,6)                               | 729/1.362 (53,5)                     | 729/860 (84,8)                               |
|                         | Monat 48                    | 316/1.359 (23,3)                     | 316/401 (78,8)                               | 304/1.362 (22,3)                     | 304/408 (74,5)                               |
|                         | Monat 60                    | 1/1.359 (0,1)                        | 1/1 (100,0)                                  | 2/1.362 (0,1)                        | 2/2 (100,0)                                  |
|                         | Vorzeitiger Therapieabbruch | 51/1.359 (3,8)                       | 51/65 (78,5)                                 | 70/1.362 (5,1)                       | 70/77 (90,9)                                 |
|                         | EoS                         | 1.000/1.359 (73,6)                   | 1.000/1.143 (87,5)                           | 977/1.362 (71,7)                     | 977/1.143 (85,5)                             |

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

| Studie                                                  | Erhebungs-zeitpunkt         | 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                    | 2.561/2.622 (97,7)                   | 2.561/2.620 (97,7)                           | 2.552/2.620 (97,4)                   | 2.552/2.618 (97,5)                           |
|                                                         | Monat 12                    | 2.366/2.622 (90,2)                   | 2.366/2.499 (94,7)                           | 2.368/2.620 (90,4)                   | 2.368/2.497 (94,8)                           |
|                                                         | Monat 24                    | 1.666/2.622 (63,5)                   | 1.666/1.817 (91,7)                           | 1.647/2.620 (62,9)                   | 1.647/1.811 (90,9)                           |
|                                                         | Monat 36                    | 787/2.622 (30,0)                     | 787/879 (89,5)                               | 769/2.620 (29,4)                     | 769/861 (89,3)                               |
|                                                         | Monat 48                    | 66/2.622 (2,5)                       | 66/73 (90,4)                                 | 57/2.620 (2,2)                       | 57/65 (87,7)                                 |
|                                                         | Vorzeitiger Therapieabbruch | 133/2.622 (5,1)                      | 133/158 (84,2)                               | 103/2.620 (3,9)                      | 103/119 (86,6)                               |
|                                                         | EoS                         | 1.997/2.622 (76,2)                   | 1.997/2.333 (85,6)                           | 1.980/2.620 (75,6)                   | 1.980/2.301 (86,0)                           |
| FIGARO-DKD                                              | Baseline                    | 1.327/1.359 (97,6)                   | 1.327/1.359 (97,6)                           | 1.333/1.362 (97,9)                   | 1.333/1.362 (97,9)                           |
|                                                         | Monat 12                    | 1.235/1.359 (90,9)                   | 1.235/1.310 (94,3)                           | 1.231/1.362 (90,4)                   | 1.231/1.295 (95,1)                           |
|                                                         | Monat 24                    | 1.115/1.359 (82,0)                   | 1.115/1.229 (90,7)                           | 1.110/1.362 (81,5)                   | 1.110/1.236 (89,8)                           |
|                                                         | Monat 36                    | 732/1.359 (53,9)                     | 732/852 (85,9)                               | 732/1.362 (53,7)                     | 732/860 (85,1)                               |
|                                                         | Monat 48                    | 320/1.359 (23,5)                     | 320/401 (79,8)                               | 308/1.362 (22,6)                     | 308/408 (75,5)                               |
|                                                         | Monat 60                    | 1/1.359 (0,1)                        | 1/1 (100,0)                                  | 2/1.362 (0,1)                        | 2/2 (100,0)                                  |
|                                                         | Vorzeitiger Therapieabbruch | 51/1.359 (3,8)                       | 51/65 (78,5)                                 | 71/1.362 (5,2)                       | 71/77 (92,2)                                 |
|                                                         | EoS                         | 1.007/1.359 (74,1)                   | 1.007/1.143 (88,1)                           | 987/1.362 (72,5)                     | 987/1.143 (86,4)                             |

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

| Studie                                                         | Erhebungs-zeitpunkt         | 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                    | 2.562/2.622 (97,7)                   | 2.562/2.620 (97,8)                           | 2.553/2.620 (97,4)                   | 2.553/2.618 (97,5)                           |
|                                                                | Monat 12                    | 2.372/2.622 (90,5)                   | 2.372/2.499 (94,9)                           | 2.372/2.620 (90,5)                   | 2.372/2.497 (95,0)                           |
|                                                                | Monat 24                    | 1.664/2.622 (63,5)                   | 1.664/1.817 (91,6)                           | 1.650/2.620 (63,0)                   | 1.650/1.811 (91,1)                           |
|                                                                | Monat 36                    | 789/2.622 (30,1)                     | 789/879 (89,8)                               | 771/2.620 (29,4)                     | 771/861 (89,5)                               |
|                                                                | Monat 48                    | 66/2.622 (2,5)                       | 66/73 (90,4)                                 | 56/2.620 (2,1)                       | 56/65 (86,2)                                 |
|                                                                | Vorzeitiger Therapieabbruch | 133/2.622 (5,1)                      | 133/158 (84,2)                               | 102/2.620 (3,9)                      | 102/119 (85,7)                               |
|                                                                | EoS                         | 1.998/2.622 (76,2)                   | 1.998/2.333 (85,6)                           | 1.986/2.620 (75,8)                   | 1.986/2.301 (86,3)                           |
| FIGARO-DKD                                                     | Baseline                    | 1.329/1.359 (97,8)                   | 1.329/1.359 (97,8)                           | 1.335/1.362 (98,0)                   | 1.335/1.362 (98,0)                           |
|                                                                | Monat 12                    | 1.235/1.359 (90,9)                   | 1.235/1.310 (94,3)                           | 1.236/1.362 (90,7)                   | 1.236/1.295 (95,4)                           |
|                                                                | Monat 24                    | 1.113/1.359 (81,9)                   | 1.113/1.229 (90,6)                           | 1.111/1.362 (81,6)                   | 1.111/1.236 (89,9)                           |
|                                                                | Monat 36                    | 733/1.359 (53,9)                     | 733/852 (86,0)                               | 732/1.362 (53,7)                     | 732/860 (85,1)                               |
|                                                                | Monat 48                    | 320/1.359 (23,5)                     | 320/401 (79,8)                               | 308/1.362 (22,6)                     | 308/408 (75,5)                               |
|                                                                | Monat 60                    | 1/1.359 (0,1)                        | 1/1 (100,0)                                  | 2/1.362 (0,1)                        | 2/2 (100,0)                                  |
|                                                                | Vorzeitiger Therapieabbruch | 52/1.359 (3,8)                       | 52/65 (80,0)                                 | 71/1.362 (5,2)                       | 71/77 (92,2)                                 |
|                                                                | EoS                         | 1.006/1.359 (74,0)                   | 1.006/1.143 (88,0)                           | 989/1.362 (72,6)                     | 989/1.143 (86,5)                             |

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

| Studie                                                                       | Erhebungs-zeitpunkt         | 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                    | 2.554/2.622 (97,4)                   | 2.554/2.620 (97,5)                           | 2.549/2.620 (97,3)                   | 2.549/2.618 (97,4)                           |
|                                                                              | Monat 12                    | 2.369/2.622 (90,4)                   | 2.369/2.499 (94,8)                           | 2.369/2.620 (90,4)                   | 2.369/2.497 (94,9)                           |
|                                                                              | Monat 24                    | 1.669/2.622 (63,7)                   | 1.669/1.817 (91,9)                           | 1.647/2.620 (62,9)                   | 1.647/1.811 (90,9)                           |
|                                                                              | Monat 36                    | 784/2.622 (29,9)                     | 784/879 (89,2)                               | 767/2.620 (29,3)                     | 767/861 (89,1)                               |
|                                                                              | Monat 48                    | 65/2.622 (2,5)                       | 65/73 (89,0)                                 | 56/2.620 (2,1)                       | 56/65 (86,2)                                 |
|                                                                              | Vorzeitiger Therapieabbruch | 132/2.622 (5,0)                      | 132/158 (83,5)                               | 102/2.620 (3,9)                      | 102/119 (85,7)                               |
|                                                                              | EoS                         | 1.996/2.622 (76,1)                   | 1.996/2.333 (85,6)                           | 1.983/2.620 (75,7)                   | 1.983/2.301 (86,2)                           |
| FIGARO-DKD                                                                   | Baseline                    | 1.328/1.359 (97,7)                   | 1.328/1.359 (97,7)                           | 1.333/1.362 (97,9)                   | 1.333/1.362 (97,9)                           |
|                                                                              | Monat 12                    | 1.236/1.359 (90,9)                   | 1.236/1.310 (94,4)                           | 1.227/1.362 (90,1)                   | 1.227/1.295 (94,7)                           |
|                                                                              | Monat 24                    | 1.112/1.359 (81,8)                   | 1.112/1.229 (90,5)                           | 1.111/1.362 (81,6)                   | 1.111/1.236 (89,9)                           |
|                                                                              | Monat 36                    | 730/1.359 (53,7)                     | 730/852 (85,7)                               | 732/1.362 (53,7)                     | 732/860 (85,1)                               |
|                                                                              | Monat 48                    | 320/1.359 (23,5)                     | 320/401 (79,8)                               | 307/1.362 (22,5)                     | 307/408 (75,2)                               |
|                                                                              | Monat 60                    | 1/1.359 (0,1)                        | 1/1 (100,0)                                  | 2/1.362 (0,1)                        | 2/2 (100,0)                                  |
|                                                                              | Vorzeitiger Therapieabbruch | 52/1.359 (3,8)                       | 52/65 (80,0)                                 | 70/1.362 (5,1)                       | 70/77 (90,9)                                 |
|                                                                              | EoS                         | 1.006/1.359 (74,0)                   | 1.006/1.143 (88,0)                           | 985/1.362 (72,3)                     | 985/1.143 (86,2)                             |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.                   |                             |                                      |                                              |                                      |                                              |

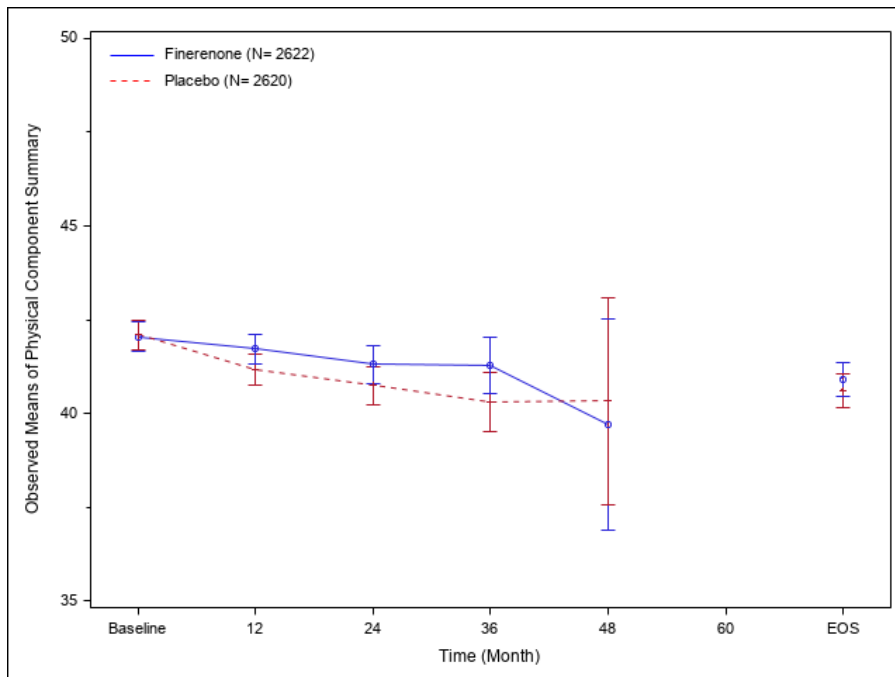


Abbildung 75: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne PCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

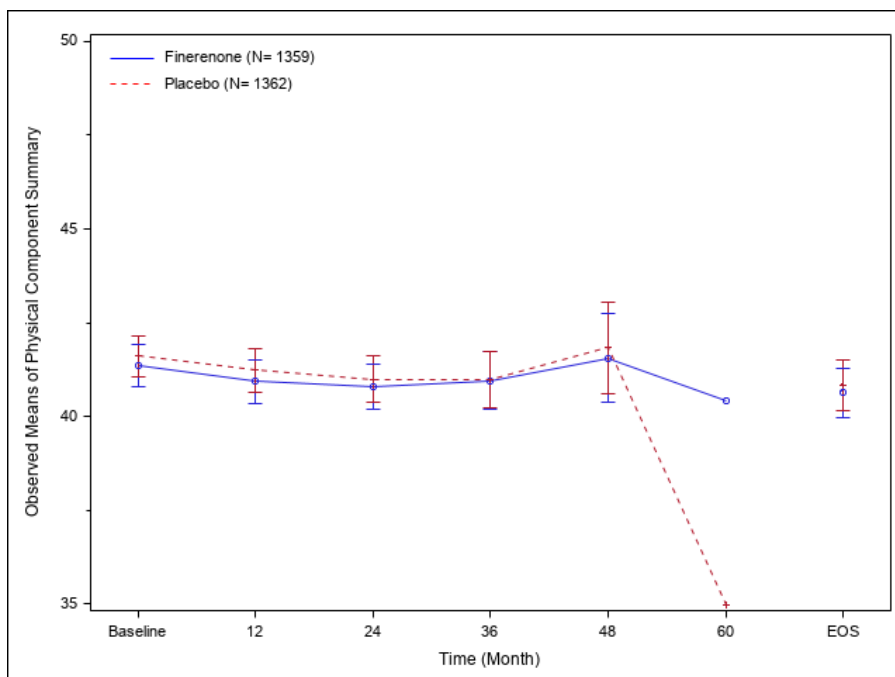


Abbildung 76: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne PCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

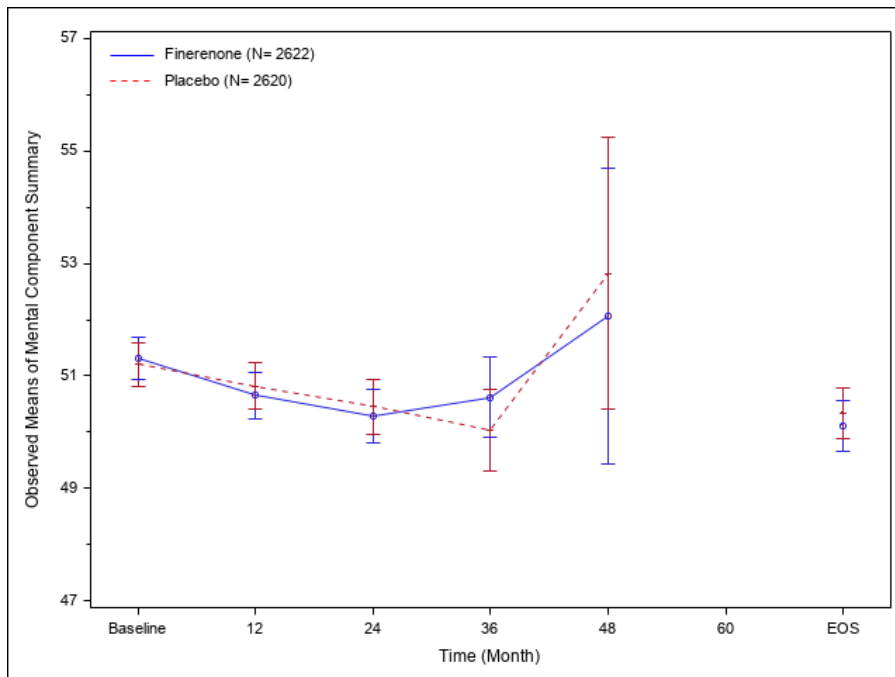


Abbildung 77: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne MCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

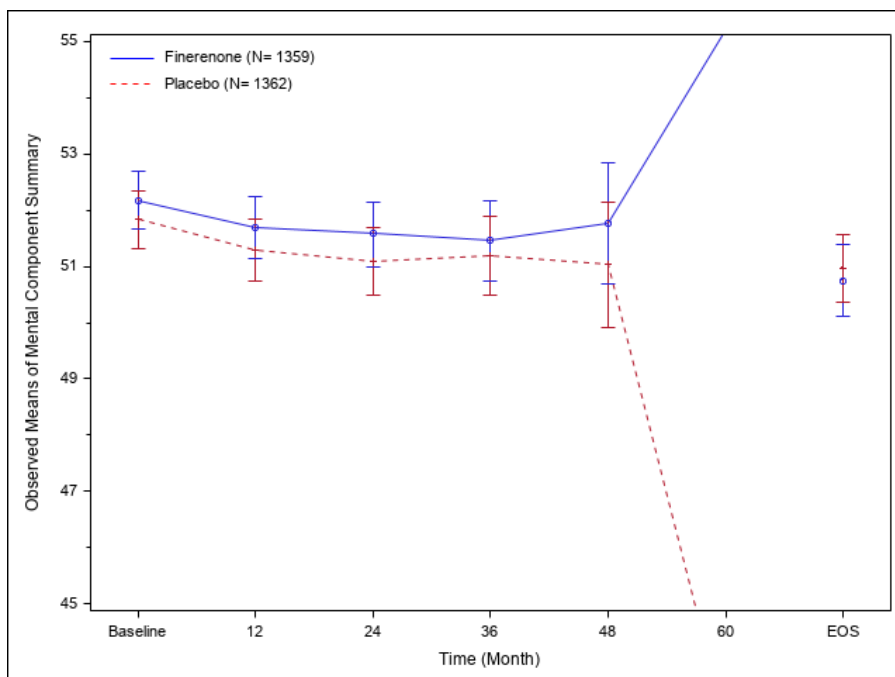


Abbildung 78: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne MCS des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

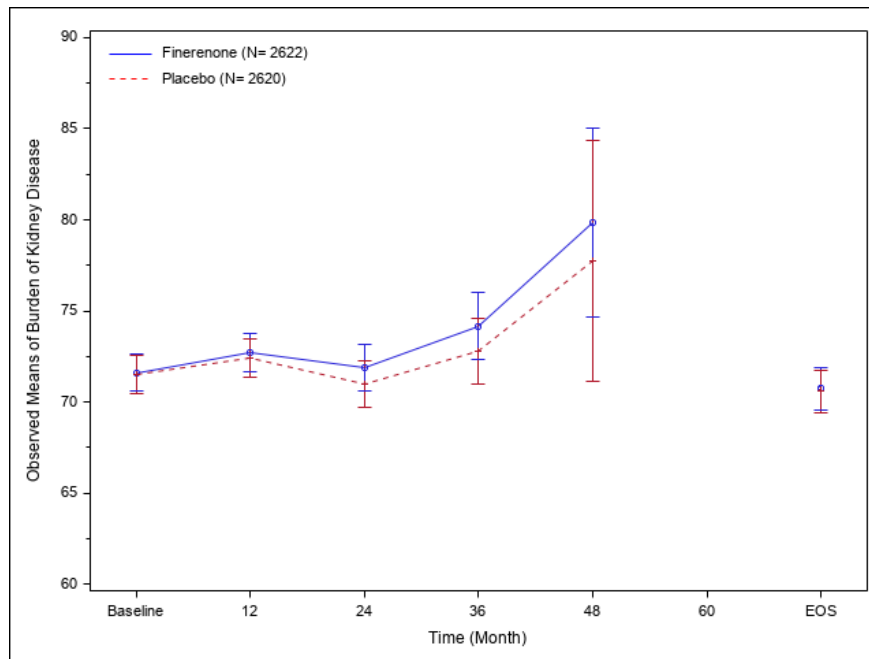


Abbildung 79: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

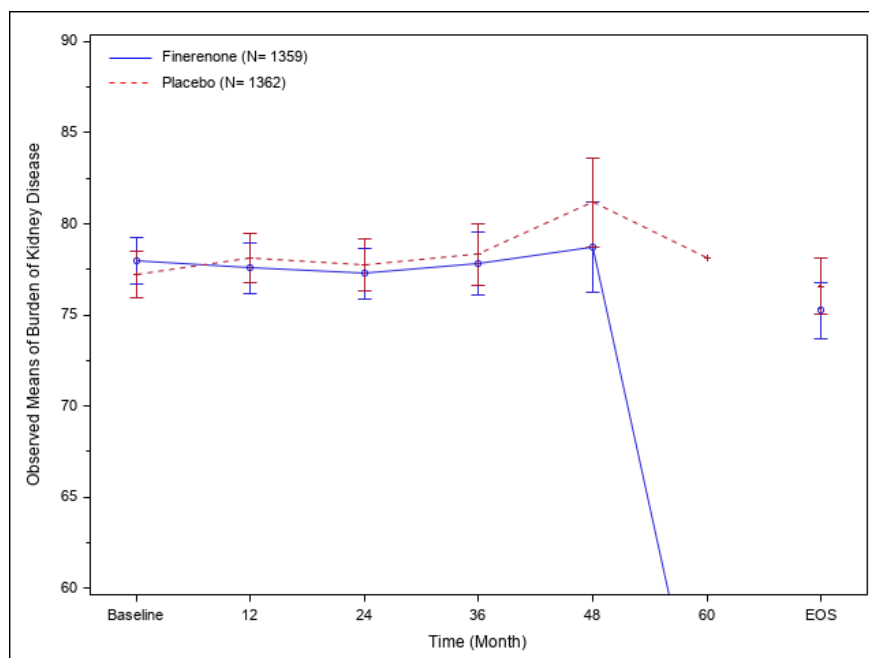


Abbildung 80: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewerteten Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

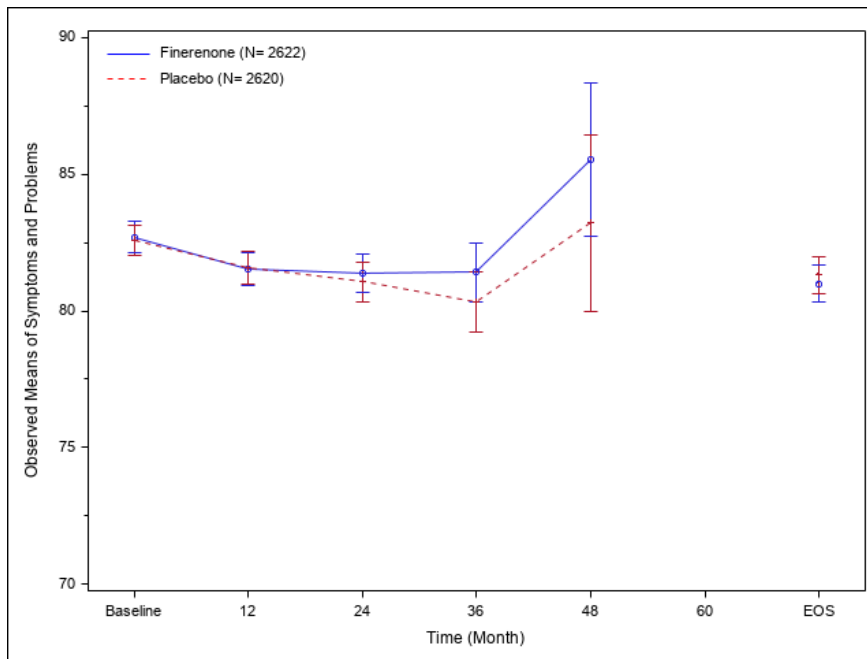


Abbildung 81: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

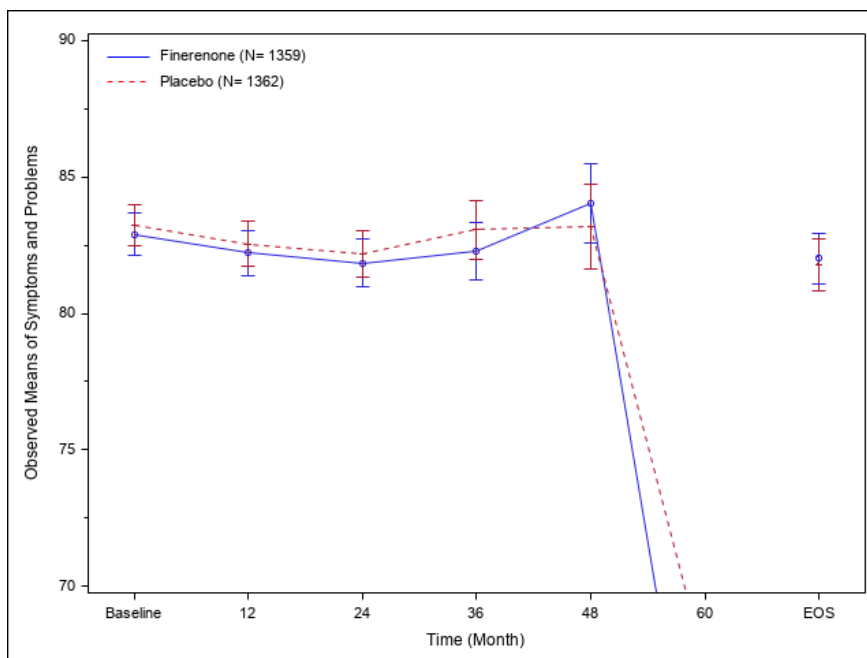


Abbildung 82: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



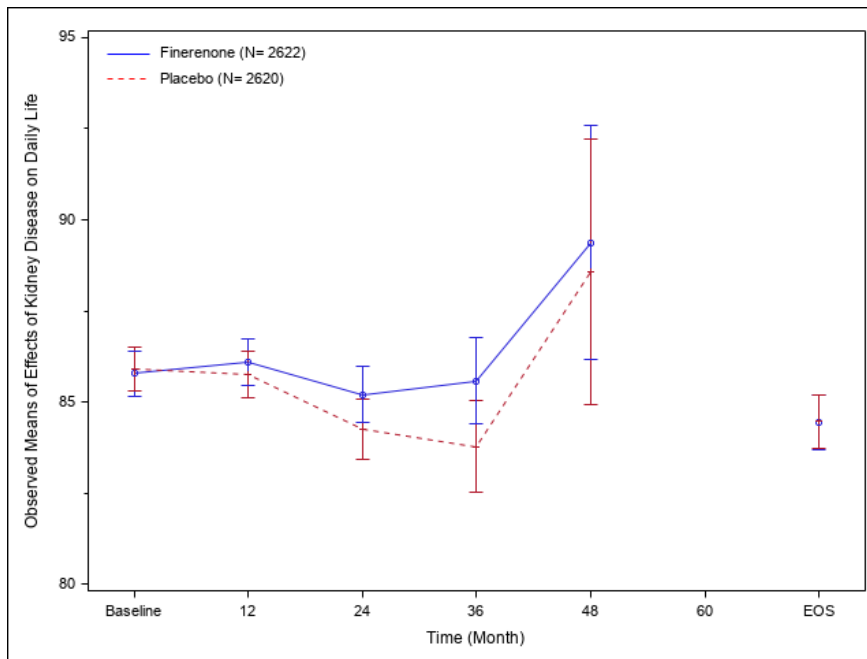


Abbildung 83: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIDELIO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

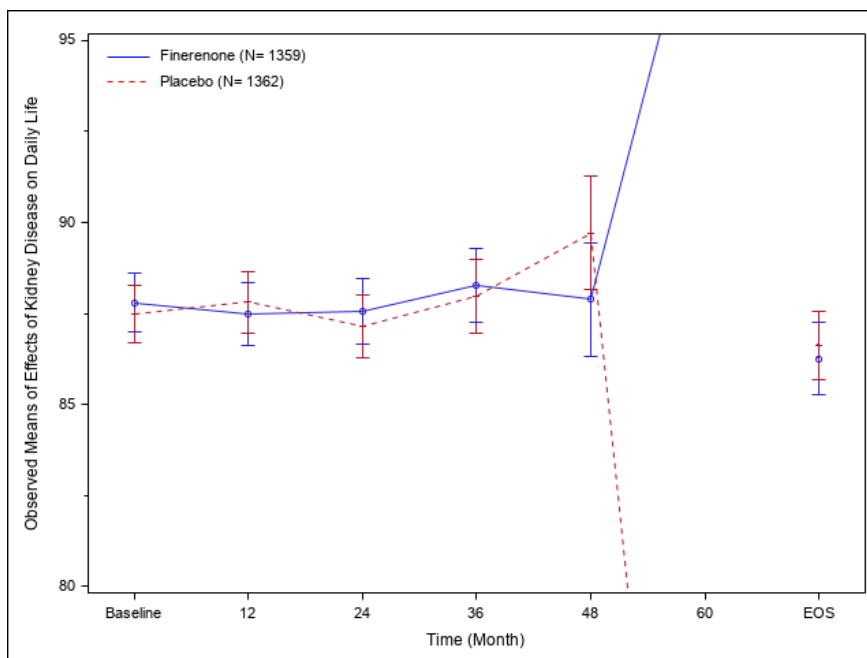


Abbildung 84: Werte (MW [95%-KI]) der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 im Studienverlauf (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FIGARO-DKD, FAS, Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4)

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 Verschlechterung um  $\geq 9$  Punkte in der Domäne MCS zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,09 [1,01; 1,18];  $p=0,0258$ ). 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 Domäne PCS einen statistisch signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (LS-Mean [95%-KI]: 0,49 [0,04;0,93];  $p=0,0323$ ; Hedges'g [95%-KI]: 0,04 [-0,01; 0,10]). 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. Zwischen den Behandlungen besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auch 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 stets über 75,0%. 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-H 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, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (als kategoriale Variable), 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

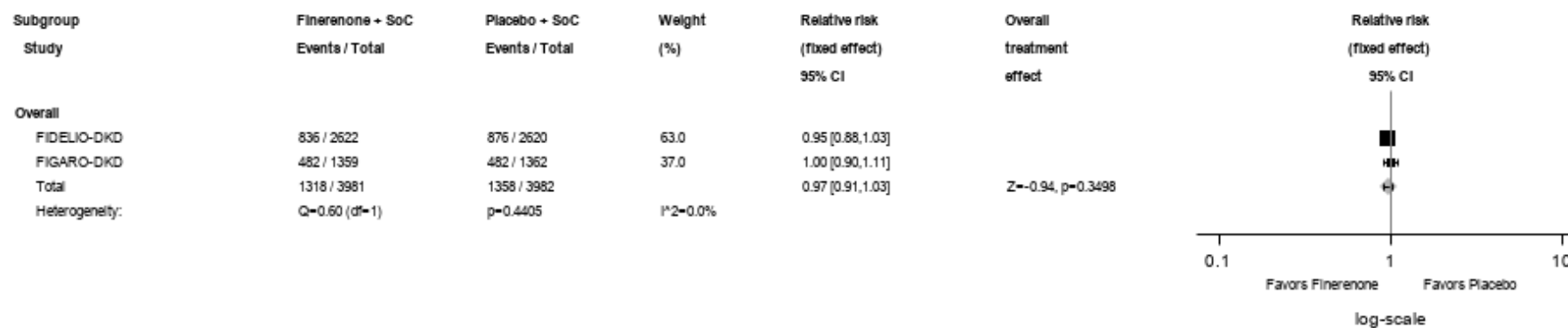


Abbildung 85: IPD-Meta-Analyse für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um  $\geq 8$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

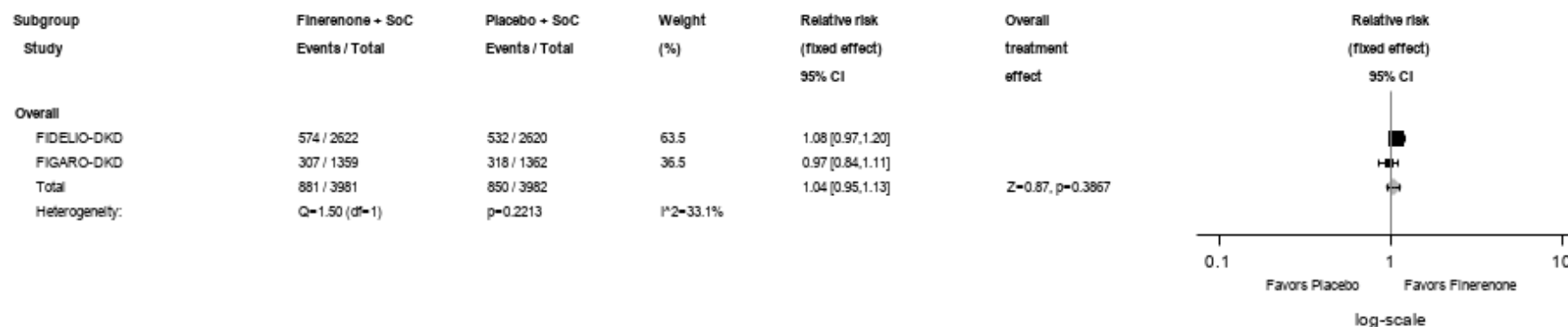


Abbildung 86: IPD-Meta-Analyse für Domäne PCS des KDQoL-36 (Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

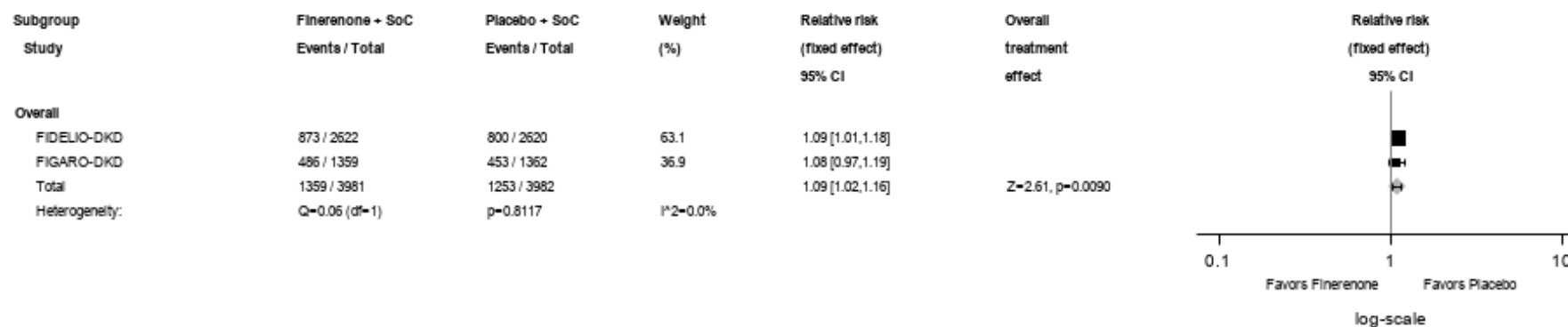


Abbildung 87: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verschlechterung um  $\geq 9$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

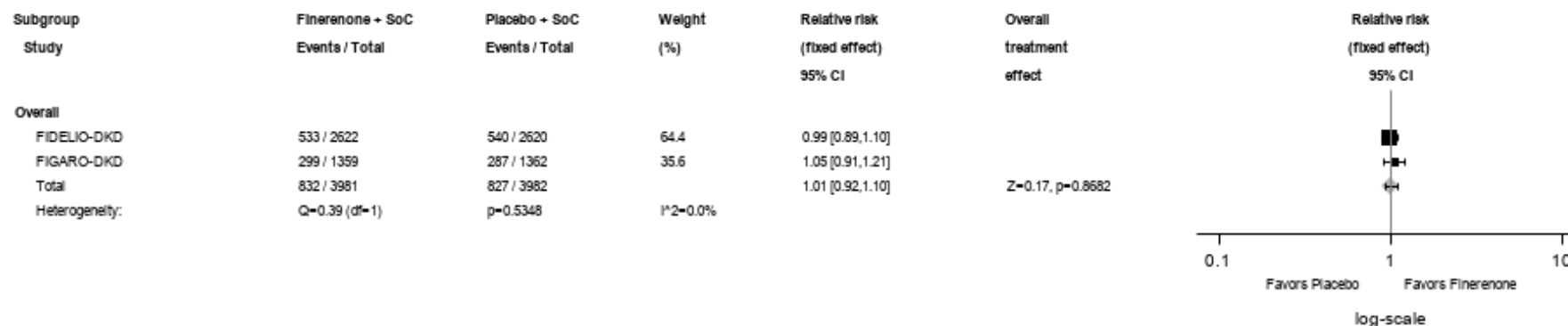


Abbildung 88: IPD-Meta-Analyse für Domäne MCS des KDQoL-36 (Verbesserung um  $\geq 9$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

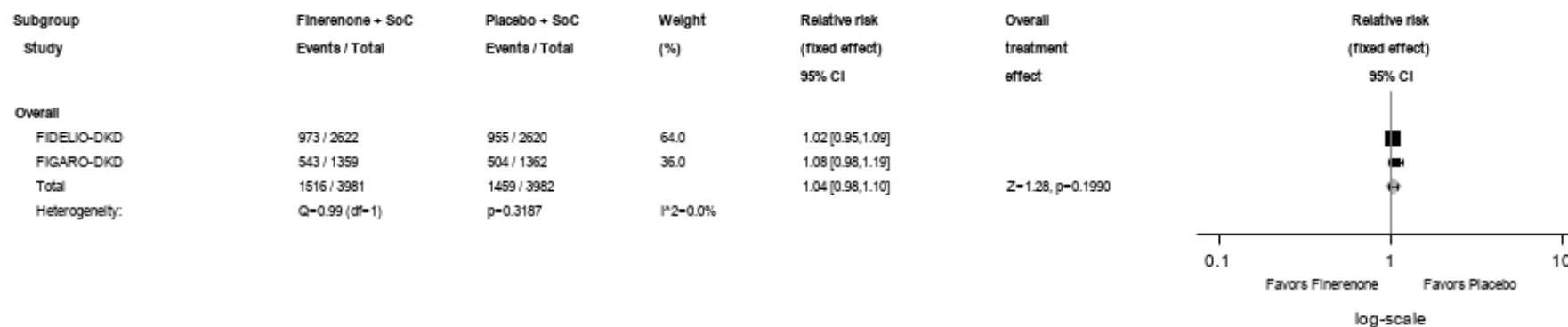


Abbildung 89: IPD-Meta-Analyse für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

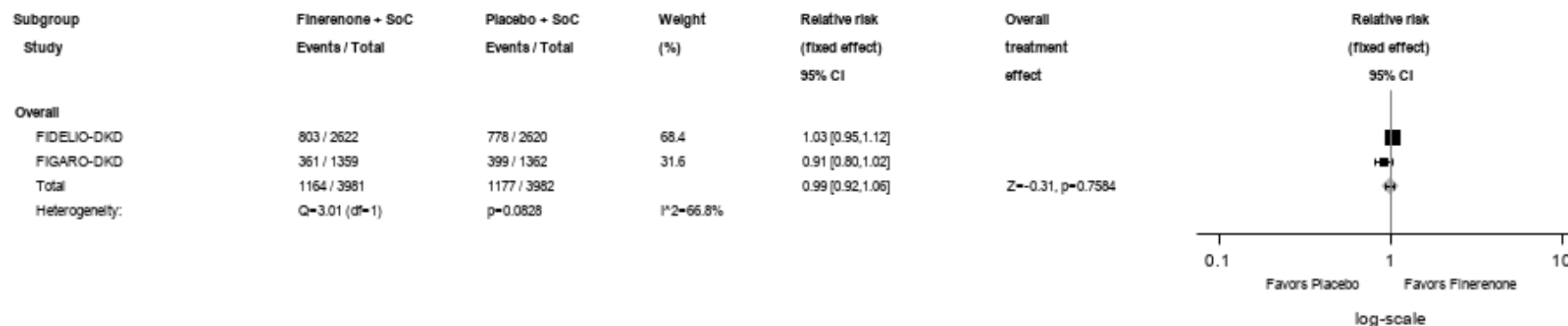


Abbildung 90: IPD-Meta-Analyse für Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

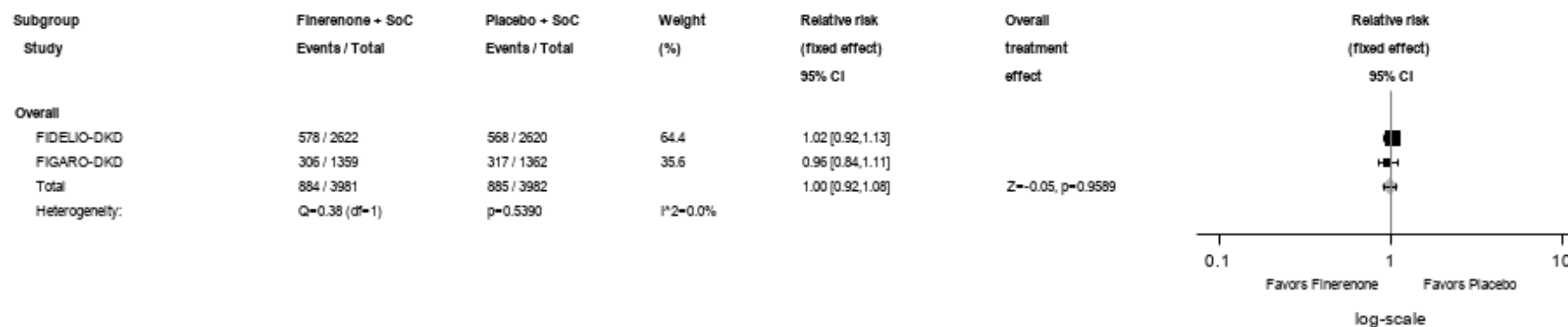


Abbildung 91: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

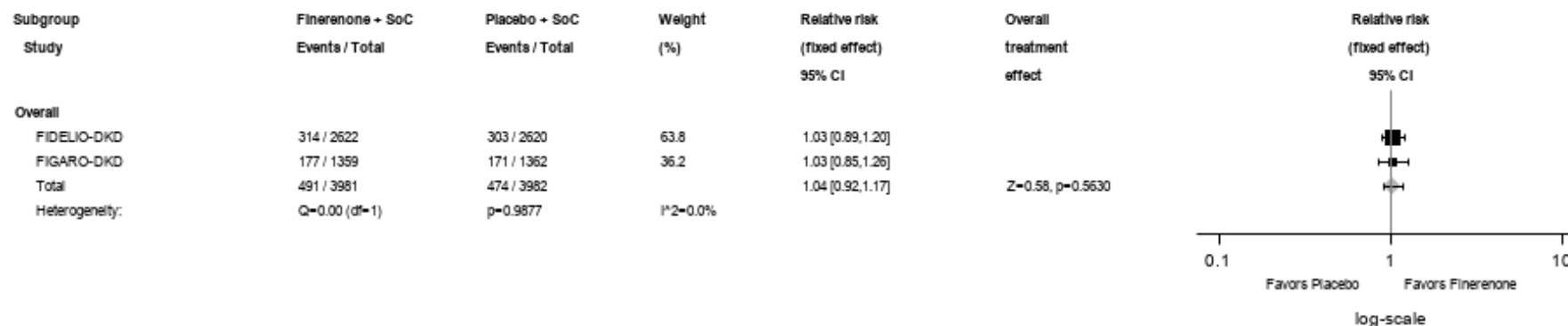


Abbildung 92: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

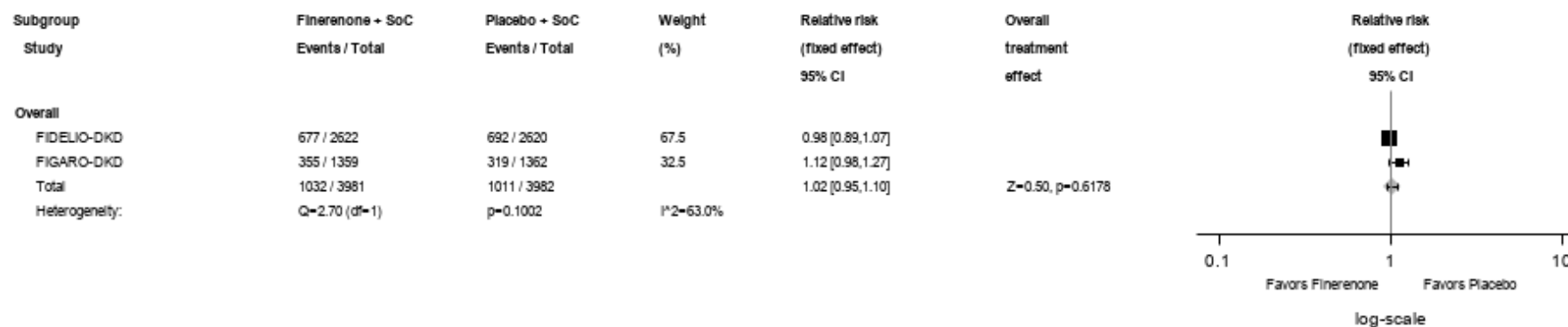


Abbildung 93: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

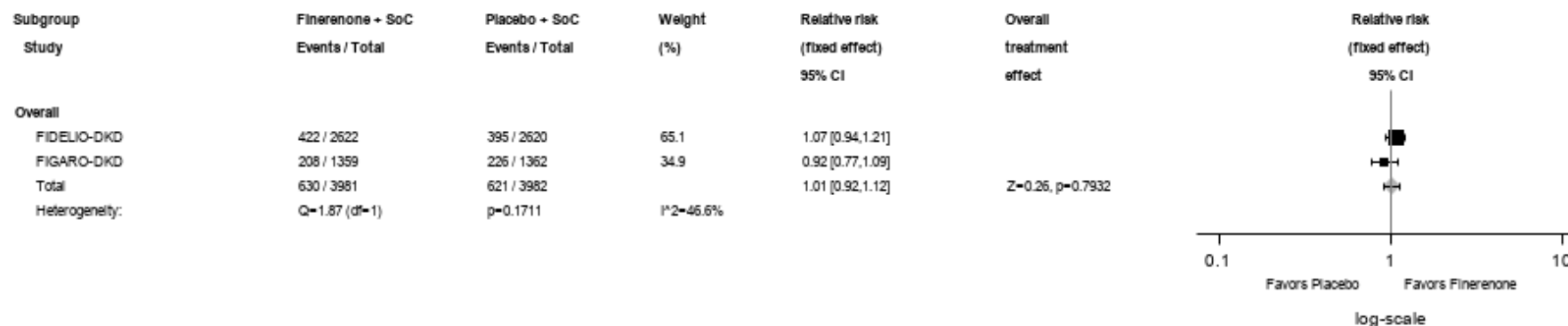


Abbildung 94: IPD-Meta-Analyse für Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

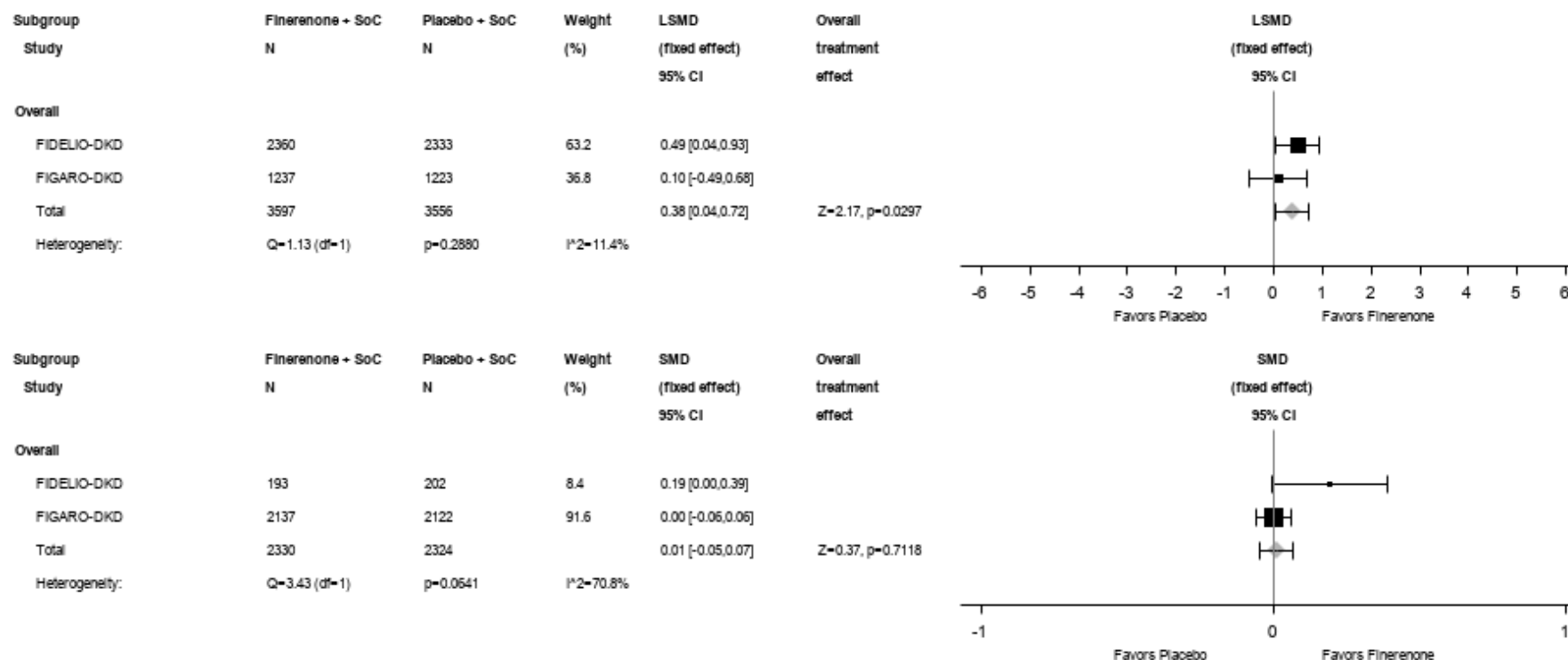


Abbildung 95: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne PCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

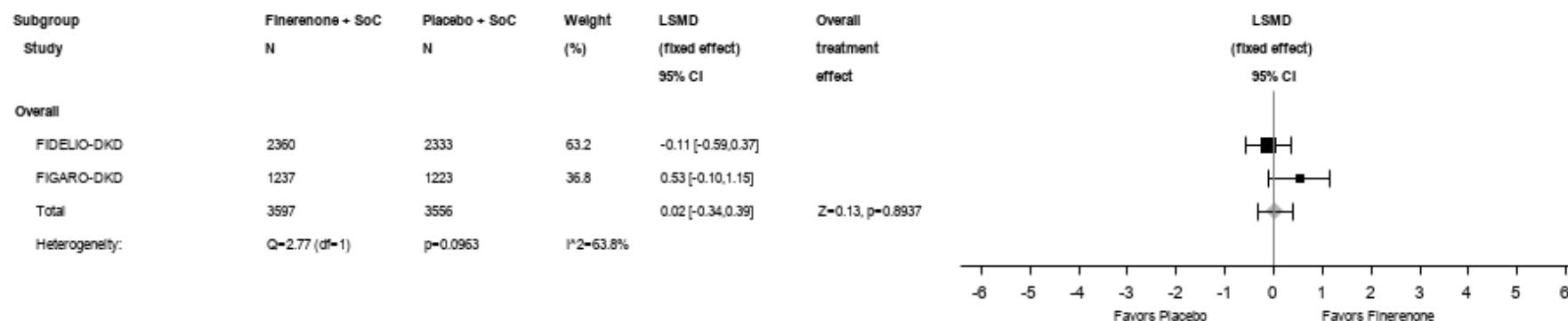


Abbildung 96: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne MCS des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

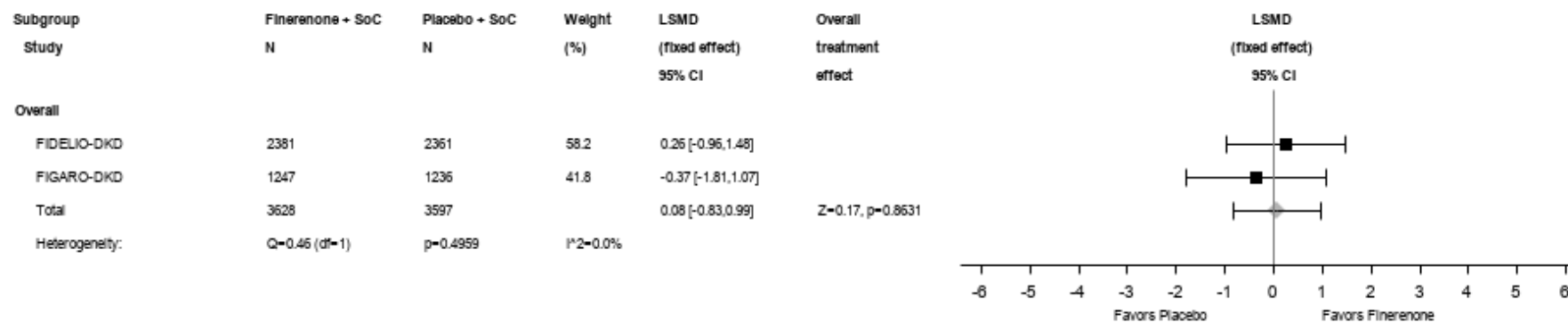


Abbildung 97: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Krankheitslast der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

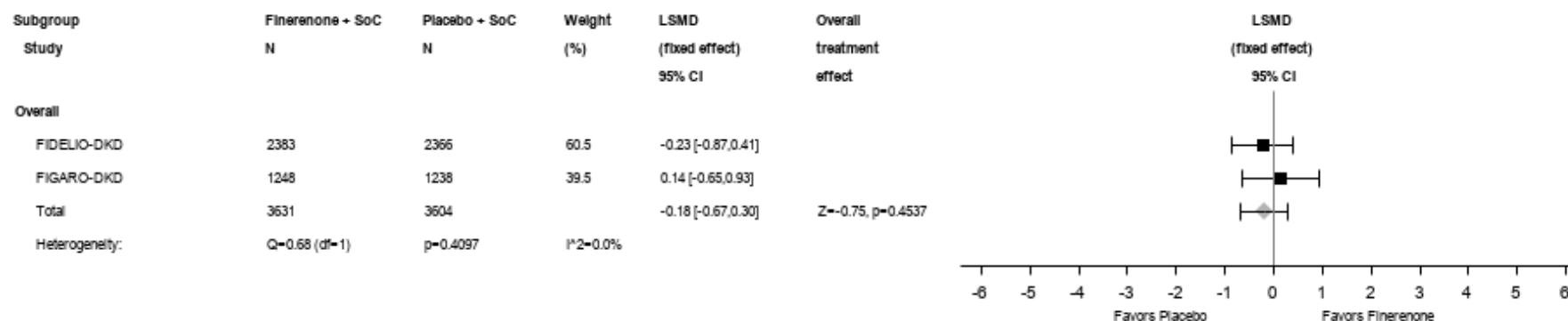


Abbildung 98: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

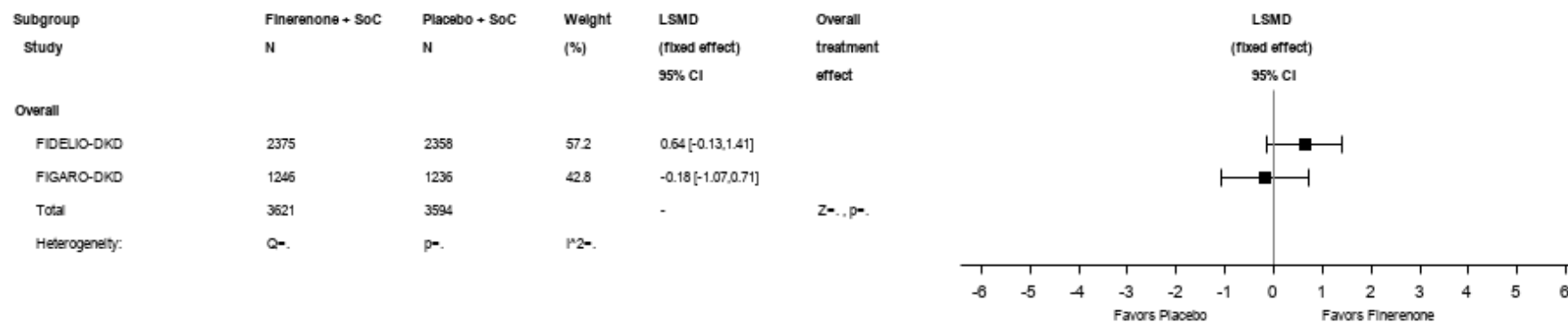


Abbildung 99: IPD-Meta-Analyse für Veränderung der Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben des KDQoL-36 (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Gemäß Heterogenitätstest liegt weder für die Verschlechterung um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle in den Domänen des KDQoL36 (PCS:  $p=0,4405$ , MCS:  $p=0,8117$ , Krankheitslast der Nierenerkrankung:  $p=0,3187$ , Symptome und Probleme der Nierenerkrankung:  $p=0,5390$  und Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben:  $p=0,1002$ ) noch die Verbesserung (PCS:  $p=0,2213$ , MCS:  $p=0,5348$ , Krankheitslast der Nierenerkrankung:  $p=0,0828$ , Symptome und Probleme der Nierenerkrankung:  $p=0,9877$  und Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben:  $p=0,1711$ ) bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zum Endpunkt KDQoL-36 vor. Die IPD-Meta-Analyse zeigt hinsichtlich der Verschlechterung um  $\geq 9$  Punkte in der Domäne MCS einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,09 [1,02;1,16];  $p=0,0090$ ). Hinsichtlich der weiteren Domänen des KDQoL-36 besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung des KDQoL-36 zeigt hinsichtlich der Domäne PCS einen statistisch signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (LS-Mean [95%-KI]: 0,38 [0,04;0,72];  $p=0,0297$ ; Hedges'g [95%-KI]: 0,01 [-0,05; 0,07]); dies bei nicht bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ( $p=0,2880$ ). Aufgrund von Konvergenzproblemen liegt für die Domäne Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben kein Ergebnis vor. Hinsichtlich der weiteren Domänen des KDQoL-36 besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen; dies bei jeweils nicht bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien (MCS:  $p=0,0963$ , Krankheitslast der Nierenerkrankung:  $p=0,4959$  und Symptome und Probleme der Nierenerkrankung:  $p=0,4097$ ).

### 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. Folgende Gruppierungen von Ereignissen bzw. Ereignisse werden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE</li> <li>○ Schwere UE</li> <li>○ SUE</li> </ul> </li> </ul> |

| Studie     | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE, die zum Therapieabbruch führen</li> <li>• UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>○ Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>○ SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> </ul> </li> </ul> <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 binäre Analysen auf Basis des Safety Analysis Sets.</p> <p>Trat ein UE bei einem Patienten mehrfach auf, wurde in der Auswertung der höchste Schweregrad berücksichtigt<sup>a</sup>.</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"> <li>• Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse<sup>b</sup></li> <li>• Deskriptive Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT<sup>c</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    |
| 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"> <li>• Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE</li> <li>○ Schwere UE</li> <li>○ SUE</li> <li>○ UE, die zum Therapieabbruch führen</li> </ul> </li> <li>• UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>○ Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>○ SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> </ul> </li> </ul> <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 binäre Analysen auf Basis des Safety Analysis Sets.</p> <p>Trat ein UE bei einem Patienten mehrfach auf, wurde in der Auswertung der höchste Schweregrad berücksichtigt<sup>a</sup>.</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> |

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>Folgende ergänzende Auswertungen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse<sup>b</sup></li> <li>• Deskriptive Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT<sup>c</sup></li> </ul> <p>a: UE, für die der Schweregrad durch den Prüfarzt nicht erfasst wurde, wurden als schwere UE bewertet.<br/> 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.<br/> c: Die Auswertung ist ergänzend in Anhang 4-H abgelegt.<br/> 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in Stadium 3 oder 4 zum Zeitpunkt des Screenings, 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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                            | Finerenon + SoC |              | Placebo + SoC |              | Intervention vs. Kontrolle          |                          |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                   | N               | n (%)        | N             | n (%)        | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                           |                 |              |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                       | 2.617           | 2.287 (87,4) | 2.610         | 2.300 (88,1) | 0,99 [0,97; 1,01];<br>0,4192        | 0,93 [0,79; 1,10]        | -0,01 [-0,03; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                        | 1.357           | 1.195 (88,1) | 1.356         | 1.192 (87,9) | 1,00 [0,97; 1,03];<br>0,9004        | 1,02 [0,81; 1,28]        | 0,00 [-0,02; 0,03]       |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                            |                 |              |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                       | 2.617           | 466 (17,8)   | 2.610         | 518 (19,8)   | 0,90 [0,80; 1,00];<br>0,0594        | 0,88 [0,76; 1,01]        | -0,02 [-0,04; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                        | 1.357           | 290 (21,4)   | 1.356         | 295 (21,8)   | 0,98 [0,85; 1,13];<br>0,8076        | 0,98 [0,81; 1,17]        | 0,00 [-0,04; 0,03]       |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                     |                 |              |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                       | 2.617           | 837 (32,0)   | 2.610         | 904 (34,6)   | 0,92 [0,86; 1,00];<br>0,0420        | 0,89 [0,79; 1,00]        | -0,03 [-0,05; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                        | 1.357           | 492 (36,3)   | 1.356         | 511 (37,7)   | 0,96 [0,87; 1,06];<br>0,4412        | 0,94 [0,81; 1,10]        | -0,01 [-0,05; 0,02]      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</b>                                                                                                                                                                    |                 |              |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                       | 2.617           | 197 (7,5)    | 2.610         | 157 (6,0)    | 1,25 [1,02; 1,53];<br>0,0300        | 1,27 [1,02; 1,58]        | 0,02 [0,00; 0,03]        |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                        | 1.357           | 122 (9,0)    | 1.356         | 89 (6,6)     | 1,37 [1,05; 1,78];<br>0,0189        | 1,41 [1,06; 1,87]        | 0,02 [0,00; 0,04]        |
| a: Berechnet mittels log-binomiale Regressionmodell<br>b: Berechnet mittels logistischem Regressionmodell<br>c: Berechnet mittels linear-binomiale Regressionmodell<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                 |              |               |              |                                     |                          |                          |



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 3 und 4)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                 | Finerenon + SoC |              | Placebo + SoC |              | Intervention vs. Kontrolle          |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        | N               | n (%)        | N             | n (%)        | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>Jegliche unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                |                 |              |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.617           | 2.263 (86,5) | 2.610         | 2.281 (87,4) | 0,99 [0,97; 1,01];<br>0,3230        | 0,92 [0,79; 1,08]        | -0,01 [-0,03; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.357           | 1.186 (87,4) | 1.356         | 1.183 (87,2) | 1,00 [0,97; 1,03];<br>0,9023        | 1,01 [0,81; 1,27]        | 0,00 [-0,02; 0,03]       |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                                 |                 |              |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.617           | 444 (17,0)   | 2.610         | 497 (19,0)   | 0,89 [0,79; 1,00];<br>0,0510        | 0,87 [0,75; 1,00]        | -0,02 [-0,04; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.357           | 284 (20,9)   | 1.356         | 283 (20,9)   | 1,00 [0,87; 1,16];<br>0,9702        | 1,00 [0,83; 1,21]        | 0,00 [-0,03; 0,03]       |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>                                                                                                                                                                                          |                 |              |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.617           | 814 (31,1)   | 2.610         | 881 (33,8)   | 0,92 [0,85; 1,00];<br>0,0408        | 0,89 [0,79; 1,00]        | -0,03 [-0,05; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.357           | 484 (35,7)   | 1.356         | 500 (36,9)   | 0,97 [0,88; 1,07];<br>0,5135        | 0,95 [0,81; 1,11]        | -0,01 [-0,05; 0,02]      |
| a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell<br>b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell<br>c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell<br>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 3 und 4)

| Studie                                                  | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|---------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                         | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                             | 2.617           | 295 (11,3) | 2.610         | 283 (10,8) | 1,04 [0,89; 1,21];<br>0,6206        | 1,05 [0,88; 1,24]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| FIGARO-DKD                                              | 1.357           | 149 (11,0) | 1.356         | 151 (11,1) | 0,99 [0,80; 1,22];<br>0,8972        | 0,98 [0,77; 1,25]        | 0,00 [-0,03; 0,02]       |
| <b>PT Anämie</b>                                        |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                             | 2.617           | 200 (7,6)  | 2.610         | 181 (6,9)  | 1,10 [0,91; 1,34];<br>0,3255        | 1,11 [0,90; 1,37]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| FIGARO-DKD                                              | 1.357           | 90 (6,6)   | 1.356         | 97 (7,2)   | 0,93 [0,70; 1,22];<br>0,5923        | 0,92 [0,69; 1,24]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| <b>PT Eisenmangelanämie</b>                             |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                             | 2.617           | 27 (1,0)   | 2.610         | 28 (1,1)   | 0,96 [0,57; 1,63];<br>0,8843        | 0,96 [0,57; 1,64]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                              | 1.357           | 14 (1,0)   | 1.356         | 21 (1,5)   | 0,67 [0,34; 1,31];<br>0,2362        | 0,66 [0,34; 1,31]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| <b>PT Nephrogene Anämie</b>                             |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                             | 2.617           | 30 (1,1)   | 2.610         | 26 (1,0)   | 1,15 [0,68; 1,94];<br>0,5983        | 1,15 [0,68; 1,95]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |

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

| Studie                               | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|--------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                      | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>          |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                          | 2.617           | 287 (11,0) | 2.610         | 373 (14,3) | 0,77 [0,66; 0,89];<br>0,0003        | 0,74 [0,63; 0,87]        | -0,03 [-0,05; -0,02]     |
| FIGARO-DKD                           | 1.357           | 217 (16,0) | 1.356         | 212 (15,6) | 1,02 [0,86; 1,22];<br>0,7989        | 1,03 [0,84; 1,26]        | 0,00 [-0,02; 0,03]       |
| <b>PT Angina pectoris</b>            |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                          | 2.617           | 23 (0,9)   | 2.610         | 32 (1,2)   | 0,72 [0,42; 1,22];<br>0,2209        | 0,71 [0,42; 1,22]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                           | 1.357           | 26 (1,9)   | 1.356         | 20 (1,5)   | 1,30 [0,73; 2,32];<br>0,3750        | 1,31 [0,73; 2,35]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Vorhofflimmern</b>             |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                           | 1.357           | 17 (1,3)   | 1.356         | 11 (0,8)   | 1,54 [0,73; 3,29];<br>0,2590        | 1,55 [0,72; 3,32]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT Bradykardie</b>                |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                           | 1.357           | 24 (1,8)   | 1.356         | 13 (1,0)   | 1,85 [0,94; 3,61];<br>0,0736        | 1,86 [0,94; 3,67]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Herzinsuffizienz</b>           |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                          | 2.617           | 25 (1,0)   | 2.610         | 49 (1,9)   | 0,51 [0,32; 0,82];<br>0,0057        | 0,50 [0,31; 0,82]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                           | 1.357           | 24 (1,8)   | 1.356         | 37 (2,7)   | 0,65 [0,39; 1,08];<br>0,0944        | 0,64 [0,38; 1,08]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>PT Herzinsuffizienz chronisch</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                          | 2.617           | 8 (0,3)    | 2.610         | 25 (1,0)   | 0,32 [0,14; 0,71];<br>0,0048        | 0,32 [0,14; 0,70]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                           | 1.357           | 11 (0,8)   | 1.356         | 14 (1,0)   | 0,79 [0,36; 1,72];<br>0,5464        | 0,78 [0,35; 1,73]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |

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

| Studie                                              | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                     | N               | n (%)     | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Stauungsinsuffizienz</b>                      |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                         | 2.617           | 16 (0,6)  | 2.610         | 30 (1,1) | 0,53 [0,29; 0,97];<br>0,0406        | 0,53 [0,29; 0,97]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| <b>PT Koronare Herzerkrankung</b>                   |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                         | 2.617           | 23 (0,9)  | 2.610         | 26 (1,0) | 0,88 [0,51; 1,54];<br>0,6601        | 0,88 [0,50; 1,55]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                          | 1.357           | 13 (1,0)  | 1.356         | 17 (1,3) | 0,76 [0,37; 1,57];<br>0,4629        | 0,76 [0,37; 1,58]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Mitralklappeninsuffizienz</b>                 |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                          | 1.357           | 16 (1,2)  | 1.356         | 8 (0,6)  | 2,00 [0,86; 4,65];<br>0,1084        | 2,01 [0,86; 4,71]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT Myokardiale Ischämie</b>                      |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                         | 2.617           | 21 (0,8)  | 2.610         | 26 (1,0) | 0,81 [0,45; 1,43];<br>0,4591        | 0,80 [0,45; 1,43]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Palpitationen</b>                             |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                         | 2.617           | 14 (0,5)  | 2.610         | 26 (1,0) | 0,54 [0,28; 1,03];<br>0,0598        | 0,54 [0,28; 1,03]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| <b>PT Ventrikuläre Extrasystolen</b>                |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                          | 1.357           | 11 (0,8)  | 1.356         | 13 (1,0) | 0,85 [0,38; 1,88];<br>0,6808        | 0,84 [0,38; 1,89]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                         | 2.617           | 112 (4,3) | 2.610         | 94 (3,6) | 1,19 [0,91; 1,56];<br>0,2083        | 1,20 [0,91; 1,58]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| FIGARO-DKD                                          | 1.357           | 63 (4,6)  | 1.356         | 72 (5,3) | 0,87 [0,63; 1,22];<br>0,4247        | 0,87 [0,61; 1,23]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |

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

| Studie                            | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-----------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                   | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Tinnitus</b>                |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 9 (0,7)    | 1.356         | 14 (1,0)   | 0,64 [0,28; 1,48];<br>0,2983        | 0,64 [0,28; 1,48]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Vertigo</b>                 |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 51 (1,9)   | 2.610         | 37 (1,4)   | 1,38 [0,90; 2,09];<br>0,1373        | 1,38 [0,90; 2,12]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 31 (2,3)   | 1.356         | 34 (2,5)   | 0,91 [0,56; 1,47];<br>0,7043        | 0,91 [0,56; 1,49]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Endokrine Erkrankungen</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 78 (3,0)   | 2.610         | 94 (3,6)   | 0,83 [0,62; 1,11];<br>0,2090        | 0,82 [0,61; 1,12]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 44 (3,2)   | 1.356         | 35 (2,6)   | 1,26 [0,81; 1,95];<br>0,3068        | 1,27 [0,81; 1,98]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Hypothyreose</b>            |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 26 (1,0)   | 2.610         | 28 (1,1)   | 0,93 [0,55; 1,58];<br>0,7769        | 0,93 [0,54; 1,58]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 14 (1,0)   | 1.356         | 13 (1,0)   | 1,08 [0,51; 2,28];<br>0,8482        | 1,08 [0,50; 2,30]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>      |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 316 (12,1) | 2.610         | 354 (13,6) | 0,89 [0,77; 1,03];<br>0,1078        | 0,88 [0,74; 1,03]        | -0,02 [-0,03; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 176 (13,0) | 1.356         | 171 (12,6) | 1,03 [0,85; 1,25];<br>0,7794        | 1,03 [0,82; 1,29]        | 0,00 [-0,02; 0,03]       |

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

| Studie                                             | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                    | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Katarakt</b>                                 |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 116 (4,4)  | 2.610         | 116 (4,4)  | 1,00 [0,78; 1,28];<br>0,9834        | 1,00 [0,77; 1,30]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 60 (4,4)   | 1.356         | 73 (5,4)   | 0,82 [0,59; 1,15];<br>0,2468        | 0,81 [0,57; 1,15]        | -0,01 [-0,03; 0,01]      |
| <b>PT Diabetische Retinopathie</b>                 |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 42 (1,6)   | 2.610         | 65 (2,5)   | 0,64 [0,44; 0,95];<br>0,0250        | 0,64 [0,43; 0,95]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 29 (2,1)   | 1.356         | 22 (1,6)   | 1,32 [0,76; 2,28];<br>0,3253        | 1,32 [0,76; 2,32]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Glaskörperblutung</b>                        |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 28 (1,1)   | 2.610         | 29 (1,1)   | 0,96 [0,58; 1,61];<br>0,8860        | 0,96 [0,57; 1,62]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 693 (26,5) | 2.610         | 728 (27,9) | 0,95 [0,87; 1,04];<br>0,2514        | 0,93 [0,82; 1,05]        | -0,01 [-0,04; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 423 (31,2) | 1.356         | 399 (29,4) | 1,06 [0,95; 1,19];<br>0,3223        | 1,09 [0,92; 1,28]        | 0,02 [-0,02; 0,05]       |
| <b>PT Abdominalschmerz</b>                         |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 41 (1,6)   | 2.610         | 44 (1,7)   | 0,93 [0,61; 1,42];<br>0,7335        | 0,93 [0,60; 1,43]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 22 (1,6)   | 1.356         | 36 (2,7)   | 0,61 [0,36; 1,03];<br>0,0656        | 0,60 [0,35; 1,03]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |

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

| Studie                        | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                               | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Schmerzen Oberbauch</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                   | 2.617           | 47 (1,8)  | 2.610         | 49 (1,9)  | 0,96 [0,64; 1,42];<br>0,8265        | 0,96 [0,64; 1,43]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                    | 1.357           | 18 (1,3)  | 1.356         | 22 (1,6)  | 0,82 [0,44; 1,52];<br>0,5232        | 0,82 [0,44; 1,53]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Obstipation</b>         |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                   | 2.617           | 124 (4,7) | 2.610         | 156 (6,0) | 0,79 [0,63; 1,00];<br>0,0473        | 0,78 [0,61; 1,00]        | -0,01 [-0,03; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                    | 1.357           | 88 (6,5)  | 1.356         | 78 (5,8)  | 1,13 [0,84; 1,52];<br>0,4263        | 1,14 [0,83; 1,56]        | 0,01 [-0,01; 0,03]       |
| <b>PT Diarrhö</b>             |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                   | 2.617           | 170 (6,5) | 2.610         | 181 (6,9) | 0,94 [0,77; 1,15];<br>0,5262        | 0,93 [0,75; 1,16]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                    | 1.357           | 98 (7,2)  | 1.356         | 97 (7,2)  | 1,01 [0,77; 1,32];<br>0,9450        | 1,01 [0,76; 1,35]        | 0,00 [-0,02; 0,02]       |
| <b>PT - Dyspepsie</b>         |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                   | 2.617           | 30 (1,1)  | 2.610         | 35 (1,3)  | 0,86 [0,53; 1,39];<br>0,5259        | 0,85 [0,52; 1,39]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                    | 1.357           | 18 (1,3)  | 1.356         | 17 (1,3)  | 1,06 [0,55; 2,04];<br>0,8667        | 1,06 [0,54; 2,06]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Gastritis</b>           |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                   | 2.617           | 40 (1,5)  | 2.610         | 34 (1,3)  | 1,17 [0,75; 1,85];<br>0,4901        | 1,18 [0,74; 1,86]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                    | 1.357           | 29 (2,1)  | 1.356         | 20 (1,5)  | 1,45 [0,82; 2,55];<br>0,1981        | 1,46 [0,82; 2,59]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |

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

| Studie                                       | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                              | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Gastroösophageale Refluxerkrankung</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                  | 2.617           | 35 (1,3) | 2.610         | 56 (2,1) | 0,62 [0,41; 0,95];<br>0,0270        | 0,62 [0,40; 0,95]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                   | 1.357           | 42 (3,1) | 1.356         | 29 (2,1) | 1,45 [0,91; 2,31];<br>0,1210        | 1,46 [0,91; 2,36]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Hämorrhoiden</b>                       |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                  | 2.617           | 30 (1,1) | 2.610         | 29 (1,1) | 1,03 [0,62; 1,71];<br>0,9040        | 1,03 [0,62; 1,72]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                   | 1.357           | 31 (2,3) | 1.356         | 16 (1,2) | 1,94 [1,06; 3,52];<br>0,0305        | 1,96 [1,07; 3,60]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Hiatushernie</b>                       |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                   | 1.357           | 10 (0,7) | 1.356         | 14 (1,0) | 0,71 [0,32; 1,60];<br>0,4134        | 0,71 [0,32; 1,61]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Dickdarmpolyp</b>                      |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                  | 2.617           | 27 (1,0) | 2.610         | 43 (1,6) | 0,63 [0,39; 1,01];<br>0,0551        | 0,62 [0,38; 1,01]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                   | 1.357           | 25 (1,8) | 1.356         | 29 (2,1) | 0,86 [0,51; 1,46];<br>0,5809        | 0,86 [0,50; 1,47]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Übelkeit</b>                           |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                  | 2.617           | 83 (3,2) | 2.610         | 82 (3,1) | 1,01 [0,75; 1,36];<br>0,9509        | 1,01 [0,74; 1,38]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                   | 1.357           | 50 (3,7) | 1.356         | 50 (3,7) | 1,00 [0,68; 1,47];<br>0,9970        | 1,00 [0,67; 1,49]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Zahnschmerzen</b>                      |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                   | 1.357           | 13 (1,0) | 1.356         | 11 (0,8) | 1,18 [0,53; 2,63];<br>0,6834        | 1,18 [0,53; 2,65]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |



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

| Studie                                                                  | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                         | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Erbrechen</b>                                                     |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 72 (2,8)   | 2.610         | 59 (2,3)   | 1,22 [0,87; 1,71];<br>0,2573        | 1,22 [0,86; 1,73]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 34 (2,5)   | 1.356         | 36 (2,7)   | 0,94 [0,59; 1,50];<br>0,8062        | 0,94 [0,59; 1,52]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 481 (18,4) | 2.610         | 609 (23,3) | 0,79 [0,71; 0,88];<br><0,0001       | 0,74 [0,65; 0,85]        | -0,05 [-0,07; -0,03]     |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 258 (19,0) | 1.356         | 297 (21,9) | 0,87 [0,75; 1,01];<br>0,0624        | 0,84 [0,69; 1,01]        | -0,03 [-0,06; 0,00]      |
| <b>PT Asthenie</b>                                                      |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 38 (1,5)   | 2.610         | 55 (2,1)   | 0,69 [0,46; 1,04];<br>0,0749        | 0,68 [0,45; 1,04]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 18 (1,3)   | 1.356         | 28 (2,1)   | 0,64 [0,36; 1,16];<br>0,1397        | 0,64 [0,35; 1,16]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>PT Brustkorbschmerz</b>                                              |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 70 (2,7)   | 2.610         | 76 (2,9)   | 0,92 [0,67; 1,27];<br>0,6031        | 0,92 [0,66; 1,27]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 41 (3,0)   | 1.356         | 52 (3,8)   | 0,79 [0,53; 1,18];<br>0,2455        | 0,78 [0,52; 1,19]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| <b>PT Ermüdung</b>                                                      |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 57 (2,2)   | 2.610         | 59 (2,3)   | 0,96 [0,67; 1,38];<br>0,8396        | 0,96 [0,67; 1,39]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 45 (3,3)   | 1.356         | 33 (2,4)   | 1,36 [0,88; 2,12];<br>0,1709        | 1,38 [0,87; 2,17]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |

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

| Studie                                   | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                          | N               | n (%)     | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Ödem</b>                           |                 |           |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                              | 2.617           | 46 (1,8)  | 2.610         | 48 (1,8)   | 0,96 [0,64; 1,43];<br>0,8249        | 0,96 [0,64; 1,44]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 9 (0,7)   | 1.356         | 21 (1,5)   | 0,43 [0,20; 0,93];<br>0,0325        | 0,42 [0,19; 0,93]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>PT Ödem peripher</b>                  |                 |           |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                              | 2.617           | 175 (6,7) | 2.610         | 288 (11,0) | 0,61 [0,51; 0,73];<br><0,0001       | 0,58 [0,48; 0,70]        | -0,04 [-0,06; -0,03]     |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 88 (6,5)  | 1.356         | 112 (8,3)  | 0,79 [0,60; 1,03];<br>0,0778        | 0,77 [0,58; 1,03]        | -0,02 [-0,04; 0,00]      |
| <b>PT Periphere Schwellung</b>           |                 |           |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                              | 2.617           | 30 (1,1)  | 2.610         | 37 (1,4)   | 0,81 [0,50; 1,31];<br>0,3843        | 0,81 [0,50; 1,31]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 19 (1,4)  | 1.356         | 23 (1,7)   | 0,83 [0,45; 1,51];<br>0,5330        | 0,82 [0,45; 1,52]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Fieber</b>                         |                 |           |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                              | 2.617           | 43 (1,6)  | 2.610         | 37 (1,4)   | 1,16 [0,75; 1,79];<br>0,5071        | 1,16 [0,75; 1,81]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 17 (1,3)  | 1.356         | 17 (1,3)   | 1,00 [0,51; 1,95];<br>0,9983        | 1,00 [0,51; 1,97]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b> |                 |           |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                              | 2.617           | 111 (4,2) | 2.610         | 125 (4,8)  | 0,89 [0,69; 1,14];<br>0,3406        | 0,88 [0,68; 1,14]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 77 (5,7)  | 1.356         | 69 (5,1)   | 1,12 [0,81; 1,53];<br>0,4992        | 1,12 [0,80; 1,57]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |

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

| Studie                                             | Finerenon + SoC |                 | Placebo + SoC |              | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                    | N               | n (%)           | N             | n (%)        | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Cholelithiasis</b>                           |                 |                 |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 37 (1,4)        | 2.610         | 33 (1,3)     | 1,12 [0,70; 1,78];<br>0,6385        | 1,12 [0,70; 1,80]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 17 (1,3)        | 1.356         | 18 (1,3)     | 0,94 [0,49; 1,82];<br>0,8632        | 0,94 [0,48; 1,84]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Steatosis hepatis</b>                        |                 |                 |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 28 (1,1)        | 2.610         | 46 (1,8)     | 0,61 [0,38; 0,97];<br>0,0361        | 0,60 [0,38; 0,97]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 16 (1,2)        | 1.356         | 18 (1,3)     | 0,89 [0,46; 1,73];<br>0,7285        | 0,89 [0,45; 1,75]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Erkrankungen des Immunsystems</b>           |                 |                 |               |              |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 24 (1,8)        | 1.356         | 17 (1,3)     | 1,41 [0,76; 2,61];<br>0,2742        | 1,42 [0,76; 2,65]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> |                 |                 |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 1.139<br>(43,5) | 2.610         | 1.165 (44,6) | 0,98 [0,92; 1,04];<br>0,4178        | 0,96 [0,86; 1,07]        | -0,01 [-0,04; 0,02]      |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 664 (48,9)      | 1.356         | 651 (48,0)   | 1,02 [0,94; 1,10];<br>0,6307        | 1,04 [0,89; 1,21]        | 0,01 [-0,03; 0,05]       |
| <b>PT Bronchitis</b>                               |                 |                 |               |              |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 129 (4,9)       | 2.610         | 143 (5,5)    | 0,90 [0,71; 1,13];<br>0,3713        | 0,89 [0,70; 1,14]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 77 (5,7)        | 1.356         | 62 (4,6)     | 1,24 [0,90; 1,72];<br>0,1940        | 1,26 [0,89; 1,77]        | 0,01 [-0,01; 0,03]       |

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

| Studie                    | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|---------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                           | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Zellulitis</b>      |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD               | 2.617           | 71 (2,7) | 2.610         | 55 (2,1) | 1,29 [0,91; 1,82];<br>0,1546        | 1,30 [0,91; 1,85]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                | 1.357           | 41 (3,0) | 1.356         | 33 (2,4) | 1,24 [0,79; 1,95];<br>0,3484        | 1,25 [0,79; 1,99]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Konjunktivitis</b>  |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD               | 2.617           | 37 (1,4) | 2.610         | 37 (1,4) | 1,00 [0,63; 1,57];<br>0,9907        | 1,00 [0,63; 1,58]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                | 1.357           | 30 (2,2) | 1.356         | 16 (1,2) | 1,87 [1,03; 3,42];<br>0,0410        | 1,89 [1,03; 3,49]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT COVID-19</b>        |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                | 1.357           | 19 (1,4) | 1.356         | 22 (1,6) | 0,86 [0,47; 1,59];<br>0,6355        | 0,86 [0,46; 1,60]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Zystitis</b>        |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                | 1.357           | 20 (1,5) | 1.356         | 24 (1,8) | 0,83 [0,46; 1,50];<br>0,5422        | 0,83 [0,46; 1,51]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Erysipel</b>        |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                | 1.357           | 10 (0,7) | 1.356         | 14 (1,0) | 0,71 [0,32; 1,60];<br>0,4134        | 0,71 [0,32; 1,61]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Gastroenteritis</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD               | 2.617           | 44 (1,7) | 2.610         | 50 (1,9) | 0,88 [0,59; 1,31];<br>0,5240        | 0,88 [0,58; 1,32]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                | 1.357           | 29 (2,1) | 1.356         | 26 (1,9) | 1,12 [0,66; 1,88];<br>0,6850        | 1,12 [0,65; 1,91]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |

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

| Studie                                   | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                          | N               | n (%)      | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Herpes zoster</b>                  |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                              | 2.617           | 31 (1,2)   | 2.610         | 29 (1,1)  | 1,07 [0,64; 1,76];<br>0,8032        | 1,07 [0,64; 1,78]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 26 (1,9)   | 1.356         | 26 (1,9)  | 1,00 [0,58; 1,71];<br>0,9979        | 1,00 [0,58; 1,73]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Grippe</b>                         |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                              | 2.617           | 104 (4,0)  | 2.610         | 98 (3,8)  | 1,06 [0,81; 1,39];<br>0,6810        | 1,06 [0,80; 1,41]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 53 (3,9)   | 1.356         | 58 (4,3)  | 0,91 [0,63; 1,32];<br>0,6253        | 0,91 [0,62; 1,33]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| <b>PT Infektion lokalisiert</b>          |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 13 (1,0)   | 1.356         | 10 (0,7)  | 1,30 [0,57; 2,95];<br>0,5322        | 1,30 [0,57; 2,98]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Infektion der unteren Atemwege</b> |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 17 (1,3)   | 1.356         | 14 (1,0)  | 1,21 [0,60; 2,45];<br>0,5899        | 1,22 [0,60; 2,48]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Nasopharyngitis</b>                |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                              | 2.617           | 227 (8,7)  | 2.610         | 232 (8,9) | 0,98 [0,82; 1,16];<br>0,7838        | 0,97 [0,80; 1,18]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 139 (10,2) | 1.356         | 126 (9,3) | 1,10 [0,88; 1,39];<br>0,4043        | 1,11 [0,86; 1,44]        | 0,01 [-0,01; 0,03]       |
| <b>PT Onychomykose</b>                   |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                               | 1.357           | 15 (1,1)   | 1.356         | 13 (1,0)  | 1,15 [0,55; 2,41];<br>0,7057        | 1,16 [0,55; 2,44]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |

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

| Studie                      | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-----------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                             | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Parodontitis</b>      |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                 | 2.617           | 15 (0,6)  | 2.610         | 25 (1,0)  | 0,60 [0,32; 1,13];<br>0,1146        | 0,60 [0,31; 1,13]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Pharyngitis</b>       |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                 | 2.617           | 32 (1,2)  | 2.610         | 31 (1,2)  | 1,03 [0,63; 1,68];<br>0,9076        | 1,03 [0,63; 1,69]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                  | 1.357           | 21 (1,5)  | 1.356         | 22 (1,6)  | 0,95 [0,53; 1,73];<br>0,8759        | 0,95 [0,52; 1,74]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Pneumonie</b>         |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                 | 2.617           | 118 (4,5) | 2.610         | 175 (6,7) | 0,67 [0,54; 0,84];<br>0,0006        | 0,66 [0,52; 0,84]        | -0,02 [-0,03; -0,01]     |
| FIGARO-DKD                  | 1.357           | 58 (4,3)  | 1.356         | 77 (5,7)  | 0,75 [0,54; 1,05];<br>0,0939        | 0,74 [0,52; 1,05]        | -0,01 [-0,03; 0,00]      |
| <b>PT Atemwegsinfektion</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                 | 2.617           | 43 (1,6)  | 2.610         | 37 (1,4)  | 1,16 [0,75; 1,79];<br>0,5071        | 1,16 [0,75; 1,81]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                  | 1.357           | 27 (2,0)  | 1.356         | 26 (1,9)  | 1,04 [0,61; 1,77];<br>0,8918        | 1,04 [0,60; 1,79]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Rhinitis</b>          |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                  | 1.357           | 13 (1,0)  | 1.356         | 9 (0,7)   | 1,44 [0,62; 3,37];<br>0,3955        | 1,45 [0,62; 3,40]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT Sinusitis</b>         |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                 | 2.617           | 28 (1,1)  | 2.610         | 28 (1,1)  | 1,00 [0,59; 1,68];<br>0,9920        | 1,00 [0,59; 1,69]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                  | 1.357           | 17 (1,3)  | 1.356         | 19 (1,4)  | 0,89 [0,47; 1,71];<br>0,7357        | 0,89 [0,46; 1,73]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |

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

| Studie                                                                        | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                               | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>                                       |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 170 (6,5)  | 2.610         | 171 (6,6)  | 0,99 [0,81; 1,22];<br>0,9350        | 0,99 [0,80; 1,23]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 93 (6,9)   | 1.356         | 73 (5,4)   | 1,27 [0,95; 1,71];<br>0,1113        | 1,29 [0,94; 1,77]        | 0,02 [0,00; 0,03]        |
| <b>PT Harnwegsinfektion</b>                                                   |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 165 (6,3)  | 2.610         | 177 (6,8)  | 0,93 [0,76; 1,14];<br>0,4860        | 0,93 [0,74; 1,15]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 109 (8,0)  | 1.356         | 109 (8,0)  | 1,00 [0,78; 1,29];<br>0,9955        | 1,00 [0,76; 1,32]        | 0,00 [-0,02; 0,02]       |
| <b>PT Virusinfektion</b>                                                      |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 16 (0,6)   | 2.610         | 25 (1,0)   | 0,64 [0,34; 1,19];<br>0,1593        | 0,64 [0,34; 1,19]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 425 (16,2) | 2.610         | 437 (16,7) | 0,97 [0,86; 1,10];<br>0,6240        | 0,96 [0,83; 1,12]        | -0,01 [-0,03; 0,02]      |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 258 (19,0) | 1.356         | 264 (19,5) | 0,98 [0,84; 1,14];<br>0,7630        | 0,97 [0,80; 1,18]        | -0,01 [-0,03; 0,03]      |
| <b>PT Kontusion</b>                                                           |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 49 (1,9)   | 2.610         | 52 (2,0)   | 0,94 [0,64; 1,38];<br>0,7528        | 0,94 [0,63; 1,39]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 40 (2,9)   | 1.356         | 36 (2,7)   | 1,11 [0,71; 1,73];<br>0,6441        | 1,11 [0,71; 1,76]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |

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

| Studie                              | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                     | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Sturz</b>                     |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                         | 2.617           | 43 (1,6) | 2.610         | 52 (2,0) | 0,83 [0,55; 1,23];<br>0,3454        | 0,82 [0,55; 1,24]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                          | 1.357           | 48 (3,5) | 1.356         | 42 (3,1) | 1,14 [0,76; 1,72];<br>0,5227        | 1,15 [0,75; 1,75]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Bänderzerrung</b>             |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                          | 1.357           | 20 (1,5) | 1.356         | 19 (1,4) | 1,05 [0,56; 1,96];<br>0,8737        | 1,05 [0,56; 1,98]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Verletzung der Gliedmaßen</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                         | 2.617           | 70 (2,7) | 2.610         | 47 (1,8) | 1,49 [1,03; 2,14];<br>0,0339        | 1,50 [1,03; 2,18]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| FIGARO-DKD                          | 1.357           | 41 (3,0) | 1.356         | 28 (2,1) | 1,46 [0,91; 2,35];<br>0,1160        | 1,48 [0,91; 2,40]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Rippenfraktur</b>             |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                          | 1.357           | 10 (0,7) | 1.356         | 13 (1,0) | 0,77 [0,34; 1,75];<br>0,5299        | 0,77 [0,34; 1,76]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Hautabschürfung</b>           |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                          | 1.357           | 15 (1,1) | 1.356         | 13 (1,0) | 1,15 [0,55; 2,41];<br>0,7057        | 1,16 [0,55; 2,44]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Hauteinriss</b>               |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                          | 1.357           | 16 (1,2) | 1.356         | 9 (0,7)  | 1,78 [0,79; 4,01];<br>0,1661        | 1,79 [0,79; 4,06]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |



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

| Studie                                        | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-----------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                               | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Untersuchungen</b>                     |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                   | 2.617           | 598 (22,9) | 2.610         | 630 (24,1) | 0,95 [0,86; 1,04];<br>0,2725        | 0,93 [0,82; 1,06]        | -0,01 [-0,04; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                    | 1.357           | 341 (25,1) | 1.356         | 311 (22,9) | 1,10 [0,96; 1,25];<br>0,1815        | 1,13 [0,95; 1,35]        | 0,02 [-0,01; 0,05]       |
| <b>PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                   | 2.617           | 56 (2,1)   | 2.610         | 94 (3,6)   | 0,59 [0,43; 0,82];<br>0,0018        | 0,59 [0,42; 0,82]        | -0,02 [-0,02; -0,01]     |
| FIGARO-DKD                                    | 1.357           | 36 (2,7)   | 1.356         | 28 (2,1)   | 1,29 [0,79; 2,09];<br>0,3143        | 1,29 [0,78; 2,13]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Kreatinin im Blut erhöht</b>            |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                   | 2.617           | 100 (3,8)  | 2.610         | 82 (3,1)   | 1,22 [0,91; 1,62];<br>0,1811        | 1,23 [0,91; 1,65]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| FIGARO-DKD                                    | 1.357           | 38 (2,8)   | 1.356         | 33 (2,4)   | 1,15 [0,73; 1,82];<br>0,5501        | 1,16 [0,72; 1,85]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Glukose im Blut erhöht</b>              |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                    | 1.357           | 14 (1,0)   | 1.356         | 12 (0,9)   | 1,17 [0,54; 2,51];<br>0,6952        | 1,17 [0,54; 2,53]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Kalium im Blut erhöht</b>               |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                   | 2.617           | 72 (2,8)   | 2.610         | 37 (1,4)   | 1,94 [1,31; 2,87];<br>0,0009        | 1,97 [1,32; 2,94]        | 0,01 [0,01; 0,02]        |
| FIGARO-DKD                                    | 1.357           | 43 (3,2)   | 1.356         | 21 (1,5)   | 2,05 [1,22; 3,43];<br>0,0066        | 2,08 [1,23; 3,53]        | 0,02 [0,01; 0,03]        |

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

| Studie                                           | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|--------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                  | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Blutdruck erhöht</b>                       |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 51 (1,9)  | 2.610         | 66 (2,5)  | 0,77 [0,54; 1,11];<br>0,1577        | 0,77 [0,53; 1,11]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 21 (1,5)  | 1.356         | 26 (1,9)  | 0,81 [0,46; 1,43];<br>0,4612        | 0,80 [0,45; 1,44]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Blutharnstoff erhöht</b>                   |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 25 (1,0)  | 2.610         | 11 (0,4)  | 2,27 [1,12; 4,60];<br>0,0233        | 2,28 [1,12; 4,64]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT C-reaktives Protein erhöht</b>             |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 46 (1,8)  | 2.610         | 55 (2,1)  | 0,83 [0,57; 1,23];<br>0,3594        | 0,83 [0,56; 1,23]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 35 (2,6)  | 1.356         | 38 (2,8)  | 0,92 [0,59; 1,45];<br>0,7196        | 0,92 [0,58; 1,46]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>       |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 30 (1,1)  | 2.610         | 19 (0,7)  | 1,58 [0,89; 2,79];<br>0,1198        | 1,58 [0,89; 2,82]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 14 (1,0)  | 1.356         | 15 (1,1)  | 0,93 [0,45; 1,93];<br>0,8504        | 0,93 [0,45; 1,94]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 167 (6,4) | 2.610         | 126 (4,8) | 1,32 [1,06; 1,66];<br>0,0150        | 1,34 [1,06; 1,71]        | 0,02 [0,00; 0,03]        |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 66 (4,9)  | 1.356         | 49 (3,6)  | 1,35 [0,94; 1,93];<br>0,1076        | 1,36 [0,94; 1,99]        | 0,01 [0,00; 0,03]        |

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

| Studie                                           | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|--------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                  | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Glykolisiertes Hämoglobin erhöht</b>       |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 35 (1,3)   | 2.610         | 25 (1,0)   | 1,40 [0,84; 2,33];<br>0,1999        | 1,40 [0,84; 2,35]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 18 (1,3)   | 1.356         | 14 (1,0)   | 1,29 [0,64; 2,57];<br>0,4794        | 1,29 [0,64; 2,60]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Gewicht erniedrigt</b>                     |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 19 (0,7)   | 2.610         | 30 (1,1)   | 0,63 [0,36; 1,12];<br>0,1155        | 0,63 [0,35; 1,12]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 14 (1,0)   | 1.356         | 17 (1,3)   | 0,82 [0,41; 1,66];<br>0,5871        | 0,82 [0,40; 1,67]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 971 (37,1) | 2.610         | 894 (34,3) | 1,08 [1,01; 1,17];<br>0,0316        | 1,13 [1,01; 1,27]        | 0,03 [0,00; 0,05]        |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 532 (39,2) | 1.356         | 437 (32,2) | 1,22 [1,10; 1,35];<br>0,0002        | 1,36 [1,16; 1,59]        | 0,07 [0,03; 0,11]        |
| <b>PT Appetit vermindert</b>                     |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 28 (1,1)   | 2.610         | 30 (1,1)   | 0,93 [0,56; 1,55];<br>0,7839        | 0,93 [0,55; 1,56]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 20 (1,5)   | 1.356         | 11 (0,8)   | 1,82 [0,87; 3,78];<br>0,1098        | 1,83 [0,87; 3,83]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Dehydration</b>                            |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 35 (1,3)   | 2.610         | 28 (1,1)   | 1,25 [0,76; 2,04];<br>0,3817        | 1,25 [0,76; 2,06]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 20 (1,5)   | 1.356         | 20 (1,5)   | 1,00 [0,54; 1,85];<br>0,9981        | 1,00 [0,54; 1,87]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |

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

| Studie                                             | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                    | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Diabetes mellitus</b>                        |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 45 (1,7) | 2.610         | 72 (2,8) | 0,62 [0,43; 0,90];<br>0,0119        | 0,62 [0,42; 0,90]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 38 (2,8) | 1.356         | 38 (2,8) | 1,00 [0,64; 1,56];<br>0,9974        | 1,00 [0,63; 1,58]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 54 (2,1) | 2.610         | 68 (2,6) | 0,79 [0,56; 1,13];<br>0,1955        | 0,79 [0,55; 1,13]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 36 (2,7) | 1.356         | 31 (2,3) | 1,16 [0,72; 1,87];<br>0,5386        | 1,17 [0,72; 1,89]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Dyslipidämie</b>                             |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 23 (0,9) | 2.610         | 28 (1,1) | 0,82 [0,47; 1,42];<br>0,4765        | 0,82 [0,47; 1,42]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Gicht</b>                                    |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 61 (2,3) | 2.610         | 74 (2,8) | 0,82 [0,59; 1,15];<br>0,2512        | 0,82 [0,58; 1,15]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 63 (4,6) | 1.356         | 57 (4,2) | 1,10 [0,78; 1,57];<br>0,5783        | 1,11 [0,77; 1,60]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Hyperglykämie</b>                            |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 68 (2,6) | 2.610         | 73 (2,8) | 0,93 [0,67; 1,29];<br>0,6578        | 0,93 [0,66; 1,30]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 46 (3,4) | 1.356         | 32 (2,4) | 1,44 [0,92; 2,24];<br>0,1106        | 1,45 [0,92; 2,29]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |

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

| Studie                         | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|--------------------------------|-----------------|------------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                | N               | n (%)      | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Hyperkaliämie</b>        |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                    | 2.617           | 428 (16,4) | 2.610         | 208 (8,0) | 2,05 [1,76; 2,40];<br><0,0001       | 2,26 [1,89; 2,69]        | 0,08 [0,07; 0,10]        |
| FIGARO-DKD                     | 1.357           | 186 (13,7) | 1.356         | 84 (6,2)  | 2,21 [1,73; 2,83];<br><0,0001       | 2,41 [1,84; 3,15]        | 0,08 [0,05; 0,10]        |
| <b>PT Hyperlipidämie</b>       |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                    | 2.617           | 23 (0,9)   | 2.610         | 27 (1,0)  | 0,85 [0,49; 1,48];<br>0,5638        | 0,85 [0,49; 1,48]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Hypertriglyzeridämie</b> |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                    | 2.617           | 25 (1,0)   | 2.610         | 20 (0,8)  | 1,25 [0,69; 2,24];<br>0,4605        | 1,25 [0,69; 2,25]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                     | 1.357           | 11 (0,8)   | 1.356         | 15 (1,1)  | 0,73 [0,34; 1,59];<br>0,4314        | 0,73 [0,33; 1,60]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Hyperurikämie</b>        |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                    | 2.617           | 111 (4,2)  | 2.610         | 108 (4,1) | 1,03 [0,79; 1,33];<br>0,8518        | 1,03 [0,78; 1,35]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                     | 1.357           | 63 (4,6)   | 1.356         | 35 (2,6)  | 1,80 [1,20; 2,70];<br>0,0046        | 1,84 [1,21; 2,80]        | 0,02 [0,01; 0,04]        |
| <b>PT Hypoglykämie</b>         |                 |            |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                    | 2.617           | 143 (5,5)  | 2.610         | 177 (6,8) | 0,81 [0,65; 1,00];<br>0,0475        | 0,80 [0,63; 1,00]        | -0,01 [-0,03; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                     | 1.357           | 89 (6,6)   | 1.356         | 90 (6,6)  | 0,99 [0,74; 1,31];<br>0,9343        | 0,99 [0,73; 1,34]        | 0,00 [-0,02; 0,02]       |

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

| Studie                            | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-----------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                   | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Hypokaliämie</b>            |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 26 (1,0) | 2.610         | 58 (2,2) | 0,45 [0,28; 0,71];<br>0,0006        | 0,44 [0,28; 0,70]        | -0,01 [-0,02; -0,01]     |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 17 (1,3) | 1.356         | 37 (2,7) | 0,46 [0,26; 0,81];<br>0,0074        | 0,45 [0,25; 0,81]        | -0,02 [-0,03; 0,00]      |
| <b>PT Hyponatriämie</b>           |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 36 (1,4) | 2.610         | 18 (0,7) | 2,00 [1,14; 3,50];<br>0,0163        | 2,01 [1,14; 3,55]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 12 (0,9) | 1.356         | 17 (1,3) | 0,71 [0,34; 1,47];<br>0,3521        | 0,70 [0,33; 1,48]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Metabolische Azidose</b>    |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 32 (1,2) | 2.610         | 26 (1,0) | 1,23 [0,73; 2,05];<br>0,4351        | 1,23 [0,73; 2,07]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT Diabetes mellitus Typ 2</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 31 (1,2) | 2.610         | 36 (1,4) | 0,86 [0,53; 1,38];<br>0,5318        | 0,86 [0,53; 1,39]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 21 (1,5) | 1.356         | 18 (1,3) | 1,17 [0,62; 2,18];<br>0,6305        | 1,17 [0,62; 2,20]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Vitamin D-Mangel</b>        |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                       | 2.617           | 48 (1,8) | 2.610         | 56 (2,1) | 0,86 [0,58; 1,25];<br>0,4206        | 0,85 [0,58; 1,26]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                        | 1.357           | 20 (1,5) | 1.356         | 17 (1,3) | 1,18 [0,62; 2,23];<br>0,6215        | 1,18 [0,61; 2,26]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |

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

| Studie                                                              | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                     | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                         | 2.617           | 720 (27,5) | 2.610         | 739 (28,3) | 0,97 [0,89; 1,06];<br>0,5182        | 0,96 [0,85; 1,08]        | -0,01 [-0,03; 0,02]      |
| FIGARO-DKD                                                          | 1.357           | 450 (33,2) | 1.356         | 461 (34,0) | 0,98 [0,88; 1,08];<br>0,6449        | 0,96 [0,82; 1,13]        | -0,01 [-0,04; 0,03]      |
| <b>PT Arthralgie</b>                                                |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                         | 2.617           | 184 (7,0)  | 2.610         | 186 (7,1)  | 0,99 [0,81; 1,20];<br>0,8929        | 0,99 [0,80; 1,22]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                          | 1.357           | 124 (9,1)  | 1.356         | 108 (8,0)  | 1,15 [0,90; 1,47];<br>0,2751        | 1,16 [0,89; 1,52]        | 0,01 [-0,01; 0,03]       |
| <b>PT Arthritis</b>                                                 |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                         | 2.617           | 27 (1,0)   | 2.610         | 19 (0,7)   | 1,42 [0,79; 2,54];<br>0,2422        | 1,42 [0,79; 2,56]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                                          | 1.357           | 15 (1,1)   | 1.356         | 15 (1,1)   | 1,00 [0,49; 2,04];<br>0,9984        | 1,00 [0,49; 2,05]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Rückenschmerzen</b>                                           |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                         | 2.617           | 160 (6,1)  | 2.610         | 163 (6,2)  | 0,98 [0,79; 1,21];<br>0,8437        | 0,98 [0,78; 1,23]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                          | 1.357           | 114 (8,4)  | 1.356         | 118 (8,7)  | 0,97 [0,76; 1,24];<br>0,7791        | 0,96 [0,74; 1,26]        | 0,00 [-0,02; 0,02]       |
| <b>PT Gichtarthritis</b>                                            |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                          | 1.357           | 7 (0,5)    | 1.356         | 15 (1,1)   | 0,47 [0,19; 1,14];<br>0,0944        | 0,46 [0,19; 1,14]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| <b>PT Bandscheibenprotrusion</b>                                    |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                         | 2.617           | 17 (0,6)   | 2.610         | 35 (1,3)   | 0,48 [0,27; 0,86];<br>0,0138        | 0,48 [0,27; 0,86]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |

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

| Studie                       | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|------------------------------|-----------------|-----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                              | N               | n (%)     | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Gelenkschwellung</b>   |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 4 (0,3)   | 1.356         | 13 (1,0) | 0,31 [0,10; 0,94];<br>0,0387        | 0,31 [0,10; 0,94]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| <b>PT Muskelspasmen</b>      |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 100 (3,8) | 2.610         | 90 (3,4) | 1,11 [0,84; 1,47];<br>0,4716        | 1,11 [0,83; 1,49]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 60 (4,4)  | 1.356         | 41 (3,0) | 1,46 [0,99; 2,16];<br>0,0561        | 1,48 [0,99; 2,22]        | 0,01 [0,00; 0,03]        |
| <b>PT Muskuläre Schwäche</b> |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 11 (0,8)  | 1.356         | 13 (1,0) | 0,85 [0,38; 1,88];<br>0,6808        | 0,84 [0,38; 1,89]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Myalgie</b>            |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 49 (1,9)  | 2.610         | 39 (1,5) | 1,25 [0,83; 1,90];<br>0,2891        | 1,26 [0,82; 1,92]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 31 (2,3)  | 1.356         | 22 (1,6) | 1,41 [0,82; 2,42];<br>0,2152        | 1,42 [0,82; 2,46]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Nackenschmerzen</b>    |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 25 (1,0)  | 2.610         | 32 (1,2) | 0,78 [0,46; 1,31];<br>0,3473        | 0,78 [0,46; 1,32]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 19 (1,4)  | 1.356         | 19 (1,4) | 1,00 [0,53; 1,88];<br>0,9982        | 1,00 [0,53; 1,90]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Osteoarthritis</b>     |                 |           |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 67 (2,6)  | 2.610         | 75 (2,9) | 0,89 [0,64; 1,23];<br>0,4862        | 0,89 [0,64; 1,24]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 54 (4,0)  | 1.356         | 60 (4,4) | 0,90 [0,63; 1,29];<br>0,5634        | 0,90 [0,62; 1,30]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |



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

| Studie                                                                                             | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                    | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Schmerz in einer Extremität</b>                                                              |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 100 (3,8)  | 2.610         | 101 (3,9)  | 0,99 [0,75; 1,30];<br>0,9273        | 0,99 [0,74; 1,31]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 62 (4,6)   | 1.356         | 66 (4,9)   | 0,94 [0,67; 1,32];<br>0,7141        | 0,94 [0,66; 1,34]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| <b>PT Osteoarthritis der Wirbelsäule</b>                                                           |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 28 (1,1)   | 2.610         | 42 (1,6)   | 0,67 [0,41; 1,07];<br>0,0922        | 0,66 [0,41; 1,07]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 18 (1,3)   | 1.356         | 21 (1,5)   | 0,86 [0,46; 1,60];<br>0,6272        | 0,86 [0,45; 1,61]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 189 (7,2)  | 2.610         | 183 (7,0)  | 1,03 [0,85; 1,25];<br>0,7673        | 1,03 [0,84; 1,28]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 138 (10,2) | 1.356         | 141 (10,4) | 0,98 [0,78; 1,22];<br>0,8445        | 0,98 [0,76; 1,25]        | 0,00 [-0,03; 0,02]       |
| <b>PT Basalzellkarzinom</b>                                                                        |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 17 (1,3)   | 1.356         | 18 (1,3)   | 0,94 [0,49; 1,82];<br>0,8632        | 0,94 [0,48; 1,84]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Prostatakarzinom</b>                                                                         |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 8 (0,6)    | 1.356         | 16 (1,2)   | 0,50 [0,22; 1,16];<br>0,1077        | 0,50 [0,21; 1,16]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                          |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 526 (20,1) | 2.610         | 590 (22,6) | 0,89 [0,80; 0,99];<br>0,0272        | 0,86 [0,75; 0,98]        | -0,03 [-0,05; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 325 (23,9) | 1.356         | 331 (24,4) | 0,98 [0,86; 1,12];<br>0,7796        | 0,98 [0,82; 1,16]        | -0,01 [-0,04; 0,03]      |

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

| Studie                                | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|---------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                       | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Stenose der Arteria carotis</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                            | 1.357           | 15 (1,1)  | 1.356         | 10 (0,7)  | 1,50 [0,68; 3,33];<br>0,3194        | 1,50 [0,67; 3,36]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT Diabetische Neuropathie</b>     |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                           | 2.617           | 42 (1,6)  | 2.610         | 43 (1,6)  | 0,97 [0,64; 1,49];<br>0,9031        | 0,97 [0,63; 1,50]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                            | 1.357           | 31 (2,3)  | 1.356         | 28 (2,1)  | 1,11 [0,67; 1,83];<br>0,6952        | 1,11 [0,66; 1,86]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Schwindelgefühl</b>             |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                           | 2.617           | 137 (5,2) | 2.610         | 149 (5,7) | 0,92 [0,73; 1,15];<br>0,4515        | 0,91 [0,72; 1,16]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                            | 1.357           | 95 (7,0)  | 1.356         | 90 (6,6)  | 1,06 [0,80; 1,39];<br>0,7072        | 1,06 [0,79; 1,43]        | 0,00 [-0,02; 0,02]       |
| <b>PT Kopfschmerzen</b>               |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                           | 2.617           | 79 (3,0)  | 2.610         | 86 (3,3)  | 0,92 [0,68; 1,24];<br>0,5680        | 0,91 [0,67; 1,25]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                            | 1.357           | 42 (3,1)  | 1.356         | 44 (3,2)  | 0,95 [0,63; 1,45];<br>0,8238        | 0,95 [0,62; 1,46]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| <b>PT Hypoästhesie</b>                |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                           | 2.617           | 33 (1,3)  | 2.610         | 33 (1,3)  | 1,00 [0,62; 1,61];<br>0,9913        | 1,00 [0,61; 1,62]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                            | 1.357           | 16 (1,2)  | 1.356         | 14 (1,0)  | 1,14 [0,56; 2,33];<br>0,7152        | 1,14 [0,56; 2,35]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Periphere Neuropathie</b>       |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                            | 1.357           | 15 (1,1)  | 1.356         | 10 (0,7)  | 1,50 [0,68; 3,33];<br>0,3194        | 1,50 [0,67; 3,36]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |

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

| Studie                                 | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                        | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Ischialgie</b>                   |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                             | 1.357           | 16 (1,2)  | 1.356         | 19 (1,4)  | 0,84 [0,44; 1,63];<br>0,6087        | 0,84 [0,43; 1,64]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Synkope</b>                      |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                            | 2.617           | 30 (1,1)  | 2.610         | 53 (2,0)  | 0,57 [0,36; 0,88];<br>0,0117        | 0,56 [0,36; 0,88]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                             | 1.357           | 24 (1,8)  | 1.356         | 32 (2,4)  | 0,75 [0,44; 1,27];<br>0,2806        | 0,75 [0,44; 1,27]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| <b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                            | 2.617           | 139 (5,3) | 2.610         | 183 (7,0) | 0,76 [0,61; 0,94];<br>0,0109        | 0,74 [0,59; 0,93]        | -0,02 [-0,03; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                             | 1.357           | 96 (7,1)  | 1.356         | 126 (9,3) | 0,76 [0,59; 0,98];<br>0,0358        | 0,74 [0,56; 0,98]        | -0,02 [-0,04; 0,00]      |
| <b>PT Angst</b>                        |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                            | 2.617           | 20 (0,8)  | 2.610         | 29 (1,1)  | 0,69 [0,39; 1,21];<br>0,1959        | 0,69 [0,39; 1,22]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                             | 1.357           | 12 (0,9)  | 1.356         | 19 (1,4)  | 0,63 [0,31; 1,30];<br>0,2095        | 0,63 [0,30; 1,30]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| <b>PT Depression</b>                   |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                            | 2.617           | 27 (1,0)  | 2.610         | 43 (1,6)  | 0,63 [0,39; 1,01];<br>0,0551        | 0,62 [0,38; 1,01]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                             | 1.357           | 25 (1,8)  | 1.356         | 31 (2,3)  | 0,81 [0,48; 1,36];<br>0,4172        | 0,80 [0,47; 1,37]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |

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

| Studie                                          | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                 | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Schlaflosigkeit</b>                       |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                     | 2.617           | 59 (2,3)   | 2.610         | 62 (2,4)   | 0,95 [0,67; 1,35];<br>0,7712        | 0,95 [0,66; 1,36]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                      | 1.357           | 33 (2,4)   | 1.356         | 38 (2,8)   | 0,87 [0,55; 1,38];<br>0,5459        | 0,86 [0,54; 1,39]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                     | 2.617           | 494 (18,9) | 2.610         | 524 (20,1) | 0,94 [0,84; 1,05];<br>0,2735        | 0,93 [0,81; 1,06]        | -0,01 [-0,03; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                      | 1.357           | 254 (18,7) | 1.356         | 240 (17,7) | 1,06 [0,90; 1,24];<br>0,4919        | 1,07 [0,88; 1,30]        | 0,01 [-0,02; 0,04]       |
| <b>PT Akute Nierenschädigung</b>                |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                     | 2.617           | 123 (4,7)  | 2.610         | 131 (5,0)  | 0,94 [0,74; 1,19];<br>0,5917        | 0,93 [0,73; 1,20]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                      | 1.357           | 58 (4,3)   | 1.356         | 65 (4,8)   | 0,89 [0,63; 1,26];<br>0,5158        | 0,89 [0,62; 1,27]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| <b>PT Chronische Nierenerkrankung</b>           |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                     | 2.617           | 45 (1,7)   | 2.610         | 51 (2,0)   | 0,88 [0,59; 1,31];<br>0,5281        | 0,88 [0,59; 1,32]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                      | 1.357           | 15 (1,1)   | 1.356         | 17 (1,3)   | 0,88 [0,44; 1,76];<br>0,7207        | 0,88 [0,44; 1,77]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Diabetische Nephropathie</b>              |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                     | 2.617           | 31 (1,2)   | 2.610         | 18 (0,7)   | 1,72 [0,96; 3,06];<br>0,0667        | 1,73 [0,96; 3,09]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |

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

| Studie                                    | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                           | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Hämaturie</b>                       |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                               | 2.617           | 23 (0,9) | 2.610         | 35 (1,3) | 0,66 [0,39; 1,11];<br>0,1135        | 0,65 [0,38; 1,11]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                | 1.357           | 25 (1,8) | 1.356         | 21 (1,5) | 1,19 [0,67; 2,12];<br>0,5542        | 1,19 [0,67; 2,14]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Nephrolithiasis</b>                 |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                               | 2.617           | 32 (1,2) | 2.610         | 37 (1,4) | 0,86 [0,54; 1,38];<br>0,5375        | 0,86 [0,54; 1,39]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                | 1.357           | 19 (1,4) | 1.356         | 21 (1,5) | 0,90 [0,49; 1,67];<br>0,7484        | 0,90 [0,48; 1,69]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Pollakisurie</b>                    |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                | 1.357           | 5 (0,4)  | 1.356         | 13 (1,0) | 0,38 [0,14; 1,08];<br>0,0685        | 0,38 [0,14; 1,08]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| <b>PT Nierenzyste</b>                     |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                               | 2.617           | 32 (1,2) | 2.610         | 41 (1,6) | 0,78 [0,49; 1,23];<br>0,2849        | 0,78 [0,49; 1,24]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                | 1.357           | 28 (2,1) | 1.356         | 21 (1,5) | 1,33 [0,76; 2,33];<br>0,3159        | 1,34 [0,76; 2,37]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Nierenversagen</b>                  |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                | 1.357           | 15 (1,1) | 1.356         | 5 (0,4)  | 3,00 [1,09; 8,23];<br>0,0330        | 3,02 [1,10; 8,33]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                               | 2.617           | 94 (3,6) | 2.610         | 95 (3,6) | 0,99 [0,75; 1,31];<br>0,9260        | 0,99 [0,74; 1,32]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                | 1.357           | 44 (3,2) | 1.356         | 32 (2,4) | 1,37 [0,88; 2,15];<br>0,1656        | 1,39 [0,87; 2,20]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |

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

| Studie                                                                | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                       | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Harninkontinenz</b>                                             |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 18 (1,3)   | 1.356         | 11 (0,8)   | 1,64 [0,78; 3,45];<br>0,1966        | 1,64 [0,77; 3,49]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT Harnretention</b>                                               |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 26 (1,0)   | 2.610         | 17 (0,7)   | 1,53 [0,83; 2,80];<br>0,1742        | 1,53 [0,83; 2,83]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 10 (0,7)   | 1.356         | 14 (1,0)   | 0,71 [0,32; 1,60];<br>0,4134        | 0,71 [0,32; 1,61]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>      |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 113 (4,3)  | 2.610         | 130 (5,0)  | 0,87 [0,68; 1,11];<br>0,2555        | 0,86 [0,67; 1,11]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 86 (6,3)   | 1.356         | 73 (5,4)   | 1,18 [0,87; 1,59];<br>0,2908        | 1,19 [0,86; 1,64]        | 0,01 [-0,01; 0,03]       |
| <b>PT Gutartige Prostatahyperplasie</b>                               |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 47 (1,8)   | 2.610         | 46 (1,8)   | 1,02 [0,68; 1,53];<br>0,9270        | 1,02 [0,68; 1,54]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 38 (2,8)   | 1.356         | 33 (2,4)   | 1,15 [0,73; 1,82];<br>0,5501        | 1,16 [0,72; 1,85]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 432 (16,5) | 2.610         | 473 (18,1) | 0,91 [0,81; 1,03];<br>0,1230        | 0,89 [0,77; 1,03]        | -0,02 [-0,04; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 286 (21,1) | 1.356         | 267 (19,7) | 1,07 [0,92; 1,24];<br>0,3705        | 1,09 [0,90; 1,31]        | 0,01 [-0,02; 0,04]       |

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

| Studie                                           | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|--------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                  | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 43 (1,6)  | 2.610         | 45 (1,7)  | 0,95 [0,63; 1,44];<br>0,8199        | 0,95 [0,63; 1,45]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 24 (1,8)  | 1.356         | 12 (0,9)  | 2,00 [1,00; 3,98];<br>0,0488        | 2,02 [1,00; 4,05]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Husten</b>                                 |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 103 (3,9) | 2.610         | 116 (4,4) | 0,89 [0,68; 1,15];<br>0,3591        | 0,88 [0,67; 1,16]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 76 (5,6)  | 1.356         | 71 (5,2)  | 1,07 [0,78; 1,47];<br>0,6750        | 1,07 [0,77; 1,50]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Dyspnoe</b>                                |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 92 (3,5)  | 2.610         | 95 (3,6)  | 0,97 [0,73; 1,28];<br>0,8087        | 0,97 [0,72; 1,29]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 60 (4,4)  | 1.356         | 48 (3,5)  | 1,25 [0,86; 1,81];<br>0,2413        | 1,26 [0,86; 1,86]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Belastungsdyspnoe</b>                      |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                      | 2.617           | 20 (0,8)  | 2.610         | 26 (1,0)  | 0,77 [0,43; 1,37];<br>0,3708        | 0,77 [0,43; 1,38]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 17 (1,3)  | 1.356         | 17 (1,3)  | 1,00 [0,51; 1,95];<br>0,9983        | 1,00 [0,51; 1,97]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Pleuraerguss</b>                           |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                       | 1.357           | 13 (1,0)  | 1.356         | 2 (0,1)   | 6,50 [1,47; 28,73];<br>0,0136       | 6,55 [1,48; 29,07]       | 0,01 [0,00; 0,01]        |

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

| Studie                                                      | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                             | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Schlafapnoe-Syndrom</b>                               |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                 | 2.617           | 18 (0,7)   | 2.610         | 30 (1,1)   | 0,60 [0,33; 1,07];<br>0,0837        | 0,60 [0,33; 1,07]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                  | 1.357           | 17 (1,3)   | 1.356         | 19 (1,4)   | 0,89 [0,47; 1,71];<br>0,7357        | 0,89 [0,46; 1,73]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - SOC</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                 | 2.617           | 422 (16,1) | 2.610         | 418 (16,0) | 1,01 [0,89; 1,14];<br>0,9138        | 1,01 [0,87; 1,17]        | 0,00 [-0,02; 0,02]       |
| FIGARO-DKD                                                  | 1.357           | 244 (18,0) | 1.356         | 231 (17,0) | 1,06 [0,90; 1,24];<br>0,5171        | 1,07 [0,88; 1,30]        | 0,01 [-0,02; 0,04]       |
| <b>PT Dermatitis</b>                                        |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                  | 1.357           | 14 (1,0)   | 1.356         | 10 (0,7)   | 1,40 [0,62; 3,14];<br>0,4154        | 1,40 [0,62; 3,17]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| <b>PT Diabetischer Fuß</b>                                  |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                 | 2.617           | 27 (1,0)   | 2.610         | 30 (1,1)   | 0,90 [0,54; 1,51];<br>0,6822        | 0,90 [0,53; 1,51]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                                  | 1.357           | 14 (1,0)   | 1.356         | 13 (1,0)   | 1,08 [0,51; 2,28];<br>0,8482        | 1,08 [0,50; 2,30]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Trockene Haut</b>                                     |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                  | 1.357           | 15 (1,1)   | 1.356         | 16 (1,2)   | 0,94 [0,47; 1,89];<br>0,8551        | 0,94 [0,46; 1,90]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Ekzem</b>                                             |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                 | 2.617           | 38 (1,5)   | 2.610         | 37 (1,4)   | 1,02 [0,65; 1,61];<br>0,9167        | 1,03 [0,65; 1,62]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                  | 1.357           | 30 (2,2)   | 1.356         | 21 (1,5)   | 1,43 [0,82; 2,48];<br>0,2067        | 1,44 [0,82; 2,52]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |



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

| Studie                                             | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                    | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Pruritus</b>                                 |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 101 (3,9) | 2.610         | 69 (2,6)  | 1,46 [1,08; 1,97];<br>0,0138        | 1,48 [1,08; 2,02]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 46 (3,4)  | 1.356         | 33 (2,4)  | 1,39 [0,90; 2,16];<br>0,1406        | 1,41 [0,89; 2,21]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Ausschlag</b>                                |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 31 (1,2)  | 2.610         | 38 (1,5)  | 0,81 [0,51; 1,30];<br>0,3909        | 0,81 [0,50; 1,31]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 21 (1,5)  | 1.356         | 12 (0,9)  | 1,75 [0,86; 3,54];<br>0,1204        | 1,76 [0,86; 3,59]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Hautläsion</b>                               |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 11 (0,8)  | 1.356         | 15 (1,1)  | 0,73 [0,34; 1,59];<br>0,4314        | 0,73 [0,33; 1,60]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>PT Hautulkus</b>                                |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 58 (2,2)  | 2.610         | 60 (2,3)  | 0,96 [0,68; 1,38];<br>0,8408        | 0,96 [0,67; 1,39]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 33 (2,4)  | 1.356         | 30 (2,2)  | 1,10 [0,67; 1,79];<br>0,7045        | 1,10 [0,67; 1,82]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                        | 2.617           | 172 (6,6) | 2.610         | 181 (6,9) | 0,95 [0,78; 1,16];<br>0,6016        | 0,94 [0,76; 1,17]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                         | 1.357           | 109 (8,0) | 1.356         | 101 (7,4) | 1,08 [0,83; 1,40];<br>0,5693        | 1,09 [0,82; 1,44]        | 0,01 [-0,01; 0,03]       |

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

| Studie                       | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                              | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Katarakt-Operation</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 36 (1,4)   | 2.610         | 45 (1,7)   | 0,80 [0,52; 1,23];<br>0,3088        | 0,80 [0,51; 1,24]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 28 (2,1)   | 1.356         | 30 (2,2)   | 0,93 [0,56; 1,55];<br>0,7885        | 0,93 [0,55; 1,57]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 485 (18,5) | 2.610         | 492 (18,9) | 0,98 [0,88; 1,10];<br>0,7682        | 0,98 [0,85; 1,13]        | 0,00 [-0,02; 0,02]       |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 269 (19,8) | 1.356         | 248 (18,3) | 1,08 [0,93; 1,27];<br>0,3093        | 1,11 [0,91; 1,34]        | 0,02 [-0,01; 0,05]       |
| <b>PT Hypertonie</b>         |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 194 (7,4)  | 2.610         | 249 (9,5)  | 0,78 [0,65; 0,93];<br>0,0059        | 0,76 [0,62; 0,92]        | -0,02 [-0,04; -0,01]     |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 66 (4,9)   | 1.356         | 106 (7,8)  | 0,62 [0,46; 0,84];<br>0,0018        | 0,60 [0,44; 0,83]        | -0,03 [-0,05; -0,01]     |
| <b>PT Hypertensive Krise</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 28 (1,1)   | 2.610         | 30 (1,1)   | 0,93 [0,56; 1,55];<br>0,7839        | 0,93 [0,55; 1,56]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Hypotonie</b>          |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                  | 2.617           | 113 (4,3)  | 2.610         | 85 (3,3)   | 1,33 [1,01; 1,75];<br>0,0453        | 1,34 [1,01; 1,79]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 87 (6,4)   | 1.356         | 54 (4,0)   | 1,61 [1,16; 2,24];<br>0,0048        | 1,65 [1,17; 2,34]        | 0,02 [0,01; 0,04]        |
| <b>PT Orthostasesyndrom</b>  |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                   | 1.357           | 17 (1,3)   | 1.356         | 9 (0,7)    | 1,89 [0,84; 4,22];<br>0,1217        | 1,90 [0,84; 4,28]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                     | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>                                                                                                                                                                                         |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                | 2.617           | 35 (1,3) | 2.610         | 38 (1,5) | 0,92 [0,58; 1,45];<br>0,7151        | 0,92 [0,58; 1,46]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                 | 1.357           | 28 (2,1) | 1.356         | 19 (1,4) | 1,47 [0,83; 2,62];<br>0,1891        | 1,48 [0,82; 2,67]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| a: Berechnet mittels log-binomialelem Regressionsmodell<br>b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell<br>c: Berechnet mittels linear-binomialelem Regressionsmodell<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |

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 3 und 4)

| Studie                                                                  | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                         | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                                             |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 30 (1,1)  | 2.610         | 42 (1,6)  | 0,71 [0,45; 1,14];<br>0,1532        | 0,71 [0,44; 1,14]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 20 (1,5)  | 1.356         | 19 (1,4)  | 1,05 [0,56; 1,96];<br>0,8737        | 1,05 [0,56; 1,98]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 41 (1,6)  | 2.610         | 45 (1,7)  | 0,91 [0,60; 1,38];<br>0,6547        | 0,91 [0,59; 1,39]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 29 (2,1)  | 1.356         | 22 (1,6)  | 1,32 [0,76; 2,28];<br>0,3253        | 1,32 [0,76; 2,32]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 18 (0,7)  | 2.610         | 30 (1,1)  | 0,60 [0,33; 1,07];<br>0,0837        | 0,60 [0,33; 1,07]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 15 (1,1)  | 1.356         | 19 (1,4)  | 0,79 [0,40; 1,55];<br>0,4897        | 0,79 [0,40; 1,55]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 121 (4,6) | 2.610         | 139 (5,3) | 0,87 [0,69; 1,10];<br>0,2435        | 0,86 [0,67; 1,11]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 81 (6,0)  | 1.356         | 86 (6,3)  | 0,94 [0,70; 1,26];<br>0,6860        | 0,94 [0,69; 1,28]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |

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

| Studie                                                                        | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                               | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Pneumonie</b>                                                           |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 30 (1,1) | 2.610         | 47 (1,8) | 0,64 [0,40; 1,00];<br>0,0516        | 0,63 [0,40; 1,00]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 14 (1,0) | 1.356         | 25 (1,8) | 0,56 [0,29; 1,07];<br>0,0800        | 0,56 [0,29; 1,07]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 45 (1,7) | 2.610         | 41 (1,6) | 1,10 [0,72; 1,67];<br>0,6728        | 1,10 [0,72; 1,68]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 26 (1,9) | 1.356         | 26 (1,9) | 1,00 [0,58; 1,71];<br>0,9979        | 1,00 [0,58; 1,73]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Untersuchungen</b>                                                     |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 27 (1,0) | 2.610         | 20 (0,8) | 1,35 [0,76; 2,39];<br>0,3112        | 1,35 [0,76; 2,41]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 9 (0,7)  | 1.356         | 15 (1,1) | 0,60 [0,26; 1,37];<br>0,2231        | 0,60 [0,26; 1,37]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 84 (3,2) | 2.610         | 80 (3,1) | 1,05 [0,78; 1,42];<br>0,7642        | 1,05 [0,77; 1,43]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 45 (3,3) | 1.356         | 38 (2,8) | 1,18 [0,77; 1,81];<br>0,4378        | 1,19 [0,77; 1,84]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Hyperkaliämie</b>                                                       |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 31 (1,2) | 2.610         | 9 (0,3)  | 3,44 [1,64; 7,20];<br>0,0011        | 3,46 [1,65; 7,29]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 13 (1,0) | 1.356         | 1 (0,1)  | 12,99 [1,70; 99,16];<br>0,0134      | 13,11 [1,71; 100,33]     | 0,01 [0,00; 0,01]        |

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

| Studie                                                                                             | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                    | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Hypoglykämie</b>                                                                             |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 11 (0,8) | 1.356         | 15 (1,1) | 0,73 [0,34; 1,59];<br>0,4314        | 0,73 [0,33; 1,60]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 36 (1,4) | 2.610         | 42 (1,6) | 0,86 [0,55; 1,33];<br>0,4866        | 0,85 [0,55; 1,34]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 20 (1,5) | 1.356         | 21 (1,5) | 0,95 [0,52; 1,75];<br>0,8731        | 0,95 [0,51; 1,76]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 46 (1,8) | 2.610         | 57 (2,2) | 0,81 [0,55; 1,18];<br>0,2687        | 0,80 [0,54; 1,19]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 40 (2,9) | 1.356         | 47 (3,5) | 0,85 [0,56; 1,29];<br>0,4440        | 0,85 [0,55; 1,30]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                          |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 38 (1,5) | 2.610         | 40 (1,5) | 0,95 [0,61; 1,47];<br>0,8103        | 0,95 [0,61; 1,48]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 25 (1,8) | 1.356         | 25 (1,8) | 1,00 [0,58; 1,73];<br>0,9979        | 1,00 [0,57; 1,75]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                                                    |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 62 (2,4) | 2.610         | 76 (2,9) | 0,81 [0,58; 1,13];<br>0,2219        | 0,81 [0,58; 1,14]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 29 (2,1) | 1.356         | 32 (2,4) | 0,91 [0,55; 1,49];<br>0,6956        | 0,90 [0,54; 1,50]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                 | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Akute Nierenschädigung</b>                                                                                                                                                                                                       |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.617           | 27 (1,0) | 2.610         | 35 (1,3) | 0,77 [0,47; 1,27];<br>0,3032        | 0,77 [0,46; 1,27]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.357           | 14 (1,0) | 1.356         | 22 (1,6) | 0,64 [0,33; 1,24];<br>0,1827        | 0,63 [0,32; 1,24]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                                                                                                  |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.617           | 44 (1,7) | 2.610         | 51 (2,0) | 0,86 [0,58; 1,28];<br>0,4610        | 0,86 [0,57; 1,29]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.357           | 32 (2,4) | 1.356         | 28 (2,1) | 1,14 [0,69; 1,89];<br>0,6038        | 1,15 [0,69; 1,91]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                           |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.617           | 33 (1,3) | 2.610         | 43 (1,6) | 0,77 [0,49; 1,20];<br>0,2446        | 0,76 [0,48; 1,20]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.357           | 24 (1,8) | 1.356         | 18 (1,3) | 1,33 [0,73; 2,44];<br>0,3538        | 1,34 [0,72; 2,48]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell<br>b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell<br>c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |

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 3 und 4)

| Studie                                                  | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|---------------------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                         | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                             | 2.617           | 23 (0,9) | 2.610         | 35 (1,3) | 0,66 [0,39; 1,11];<br>0,1135        | 0,65 [0,38; 1,11]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                              | 1.357           | 14 (1,0) | 1.356         | 18 (1,3) | 0,78 [0,39; 1,56];<br>0,4768        | 0,78 [0,38; 1,56]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>PT Anämie</b>                                        |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                              | 1.357           | 11 (0,8) | 1.356         | 13 (1,0) | 0,85 [0,38; 1,88];<br>0,6808        | 0,84 [0,38; 1,89]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Herzerkrankungen</b>                             |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                             | 2.617           | 26 (1,0) | 2.610         | 49 (1,9) | 0,53 [0,33; 0,85];<br>0,0083        | 0,52 [0,33; 0,85]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                              | 1.357           | 20 (1,5) | 1.356         | 24 (1,8) | 0,83 [0,46; 1,50];<br>0,5422        | 0,83 [0,46; 1,51]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Augenerkrankungen</b>                            |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                             | 2.617           | 37 (1,4) | 2.610         | 40 (1,5) | 0,92 [0,59; 1,44];<br>0,7217        | 0,92 [0,59; 1,45]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                              | 1.357           | 16 (1,2) | 1.356         | 11 (0,8) | 1,45 [0,68; 3,12];<br>0,3374        | 1,46 [0,68; 3,16]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |



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

| Studie                                                                  | Finerenon + SoC |            | Placebo + SoC |            | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                         | N               | n (%)      | N             | n (%)      | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 106 (4,1)  | 2.610         | 89 (3,4)   | 1,19 [0,90; 1,57];<br>0,2225        | 1,20 [0,90; 1,59]        | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 66 (4,9)   | 1.356         | 56 (4,1)   | 1,18 [0,83; 1,67];<br>0,3570        | 1,19 [0,82; 1,71]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 34 (1,3)   | 2.610         | 49 (1,9)   | 0,69 [0,45; 1,07];<br>0,0965        | 0,69 [0,44; 1,07]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 21 (1,5)   | 1.356         | 33 (2,4)   | 0,64 [0,37; 1,09];<br>0,1016        | 0,63 [0,36; 1,10]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 25 (1,0)   | 2.610         | 29 (1,1)   | 0,86 [0,51; 1,46];<br>0,5779        | 0,86 [0,50; 1,47]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 15 (1,1)   | 1.356         | 17 (1,3)   | 0,88 [0,44; 1,76];<br>0,7207        | 0,88 [0,44; 1,77]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 251 (9,6)  | 2.610         | 260 (10,0) | 0,96 [0,82; 1,14];<br>0,6520        | 0,96 [0,80; 1,15]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 154 (11,3) | 1.356         | 169 (12,5) | 0,91 [0,74; 1,12];<br>0,3703        | 0,90 [0,71; 1,14]        | -0,01 [-0,04; 0,01]      |
| <b>PT Zellulitis</b>                                                    |                 |            |               |            |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                             | 2.617           | 26 (1,0)   | 2.610         | 21 (0,8)   | 1,24 [0,70; 2,19];<br>0,4703        | 1,24 [0,69; 2,20]        | 0,00 [0,00; 0,01]        |
| FIGARO-DKD                                                              | 1.357           | 18 (1,3)   | 1.356         | 11 (0,8)   | 1,64 [0,78; 3,45];<br>0,1966        | 1,64 [0,77; 3,49]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |

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

| Studie                                                                        | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                               | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Pneumonie</b>                                                           |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 65 (2,5)  | 2.610         | 101 (3,9) | 0,64 [0,47; 0,87];<br>0,0046        | 0,63 [0,46; 0,87]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 33 (2,4)  | 1.356         | 45 (3,3)  | 0,73 [0,47; 1,14];<br>0,1688        | 0,73 [0,46; 1,15]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>PT Harnwegsinfektion</b>                                                   |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 9 (0,7)   | 1.356         | 26 (1,9)  | 0,35 [0,16; 0,74];<br>0,0058        | 0,34 [0,16; 0,73]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 90 (3,4)  | 2.610         | 78 (3,0)  | 1,15 [0,85; 1,55];<br>0,3562        | 1,16 [0,85; 1,57]        | 0,01 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 47 (3,5)  | 1.356         | 49 (3,6)  | 0,96 [0,65; 1,42];<br>0,8325        | 0,96 [0,64; 1,44]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| <b>SOC Untersuchungen</b>                                                     |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 21 (0,8)  | 2.610         | 33 (1,3)  | 0,64 [0,37; 1,09];<br>0,1017        | 0,63 [0,37; 1,10]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 18 (1,3)  | 1.356         | 19 (1,4)  | 0,95 [0,50; 1,80];<br>0,8668        | 0,95 [0,49; 1,81]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                   | 2.617           | 150 (5,7) | 2.610         | 156 (6,0) | 0,96 [0,77; 1,19];<br>0,7057        | 0,96 [0,76; 1,21]        | 0,00 [-0,02; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 74 (5,5)  | 1.356         | 67 (4,9)  | 1,10 [0,80; 1,52];<br>0,5481        | 1,11 [0,79; 1,56]        | 0,01 [-0,01; 0,02]       |
| <b>PT Hyperglykämie</b>                                                       |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIGARO-DKD                                                                    | 1.357           | 14 (1,0)  | 1.356         | 5 (0,4)   | 2,80 [1,01; 7,75];<br>0,0477        | 2,82 [1,01; 7,84]        | 0,01 [0,00; 0,01]        |

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

| Studie                                                                                             | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                    | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>PT Hyperkaliämie</b>                                                                            |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 40 (1,5) | 2.610         | 12 (0,5) | 3,32 [1,75; 6,32];<br>0,0002        | 3,36 [1,76; 6,42]        | 0,01 [0,01; 0,02]        |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 14 (1,0) | 1.356         | 2 (0,1)  | 7,00 [1,59; 30,72];<br>0,0100       | 7,06 [1,60; 31,11]       | 0,01 [0,00; 0,02]        |
| <b>PT Hypoglykämie</b>                                                                             |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 20 (0,8) | 2.610         | 31 (1,2) | 0,64 [0,37; 1,13];<br>0,1224        | 0,64 [0,36; 1,13]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 10 (0,7) | 1.356         | 16 (1,2) | 0,63 [0,28; 1,37];<br>0,2408        | 0,62 [0,28; 1,38]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| <b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 45 (1,7) | 2.610         | 55 (2,1) | 0,82 [0,55; 1,21];<br>0,3071        | 0,81 [0,55; 1,21]        | 0,00 [-0,01; 0,00]       |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 37 (2,7) | 1.356         | 38 (2,8) | 0,97 [0,62; 1,52];<br>0,9042        | 0,97 [0,61; 1,54]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 94 (3,6) | 2.610         | 85 (3,3) | 1,10 [0,83; 1,47];<br>0,5054        | 1,11 [0,82; 1,49]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 63 (4,6) | 1.356         | 74 (5,5) | 0,85 [0,61; 1,18];<br>0,3332        | 0,84 [0,60; 1,19]        | -0,01 [-0,03; 0,01]      |
| <b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                          |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                        | 2.617           | 61 (2,3) | 2.610         | 85 (3,3) | 0,72 [0,52; 0,99];<br>0,0433        | 0,71 [0,51; 0,99]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                                                         | 1.357           | 43 (3,2) | 1.356         | 50 (3,7) | 0,86 [0,58; 1,28];<br>0,4584        | 0,86 [0,57; 1,29]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |

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

| Studie                                                                | Finerenon + SoC |           | Placebo + SoC |           | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                       | N               | n (%)     | N             | n (%)     | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                       |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 125 (4,8) | 2.610         | 140 (5,4) | 0,89 [0,70; 1,13];<br>0,3333        | 0,89 [0,69; 1,13]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 52 (3,8)  | 1.356         | 64 (4,7)  | 0,81 [0,57; 1,16];<br>0,2541        | 0,80 [0,55; 1,17]        | -0,01 [-0,02; 0,01]      |
| <b>PT Akute Nierenschädigung</b>                                      |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 53 (2,0)  | 2.610         | 50 (1,9)  | 1,06 [0,72; 1,55];<br>0,7758        | 1,06 [0,72; 1,56]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 24 (1,8)  | 1.356         | 33 (2,4)  | 0,73 [0,43; 1,22];<br>0,2293        | 0,72 [0,42; 1,23]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| <b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 61 (2,3)  | 2.610         | 74 (2,8)  | 0,82 [0,59; 1,15];<br>0,2512        | 0,82 [0,58; 1,15]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 47 (3,5)  | 1.356         | 45 (3,3)  | 1,04 [0,70; 1,56];<br>0,8348        | 1,05 [0,69; 1,58]        | 0,00 [-0,01; 0,02]       |
| <b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>             |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 30 (1,1)  | 2.610         | 45 (1,7)  | 0,67 [0,42; 1,05];<br>0,0812        | 0,66 [0,42; 1,05]        | -0,01 [-0,01; 0,00]      |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 15 (1,1)  | 1.356         | 12 (0,9)  | 1,25 [0,59; 2,66];<br>0,5639        | 1,25 [0,58; 2,68]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| <b>SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>                    |                 |           |               |           |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                           | 2.617           | 59 (2,3)  | 2.610         | 68 (2,6)  | 0,87 [0,61; 1,22];<br>0,4105        | 0,86 [0,61; 1,23]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                            | 1.357           | 42 (3,1)  | 1.356         | 41 (3,0)  | 1,02 [0,67; 1,56];<br>0,9139        | 1,02 [0,66; 1,59]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |

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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                 | Finerenon + SoC |          | Placebo + SoC |          | Finerenon + SoC vs. Placebo + SoC   |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|---------------|----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        | N               | n (%)    | N             | n (%)    | RR [95%-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | OR [95%-KI] <sup>b</sup> | RD [95%-KI] <sup>c</sup> |
| <b>SOC Gefäßerkrankungen</b>                                                                                                                                                                                                           |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                            | 2.617           | 55 (2,1) | 2.610         | 64 (2,5) | 0,86 [0,60; 1,22];<br>0,3962        | 0,85 [0,59; 1,23]        | 0,00 [-0,01; 0,01]       |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                             | 1.357           | 24 (1,8) | 1.356         | 36 (2,7) | 0,67 [0,40; 1,11];<br>0,1192        | 0,66 [0,39; 1,11]        | -0,01 [-0,02; 0,00]      |
| a: Berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell<br>b: Berechnet mittels logistischem Regressionsmodell<br>c: Berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                 |          |               |          |                                     |                          |                          |

## Studie FIDELIO-DKD

### *Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse*

Insgesamt trat bei 87,4% der Patienten im Interventionsarm und 88,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 17,8% der Patienten im Interventionsarm und 19,8% der Patienten im Kontrollarm auf. Zwischen den Behandlungen besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. SUE traten bei 32,0% der Patienten im Interventionsarm und 34,6% der Patienten im Kontrollarm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von Finerenon (RR [95%-KI]: 0,92 [0,86; 1,00]; p=0,0420). UE, die zum Therapieabbruch führen, traten bei 7,5% der Patienten im Interventionsarm und 6,0% der Patienten im Kontrollarm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,25 [1,02; 1,53]; p=0,0300).

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für SUE zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,92 [0,85; 1,00]; p=0,0408).

### *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 11,0% der Patienten im Interventionsarm und 14,3% 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]: 0,77 [0,66; 0,89]; p=0,0003).
- PT Herzinsuffizienz: Insgesamt trat bei 1,0% der Patienten im Interventionsarm und 1,9% 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]: 0,51 [0,32; 0,82]; p=0,0057).
- PT Herzinsuffizienz chronisch: Insgesamt trat bei 0,3% der Patienten im Interventionsarm und 1,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Herzinsuffizienz chronisch auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,32 [0,14; 0,71]; p=0,0048).

- PT Stauungsinsuffizienz: Insgesamt trat bei 0,6% der Patienten im Interventionsarm und 1,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Stauungsinsuffizienz auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,53 [0,29; 0,97]; p=0,0406).
- PT Diabetische Retinopathie: Insgesamt trat bei 1,6% der Patienten im Interventionsarm und 2,5% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Diabetische Retinopathie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,64 [0,44; 0,95]; p=0,0250).
- PT Obstipation: Insgesamt trat bei 4,7% der Patienten im Interventionsarm und 6,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Obstipation auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,79 [0,63; 1,00]; p=0,0473).
- PT Gastroösophageale Refluxerkrankung: Insgesamt trat bei 1,3% der Patienten im Interventionsarm und 2,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Gastroösophageale Refluxerkrankung auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,62 [0,41; 0,95]; p=0,0270).
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Insgesamt trat bei 18,4% der Patienten im Interventionsarm und 23,3% 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]: 0,79 [0,71; 0,88]; p<0,0001).
- PT Ödem peripher: Insgesamt trat bei 6,7% der Patienten im Interventionsarm und 11,0% 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]: 0,61 [0,51; 0,73]; p<0,0001).
- PT Steatosis hepatis: Insgesamt trat bei 1,1% der Patienten im Interventionsarm und 1,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Steatosis hepatis auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,97]; p=0,0361).
- PT Pneumonie: Insgesamt trat bei 4,5% der Patienten im Interventionsarm und 6,7% 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]: 0,67 [0,54; 0,84]; p=0,0006).

- PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht: Insgesamt trat bei 2,1% der Patienten im Interventionsarm und 3,6% 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]: 0,59 [0,43; 0,82]; p=0,0018).
- PT Diabetes mellitus: Insgesamt trat bei 1,7% der Patienten im Interventionsarm und 2,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Diabetes mellitus auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,62 [0,43; 0,90]; p=0,0119).
- PT Hypoglykämie: Insgesamt trat bei 5,5% der Patienten im Interventionsarm und 6,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hypoglykämie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00]; p=0,0475).
- PT Hypokaliämie: Insgesamt trat bei 1,0% 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]: 0,45 [0,28; 0,71]; p=0,0006).
- PT Bandscheibenprotrusion: Insgesamt trat bei 0,6% der Patienten im Interventionsarm und 1,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Bandscheibenprotrusion auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,48 [0,27; 0,86]; p=0,0138).
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Insgesamt trat bei 20,1% der Patienten im Interventionsarm und 22,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,89 [0,80; 0,99]; p=0,0272).
- PT Synkope: Insgesamt trat bei 1,1% der Patienten im Interventionsarm und 2,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Synkope auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,57 [0,36; 0,88]; p=0,0117).
- SOC Psychiatrische Erkrankungen: Insgesamt trat bei 5,3% der Patienten im Interventionsarm und 7,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,94]; p=0,0109).
- PT Hypertonie: Insgesamt trat bei 7,4% der Patienten im Interventionsarm und 9,5% 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]: 0,78 [0,65; 0,93]; p=0,0059).



*Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon besteht*

- PT Verletzung der Gliedmaßen: Insgesamt trat bei 2,7% der Patienten im Interventionsarm und 1,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,49 [1,03; 2,14];  $p=0,0339$ ).
- PT Kalium im Blut erhöht: Insgesamt trat bei 2,8% der Patienten im Interventionsarm und 1,4% 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]: 1,94 [1,31; 2,87];  $p=0,0009$ ).
- PT Blutharnstoff erhöht: Insgesamt trat bei 1,0% der Patienten im Interventionsarm und 0,4% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Blutharnstoff erhöht auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 2,27 [1,12; 4,60];  $p=0,0233$ ).
- PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert: Insgesamt trat bei 6,4% der Patienten im Interventionsarm und 4,8% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,32 [1,06; 1,66];  $p=0,0150$ ).
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Insgesamt trat bei 37,1% der Patienten im Interventionsarm und 34,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,08 [1,01; 1,17];  $p=0,0316$ ).
- PT Hyperkaliämie: Insgesamt trat bei 16,4% der Patienten im Interventionsarm und 8,0% 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]: 2,05 [1,76; 2,40];  $p<0,0001$ ).
- PT Hyponatriämie: Insgesamt trat bei 1,4% der Patienten im Interventionsarm und 0,7% 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]: 2,00 [1,14; 3,50];  $p=0,0163$ ).
- PT Pruritus: Insgesamt trat bei 3,9% der Patienten im Interventionsarm und 2,6% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Pruritus auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,46 [1,08; 1,97];  $p=0,0138$ ).

- PT Hypotonie: Insgesamt trat bei 4,3% der Patienten im Interventionsarm und 3,3% 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]: 1,33 [1,01; 1,75]; p=0,0453).

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 Hyperkaliämie: Insgesamt trat bei 1,2% der Patienten im Interventionsarm und 0,3% 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]: 3,44 [1,64; 7,20]; p=0,0011).

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.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon besteht*

- SOC Herzerkrankungen: Insgesamt trat bei 1,0% der Patienten im Interventionsarm und 1,9% 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]: 0,53 [0,33; 0,85]; p=0,0083).
- PT Pneumonie: Insgesamt trat bei 2,5% der Patienten im Interventionsarm und 3,9% 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]: 0,64 [0,47; 0,87]; p=0,0046).
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Insgesamt trat bei 2,3% der Patienten im Interventionsarm und 3,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,72 [0,52; 0,99]; p=0,0433).

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon besteht*

- PT Hyperkaliämie: Insgesamt trat bei 1,5% der Patienten im Interventionsarm und 0,5% 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]: 3,32 [1,75; 6,32]; p=0,0002).

## Studie FIGARO-DKD

### *Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse*

Insgesamt trat bei 88,1% der Patienten im Interventionsarm und 87,9% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE auf. Mindestens ein schweres UE trat bei 21,4% der Patienten im Interventionsarm und 21,8% der Patienten im Kontrollarm auf. SUE traten bei 36,3% der Patienten im Interventionsarm und 37,7% der Patienten im Kontrollarm auf. Zwischen den Behandlungen besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. UE, die zum Therapieabbruch führen, traten bei 9,0% der Patienten im Interventionsarm und 6,6% der Patienten im Kontrollarm auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,37 [1,05; 1,78]; p=0,0189).

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigt jeweils keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *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 Ödem: Insgesamt trat bei 0,7% der Patienten im Interventionsarm und 1,5% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Ödem auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,93]; p=0,0325).
- PT Hypokaliämie: Insgesamt trat bei 1,3% der Patienten im Interventionsarm und 2,7% 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]: 0,46 [0,26; 0,81]; p=0,0074).
- PT Gelenkschwellung: Insgesamt trat bei 0,3% der Patienten im Interventionsarm und 1,0% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Gelenkschwellung auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,31 [0,10; 0,94]; p=0,0387).

- SOC Psychiatrische Erkrankungen: Insgesamt trat bei 7,1% der Patienten im Interventionsarm und 9,3% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,76 [0,59; 0,98]; p=0,0358).
- PT Hypertonie: Insgesamt trat bei 4,9% der Patienten im Interventionsarm und 7,8% 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]: 0,62 [0,46; 0,84]; p=0,0018).

*Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon besteht*

- PT Hämorrhoiden: Insgesamt trat bei 2,3% der Patienten im Interventionsarm und 1,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hämorrhoiden auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,94 [1,06; 3,52]; p=0,0305).
- PT Konjunktivitis: Insgesamt trat bei 2,2% der Patienten im Interventionsarm und 1,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Konjunktivitis auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,87 [1,03; 3,42]; p=0,0410).
- PT Kalium im Blut erhöht: Insgesamt trat bei 3,2% der Patienten im Interventionsarm und 1,5% 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]: 2,05 [1,22; 3,43]; p=0,0066).
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Insgesamt trat bei 39,2% der Patienten im Interventionsarm und 32,2% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,22 [1,10; 1,35]; p=0,0002).
- PT Hyperkaliämie: Insgesamt trat bei 13,7% der Patienten im Interventionsarm und 6,2% 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]: 2,21 [1,73; 2,83]; p<0,0001).
- PT Hyperurikämie: Insgesamt trat bei 4,6% der Patienten im Interventionsarm und 2,6% 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]: 1,80 [1,20; 2,70]; p=0,0046).

- PT Nierenversagen: Insgesamt trat bei 1,1% der Patienten im Interventionsarm und 0,4% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Nierenversagen auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 3,00 [1,09; 8,23]; p=0,0330).
- PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung: Insgesamt trat bei 1,8% der Patienten im Interventionsarm und 0,9% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 2,00 [1,00; 3,98]; p=0,0488).
- PT Pleuraerguss: Insgesamt trat bei 1,0% der Patienten im Interventionsarm und 0,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Pleuraerguss auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 6,50 [1,47; 28,73]; p=0,0136).
- PT Hypotonie: Insgesamt trat bei 6,4% der Patienten im Interventionsarm und 4,0% 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]: 1,61 [1,16; 2,24]; p=0,0048).

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 Hyperkaliämie: Insgesamt trat bei 1,0% der Patienten im Interventionsarm und 0,1% 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]: 12,99 [1,70; 99,16]; p=0,0134).

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.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon besteht*

- PT Harnwegsinfektion: Insgesamt trat bei 0,7% der Patienten im Interventionsarm und 1,9% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Harnwegsinfektion auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,35 [0,16; 0,74]; p=0,0058).

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon besteht*

- PT Hyperglykämie: Insgesamt trat bei 1,0% der Patienten im Interventionsarm und 0,4% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein UE mit dem PT Hyperglykämie auf. Zwischen den Behandlungen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 2,80 [1,01; 7,75]; p=0,0477).

- PT Hyperkaliämie: Insgesamt trat bei 1,0% der Patienten im Interventionsarm und 0,1% 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]: 7,00 [1,59; 30,72];  $p=0,0100$ ).

*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-H abgelegt.

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

### Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight               | Relative risk<br>(fixed effect) | Overall<br>treatment<br>effect |
|----------------|------------------|----------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                  | 95% CI                          |                                |
| Overall        |                  |                |                      |                                 |                                |
| FIDELIO-DKD    | 2287 / 2617      | 2300 / 2610    | 65.3                 | 0.99 [0.97,1.01]                |                                |
| FIGARO-DKD     | 1195 / 1357      | 1192 / 1356    | 34.7                 | 1.00 [0.97,1.03]                |                                |
| Total          | 3482 / 3974      | 3492 / 3966    |                      | 1.00 [0.98,1.01]                | Z=-0.58, p=0.5623              |
| Heterogeneity: | Q=0.33 (df=1)    | p=0.5642       | I <sup>2</sup> =0.0% |                                 |                                |

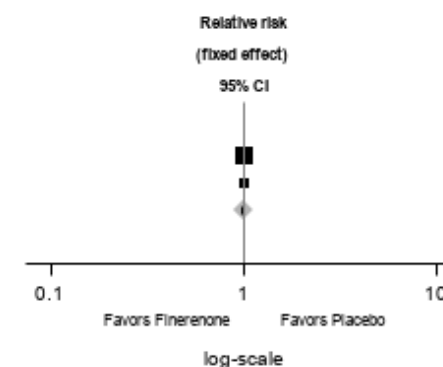


Abbildung 100: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight               | Relative risk<br>(fixed effect) | Overall<br>treatment<br>effect |
|----------------|------------------|----------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                  | 95% CI                          |                                |
| Overall        |                  |                |                      |                                 |                                |
| FIDELIO-DKD    | 466 / 2617       | 518 / 2610     | 61.8                 | 0.90 [0.80,1.00]                |                                |
| FIGARO-DKD     | 290 / 1357       | 295 / 1356     | 38.2                 | 0.98 [0.85,1.13]                |                                |
| Total          | 756 / 3974       | 813 / 3966     |                      | 0.93 [0.85,1.01]                | Z=-1.63, p=0.1023              |
| Heterogeneity: | Q=0.95 (df=1)    | p=0.3305       | I <sup>2</sup> =0.0% |                                 |                                |

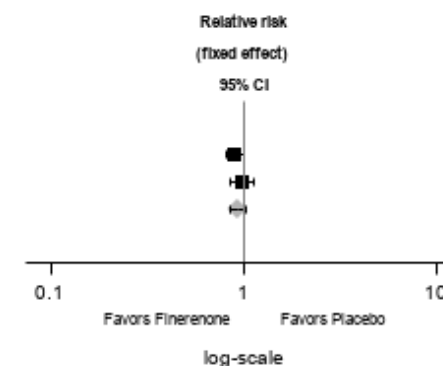


Abbildung 101: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight               | Relative risk    | Overall           |
|----------------|------------------|----------------|----------------------|------------------|-------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                  | (fixed effect)   | treatment         |
|                |                  |                |                      | 95% CI           | effect            |
| Overall        |                  |                |                      |                  |                   |
| FIDELIO-DKD    | 837 / 2617       | 904 / 2610     | 62.1                 | 0.92 [0.86,1.00] |                   |
| FIGARO-DKD     | 492 / 1357       | 511 / 1356     | 37.9                 | 0.96 [0.87,1.06] |                   |
| Total          | 1329 / 3974      | 1415 / 3966    |                      | 0.94 [0.88,1.00] | Z=-2.08, p=0.0378 |
| Heterogeneity: | Q=0.42 (df=1)    | p=0.5189       | I <sup>2</sup> =0.0% |                  |                   |

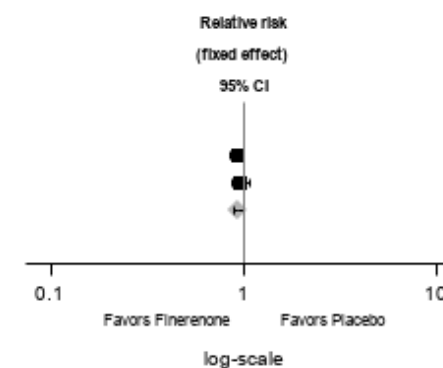


Abbildung 102: IPD-Meta-Analyse für SUE aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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    | 197 / 2617       | 157 / 2610     | 62.7                 | 1.25 [1.02,1.53] |                  |
| FIGARO-DKD     | 122 / 1357       | 89 / 1356      | 37.3                 | 1.37 [1.05,1.78] |                  |
| Total          | 319 / 3974       | 246 / 3966     |                      | 1.29 [1.10,1.52] | Z=3.16, p=0.0016 |
| Heterogeneity: | Q=0.29 (df=1)    | p=0.5933       | I <sup>2</sup> =0.0% |                  |                  |

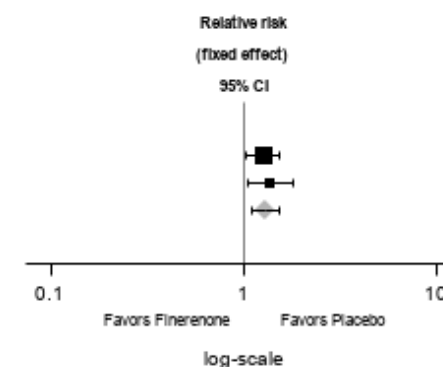


Abbildung 103: IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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)***

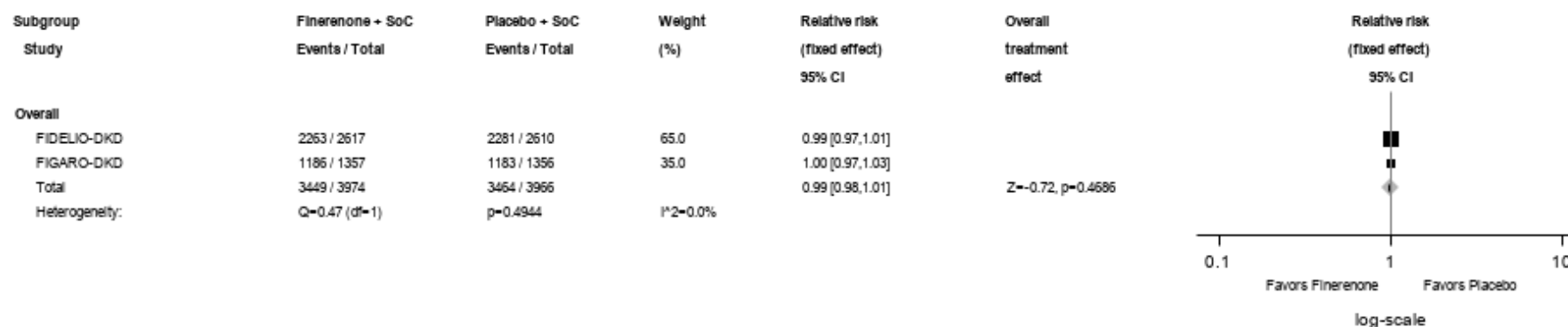


Abbildung 104: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

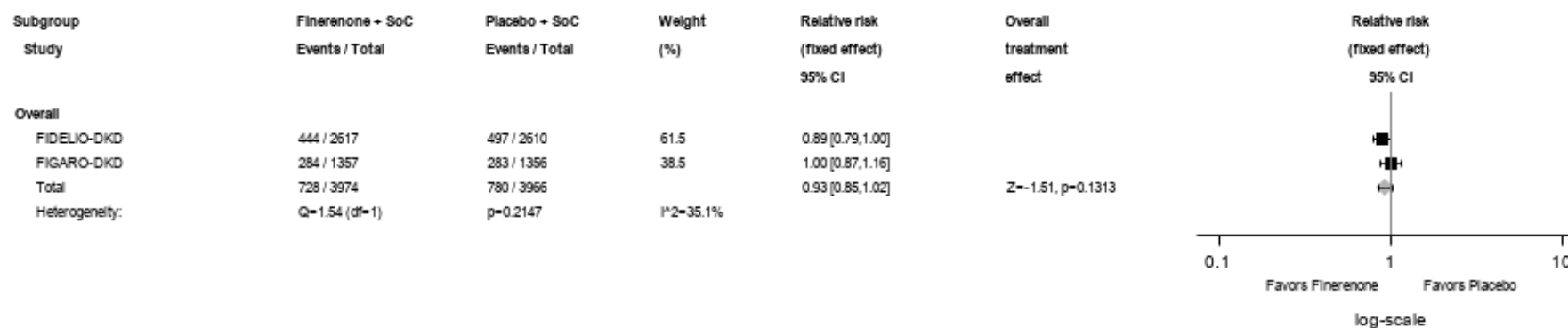


Abbildung 105: IPD-Meta-Analyse für schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

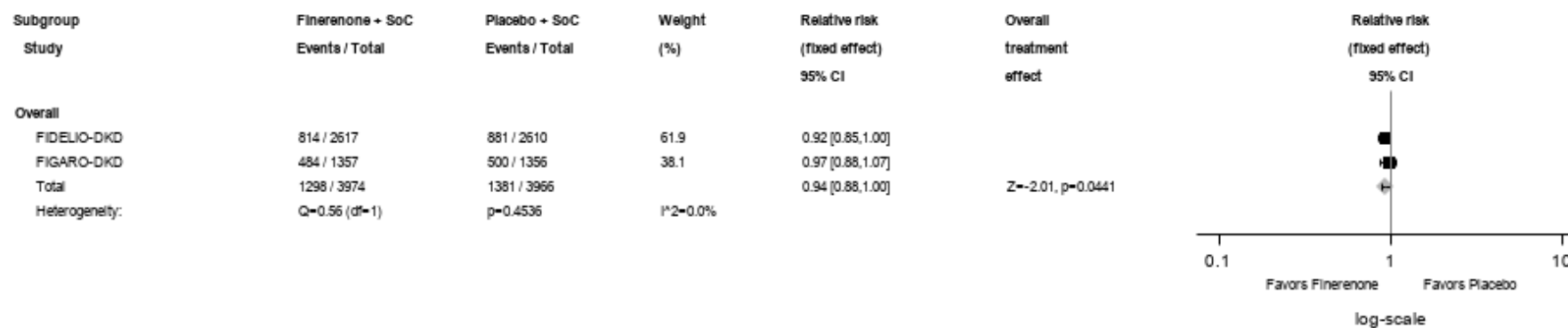


Abbildung 106: IPD-Meta-Analyse für SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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)**

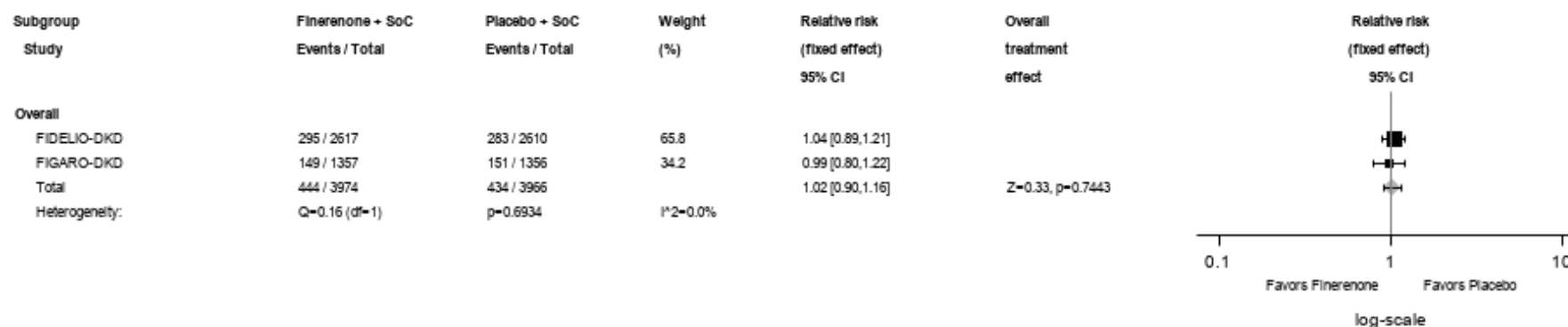


Abbildung 107: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

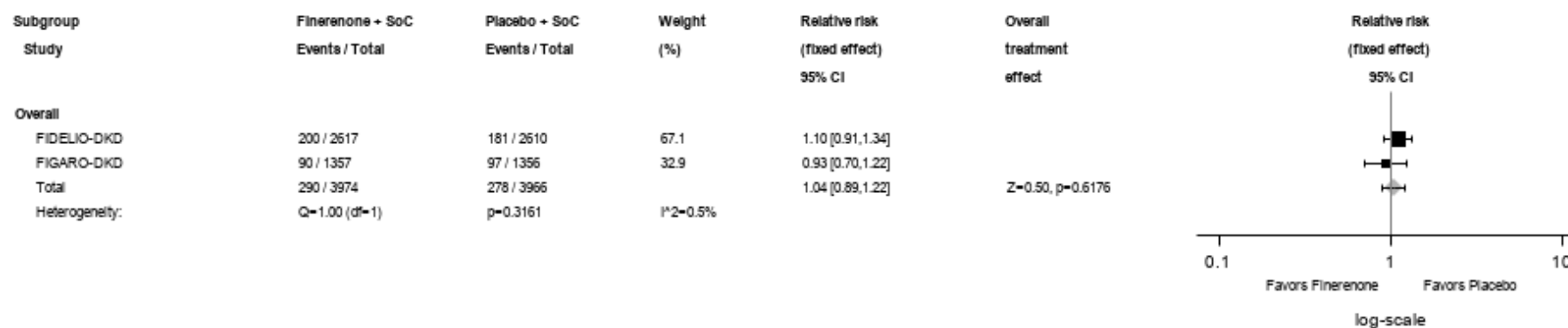


Abbildung 108: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Anämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

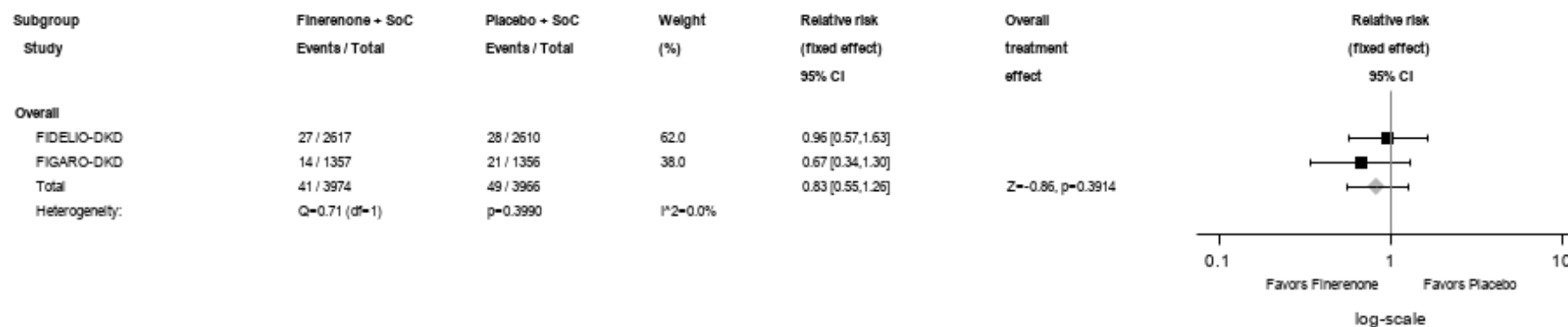


Abbildung 109: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Eisenmangelanämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

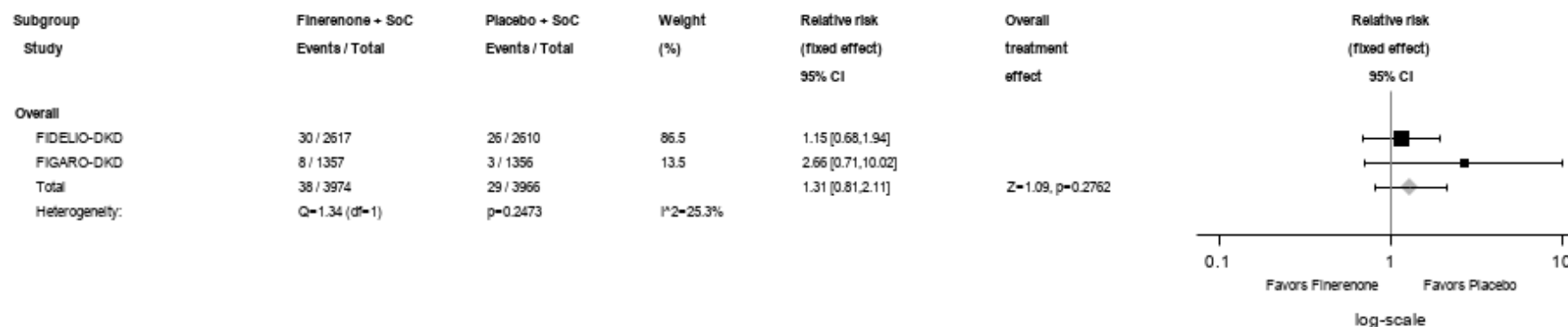


Abbildung 110: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nephrogene Anämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

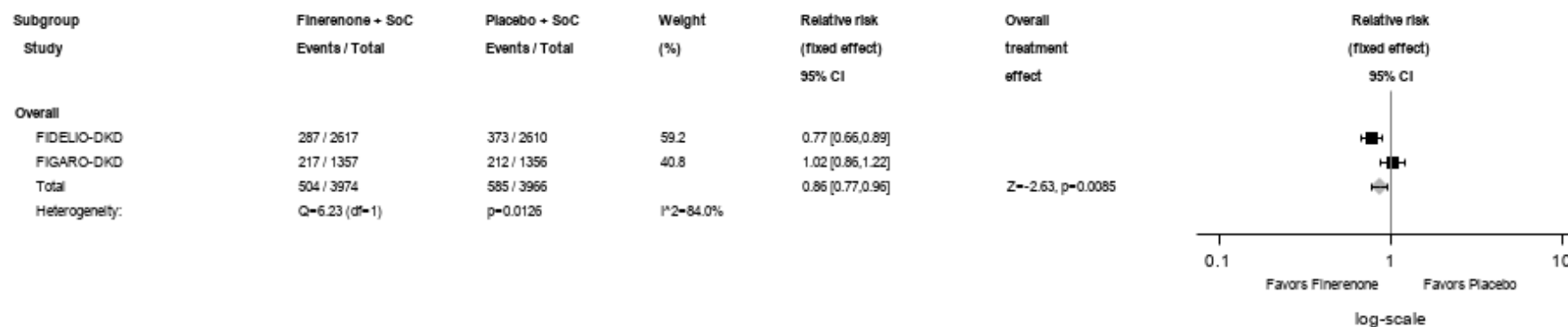


Abbildung 111: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

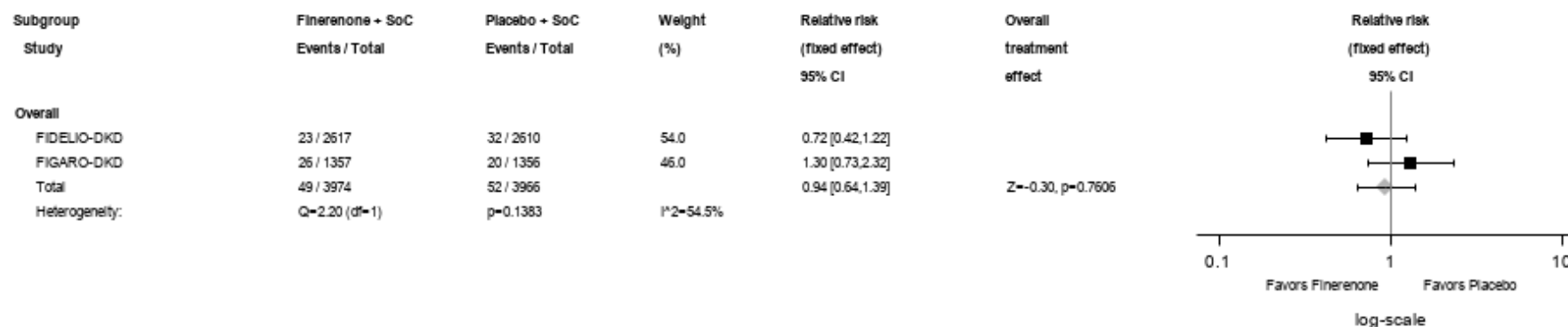


Abbildung 112: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Angina pectoris aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight                | Relative risk<br>(fixed effect)<br>95% CI | Overall<br>treatment<br>effect |
|----------------|------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                   |                                           |                                |
| Overall        |                  |                |                       |                                           |                                |
| FIDELIO-DKD    | 14 / 2617        | 23 / 2610      | 50.6                  | 0.61 [0.31,1.18]                          | Z=0.23, p=0.8149               |
| FIGARO-DKD     | 24 / 1357        | 13 / 1356      | 49.4                  | 1.84 [0.94,3.61]                          |                                |
| Total          | 38 / 3974        | 36 / 3966      |                       | 1.06 [0.67,1.66]                          |                                |
| Heterogeneity: | Q=5.34 (df=1)    | p=0.0208       | I <sup>2</sup> =81.3% |                                           |                                |

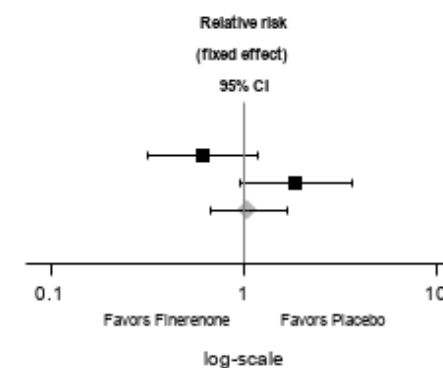


Abbildung 113: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bradykardie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight               | Relative risk<br>(fixed effect)<br>95% CI | Overall<br>treatment<br>effect |
|----------------|------------------|----------------|----------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                  |                                           |                                |
| Overall        |                  |                |                      |                                           |                                |
| FIDELIO-DKD    | 25 / 2617        | 49 / 2610      | 53.0                 | 0.51 [0.32,0.82]                          | Z=-3.18, p=0.0015              |
| FIGARO-DKD     | 24 / 1357        | 37 / 1356      | 47.0                 | 0.65 [0.39,1.08]                          |                                |
| Total          | 49 / 3974        | 86 / 3966      |                      | 0.57 [0.40,0.81]                          |                                |
| Heterogeneity: | Q=0.46 (df=1)    | p=0.4968       | I <sup>2</sup> =0.0% |                                           |                                |

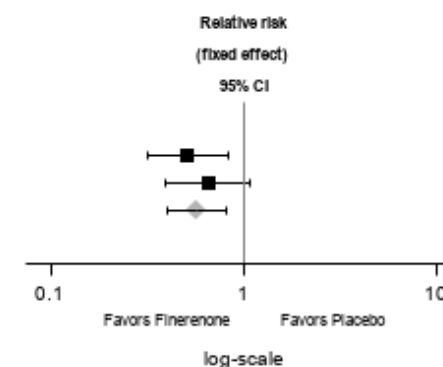


Abbildung 114: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herzinsuffizienz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

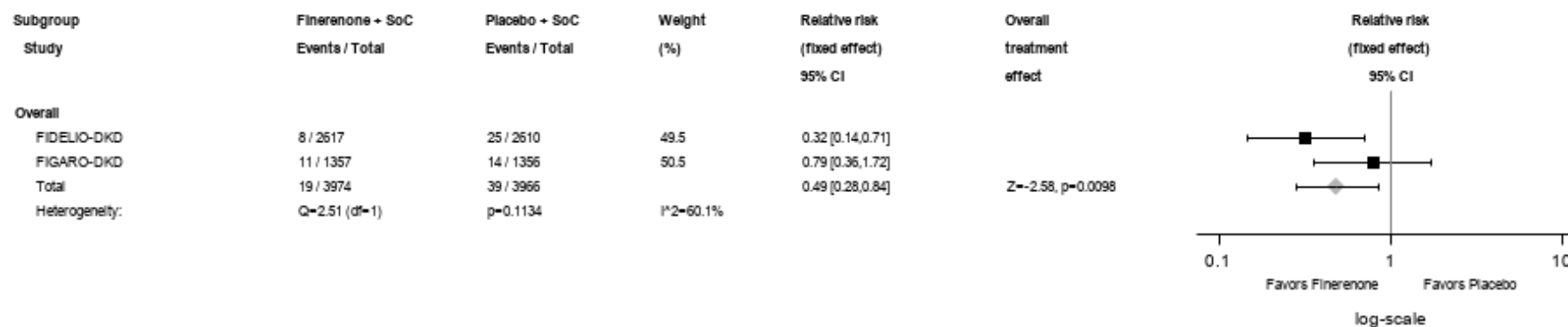


Abbildung 115: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herzinsuffizienz chronisch aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

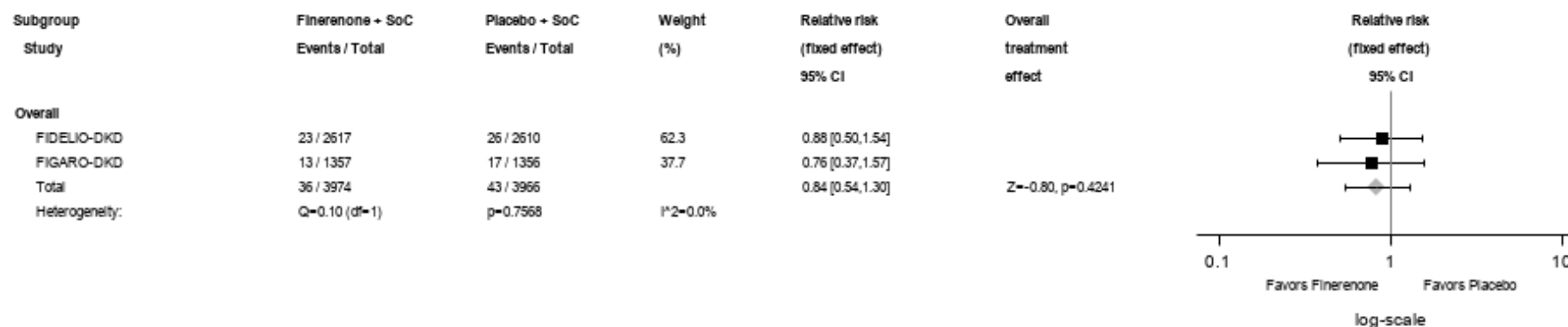


Abbildung 116: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Koronare Herzerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

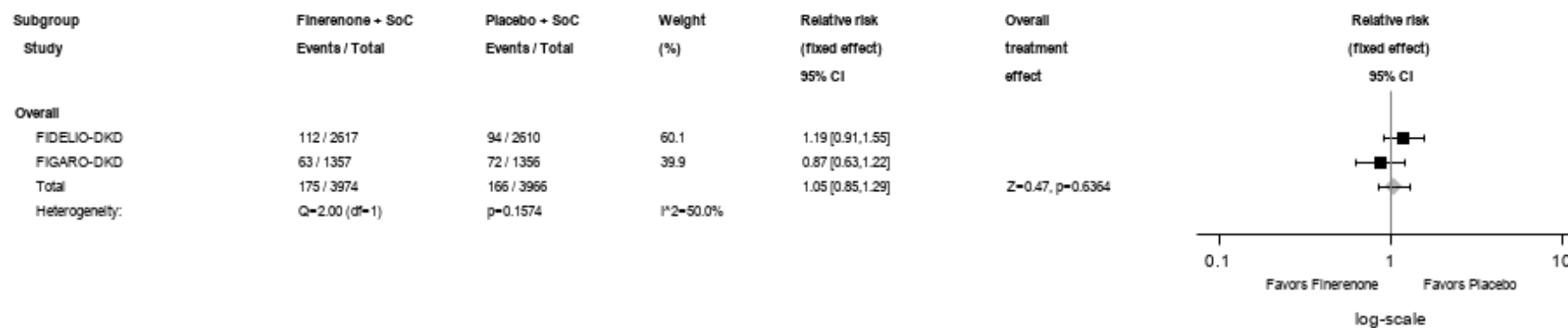


Abbildung 117: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

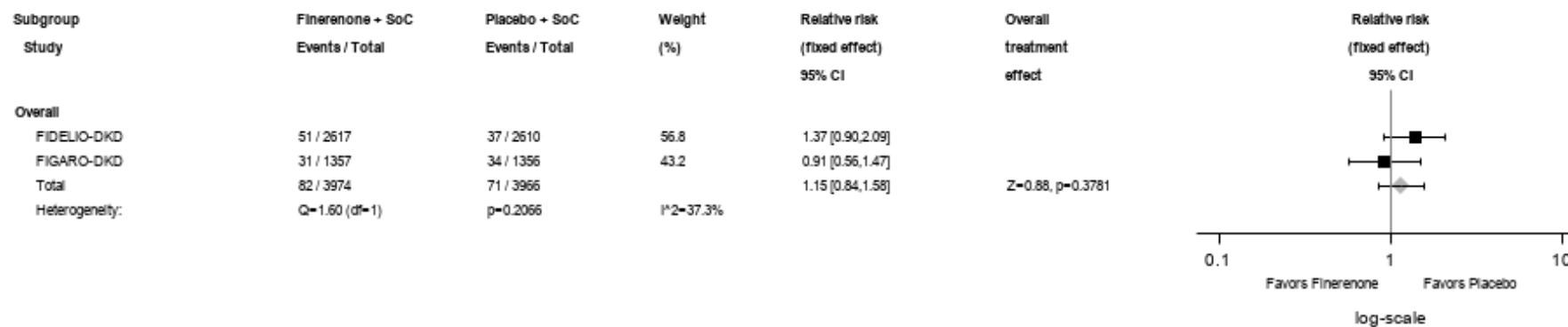


Abbildung 118: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Vertigo aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

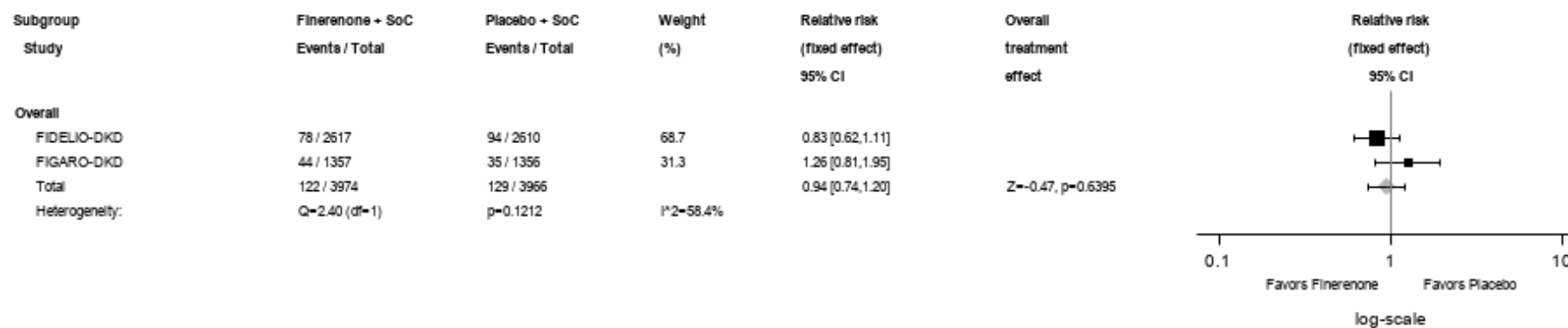


Abbildung 119: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Endokrine Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

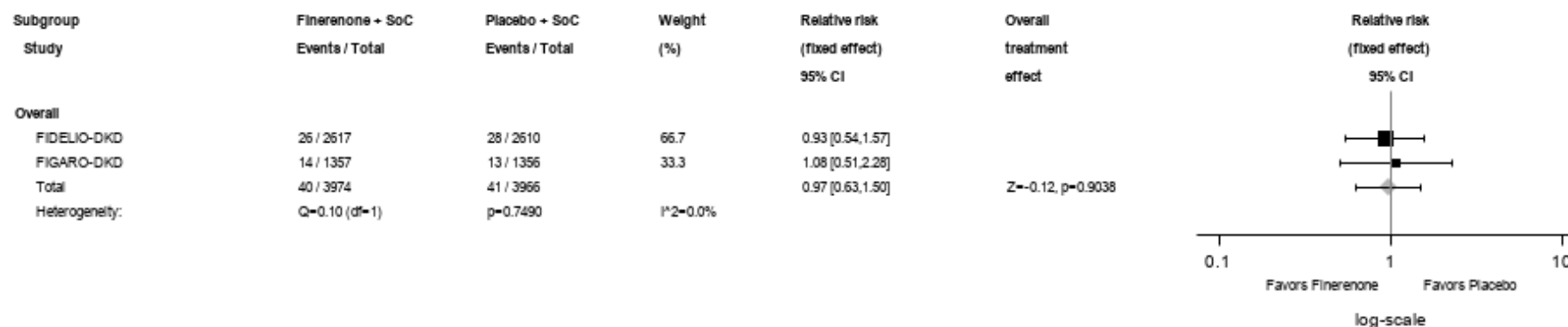


Abbildung 120: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypothyreose aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

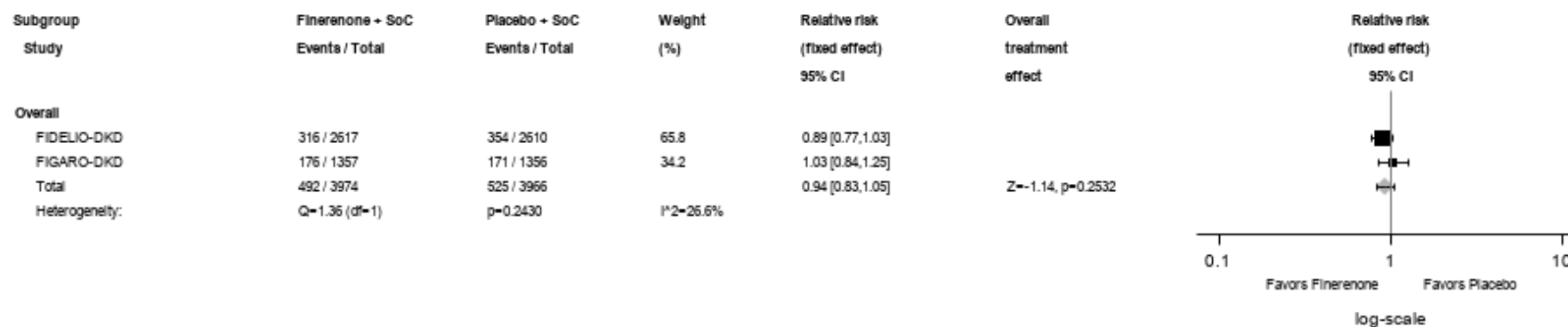


Abbildung 121: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

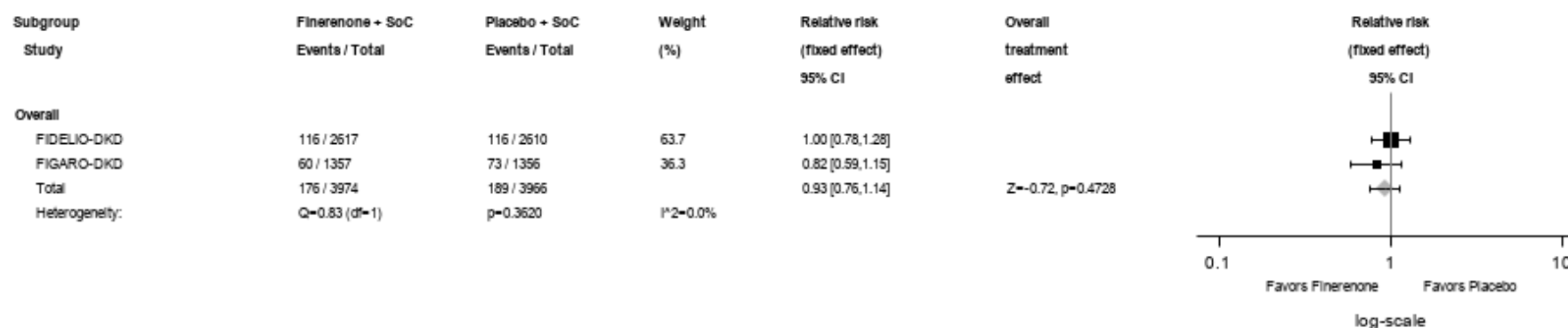


Abbildung 122: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Katarakt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

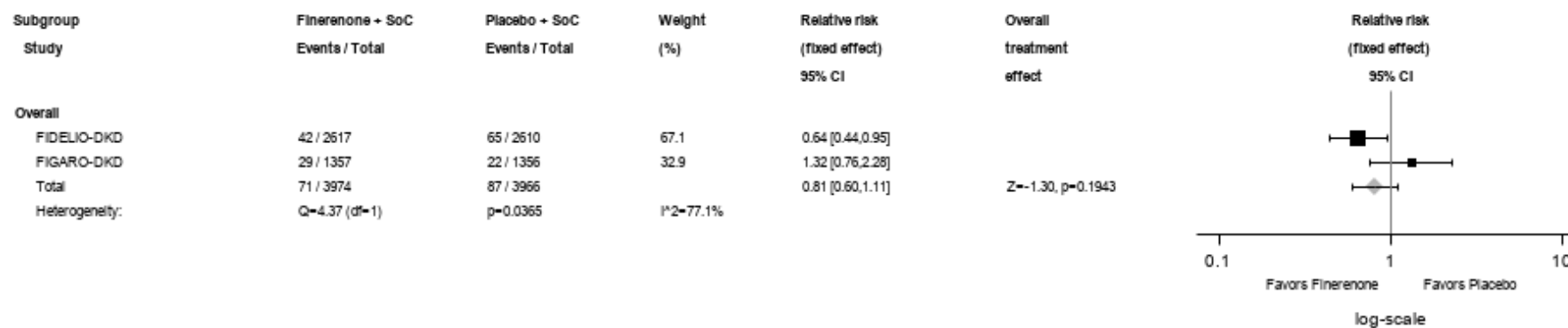


Abbildung 123: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Retinopathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

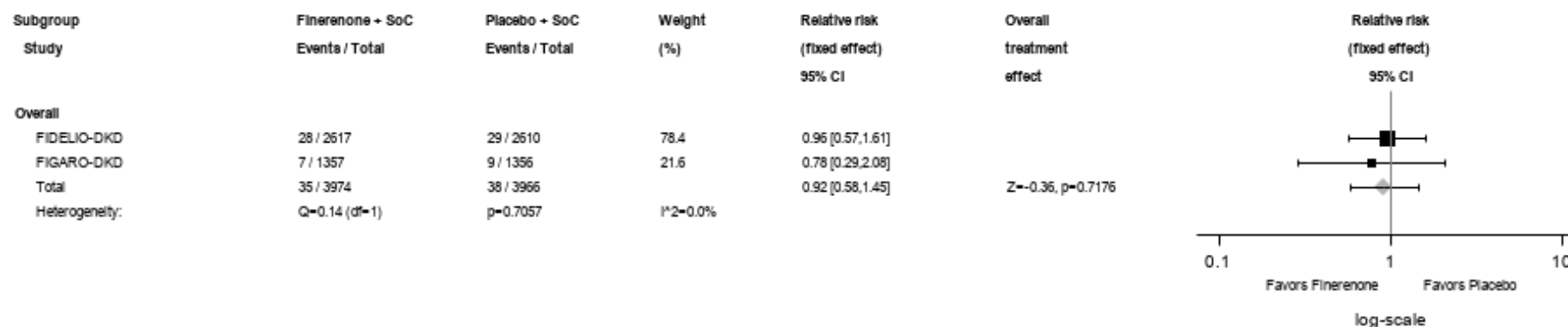


Abbildung 124: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glaskörperblutung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

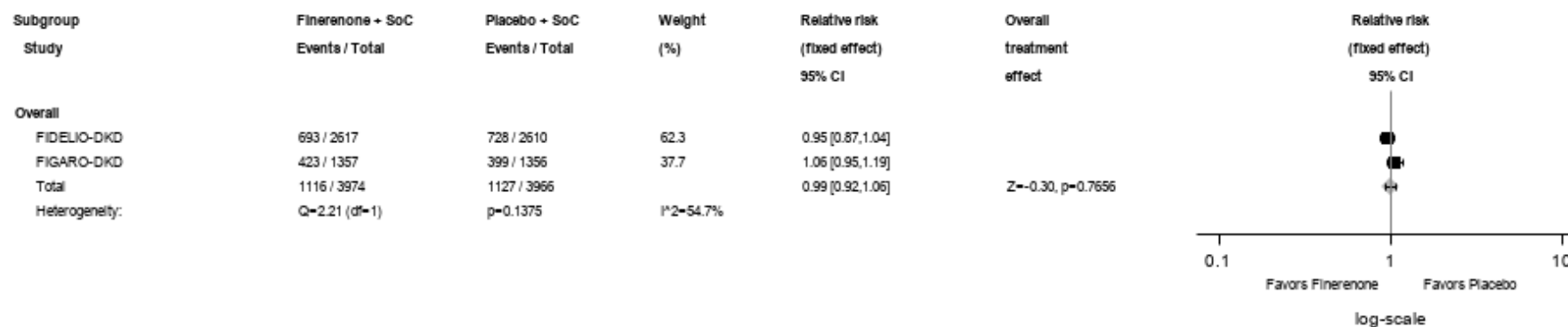


Abbildung 125: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

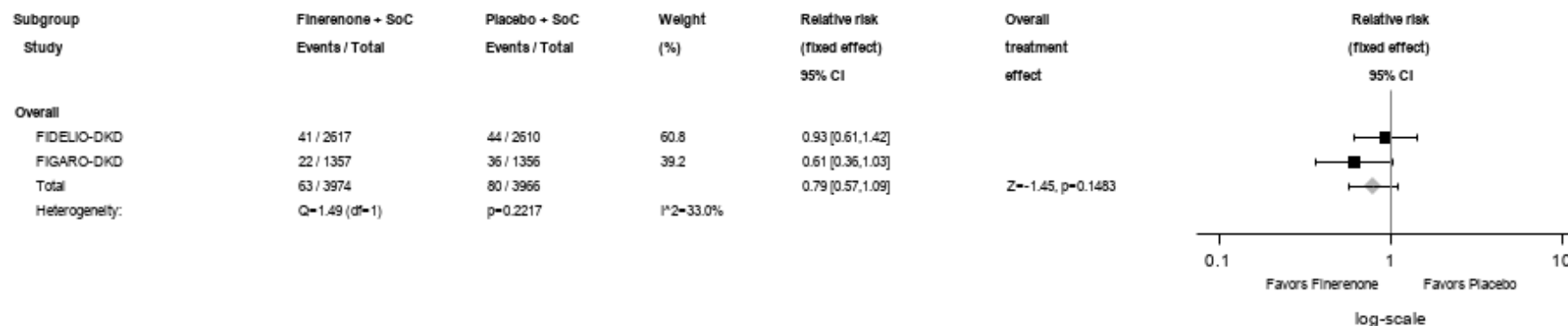


Abbildung 126: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Abdominalschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

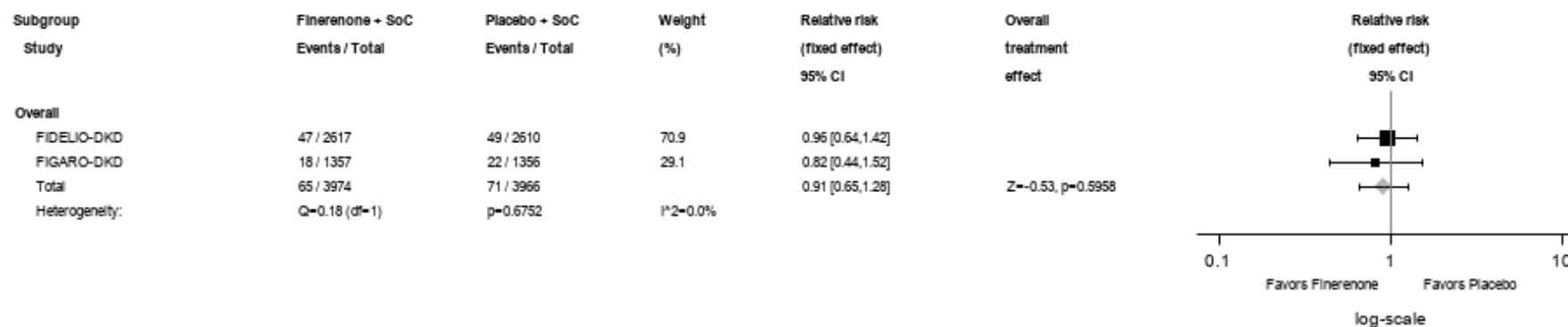


Abbildung 127: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerzen Oberbrauch aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

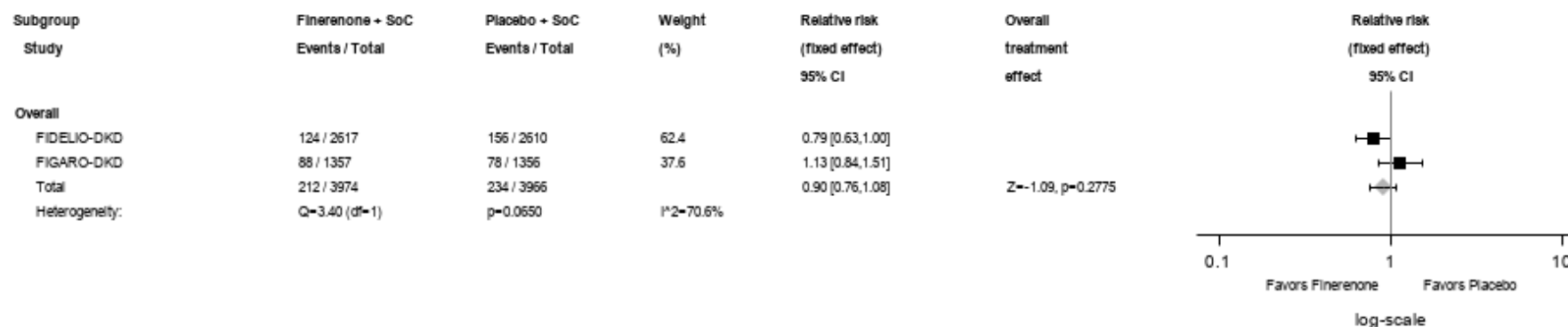


Abbildung 128: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Obstipation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

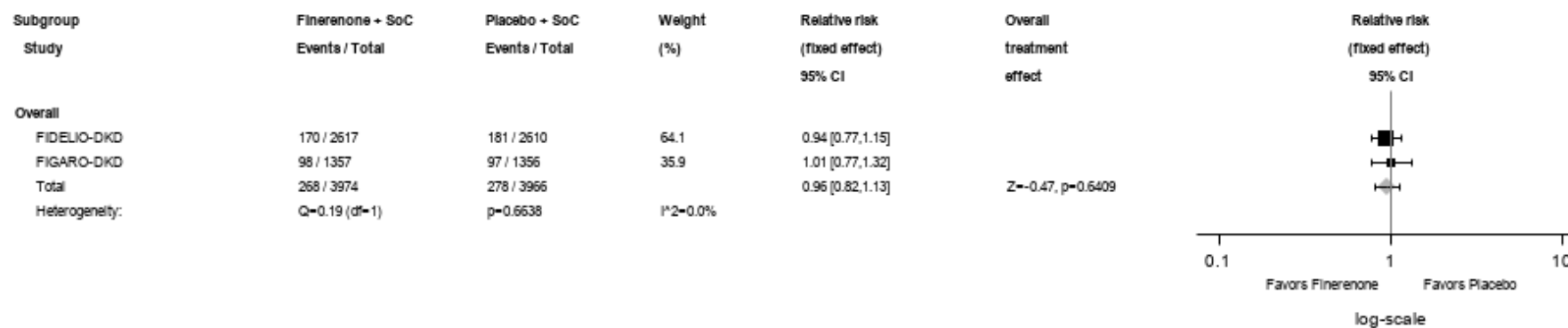


Abbildung 129: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

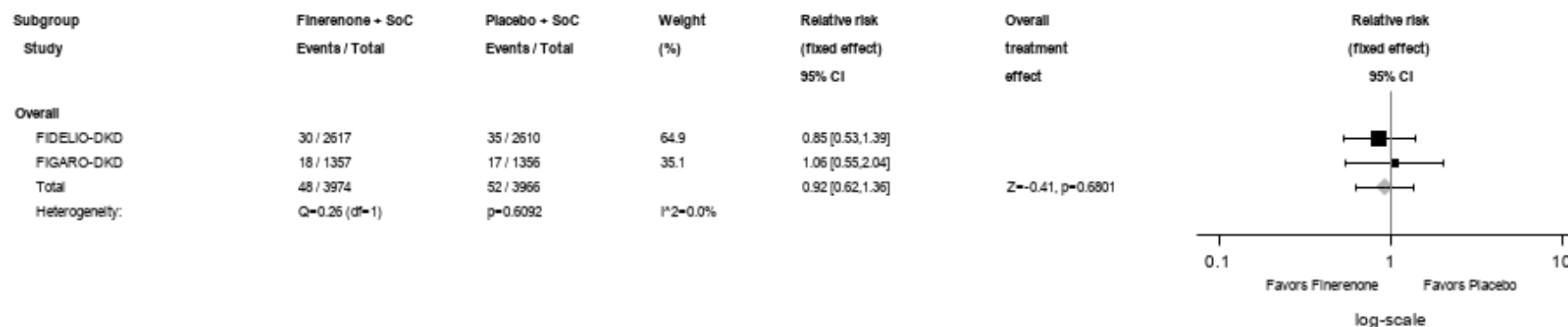


Abbildung 130: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyspepsie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

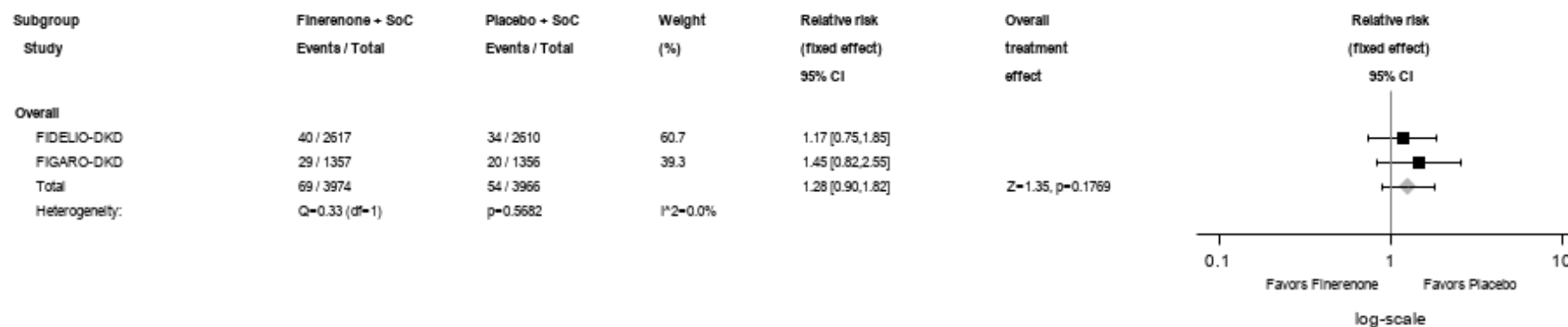


Abbildung 131: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

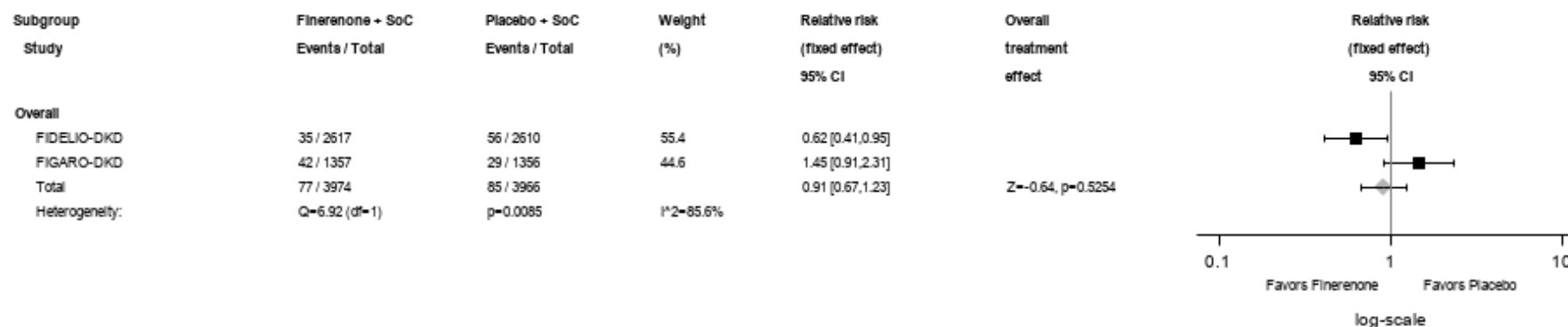


Abbildung 132: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastroösophageale Refluxerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

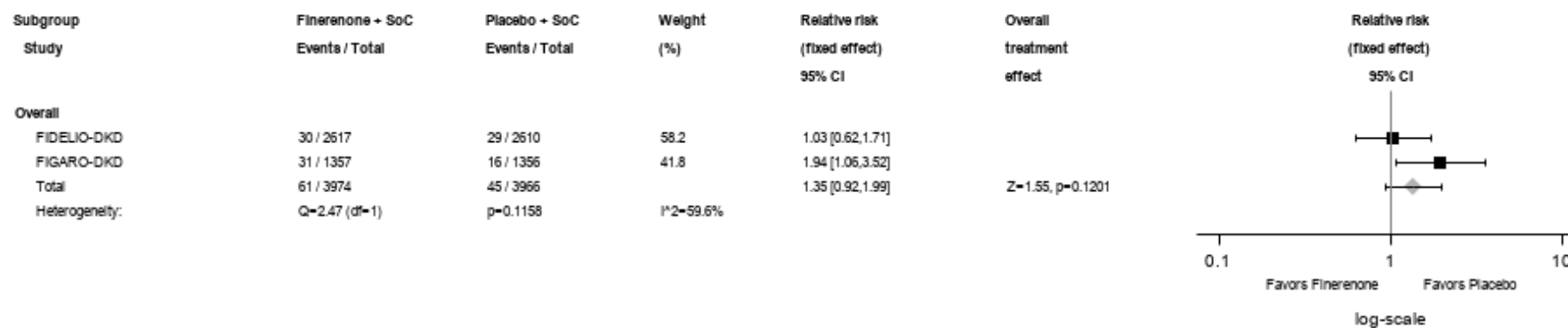


Abbildung 133: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hämorrhoiden aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

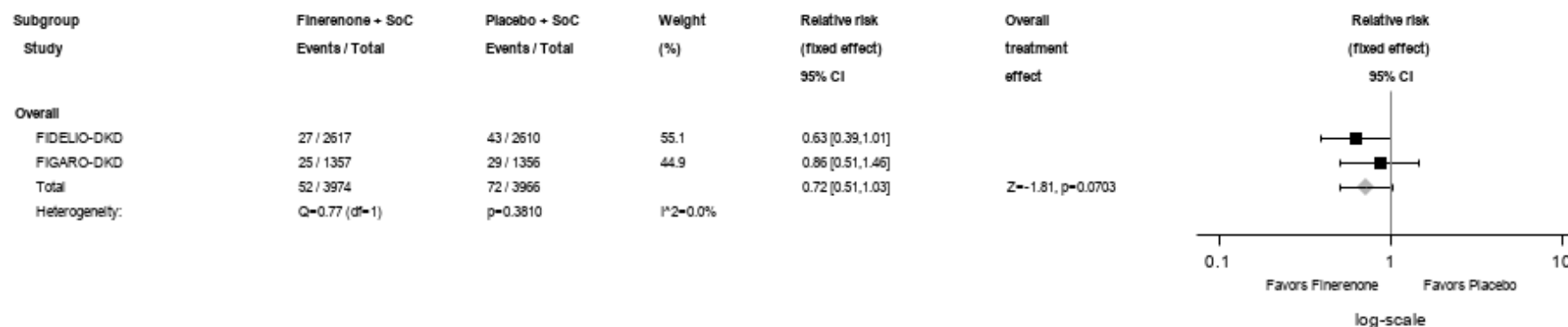


Abbildung 134: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dickdarmpolyp aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

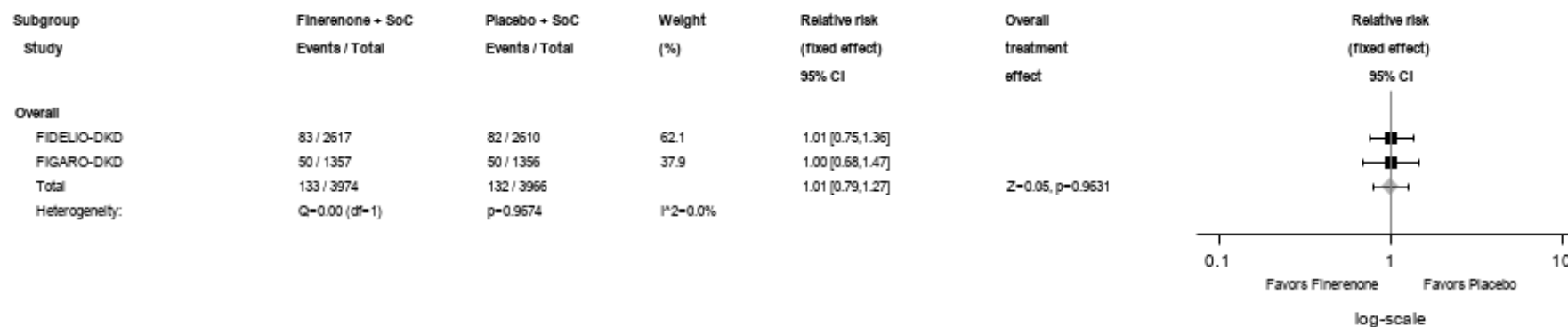


Abbildung 135: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Übelkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

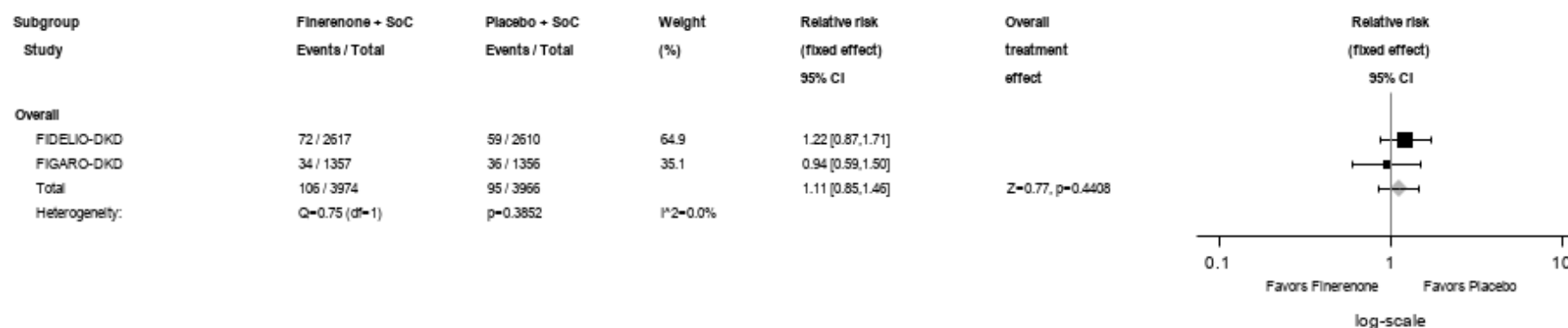


Abbildung 136: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Erbrechen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

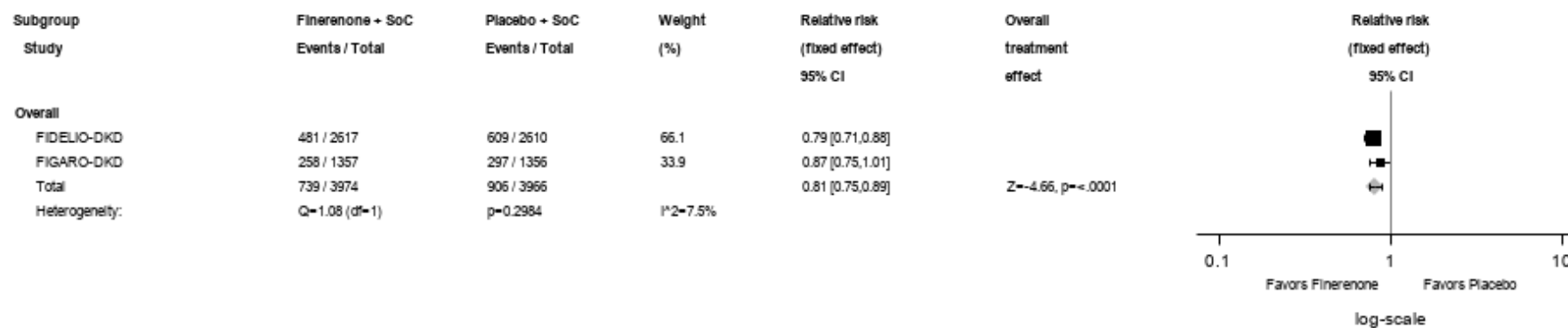


Abbildung 137: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

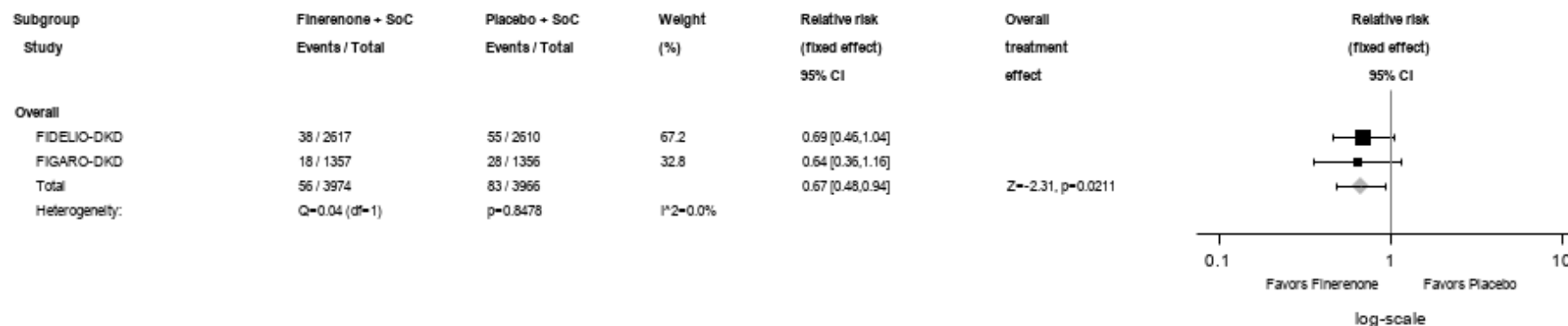


Abbildung 138: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Asthenie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

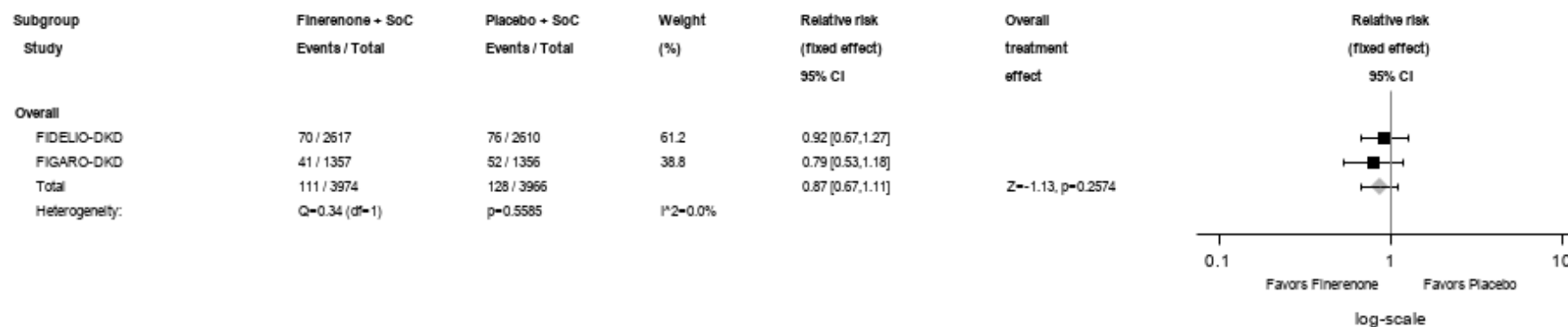


Abbildung 139: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Brustkorbschmerz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

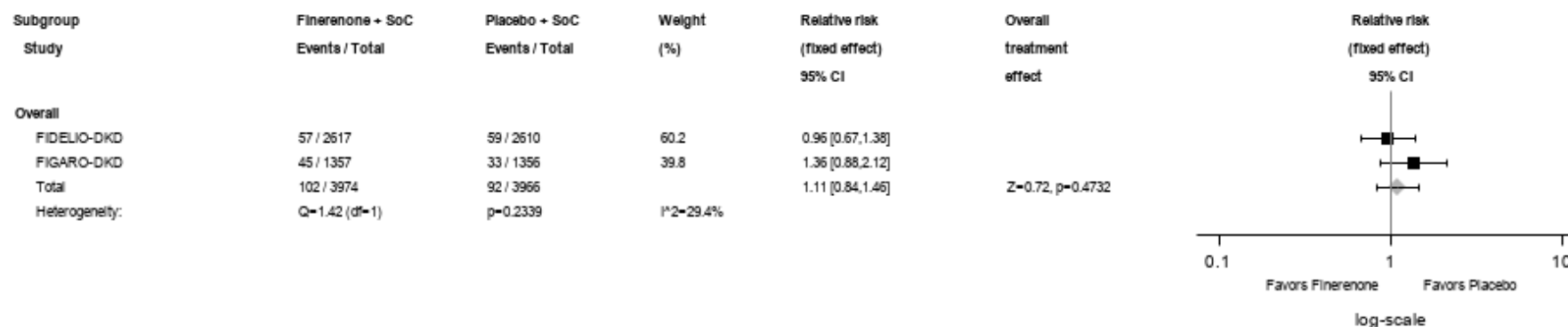


Abbildung 140: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ermüdung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

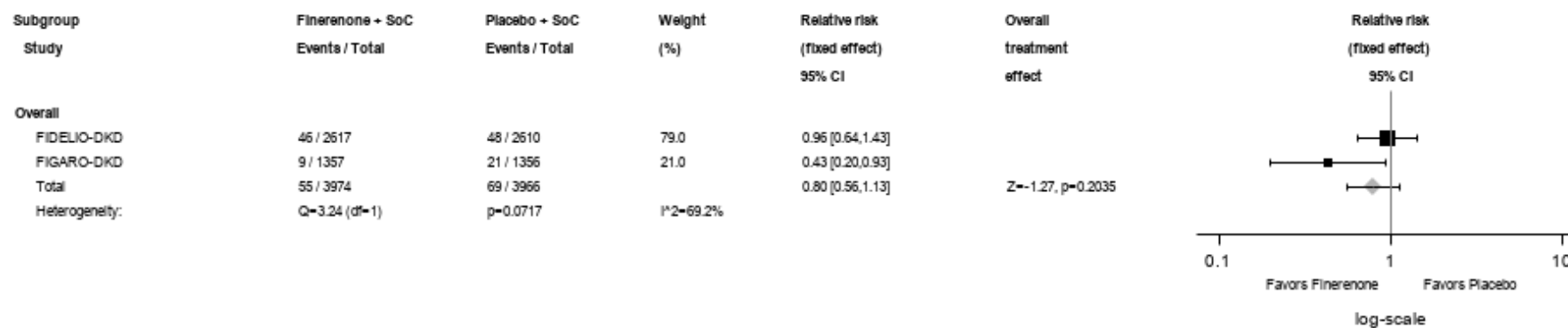


Abbildung 141: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

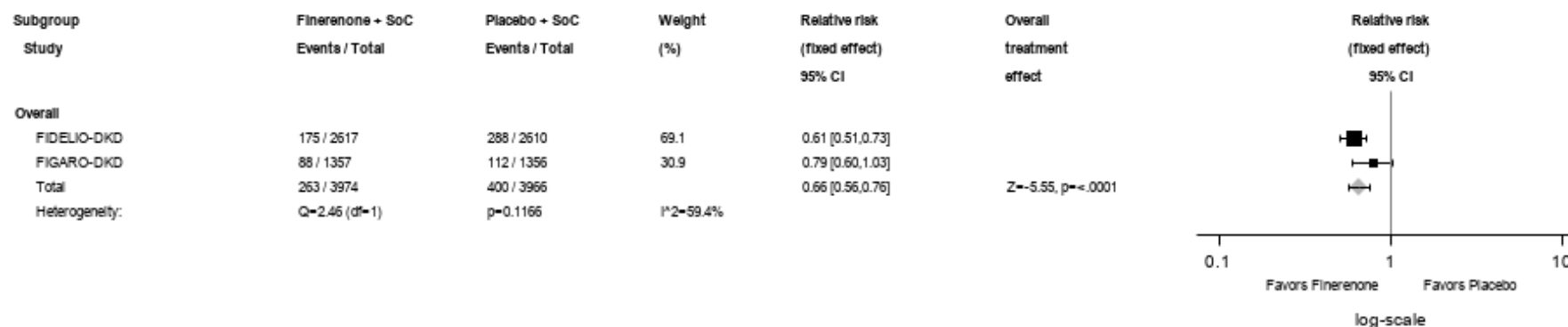


Abbildung 142: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

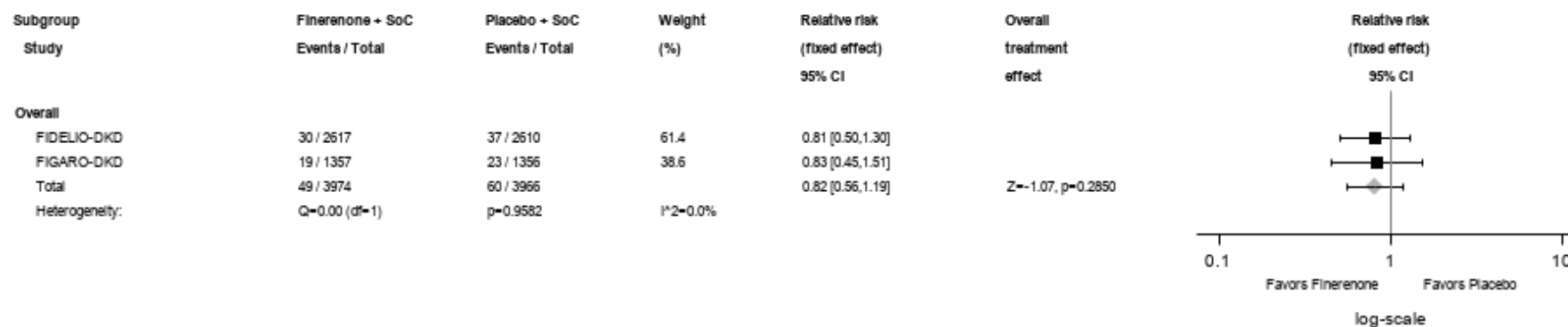


Abbildung 143: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Periphere Schwellung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

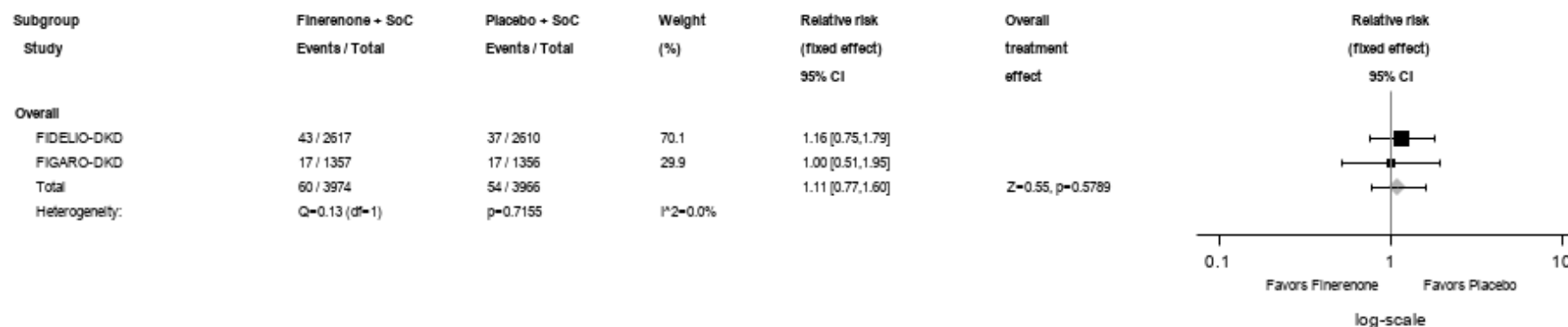


Abbildung 144: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Fieber aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

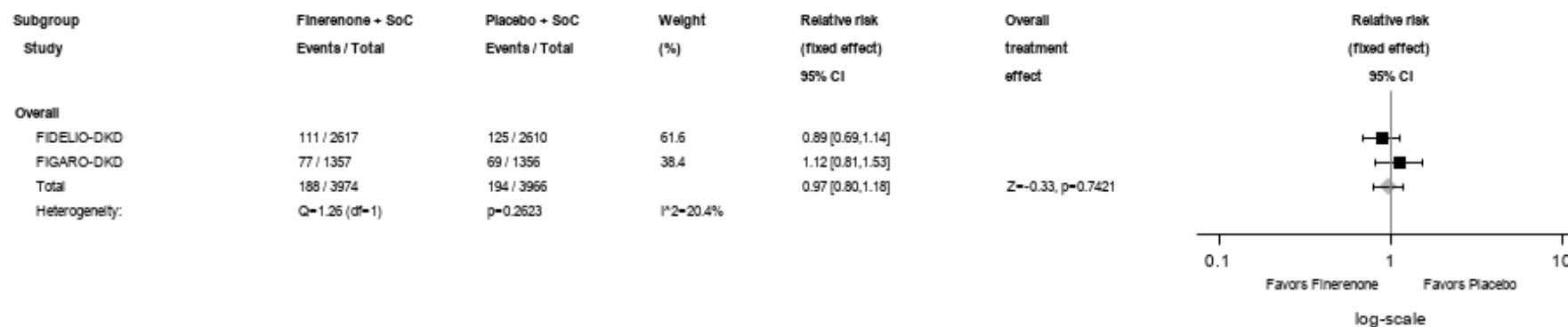


Abbildung 145: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

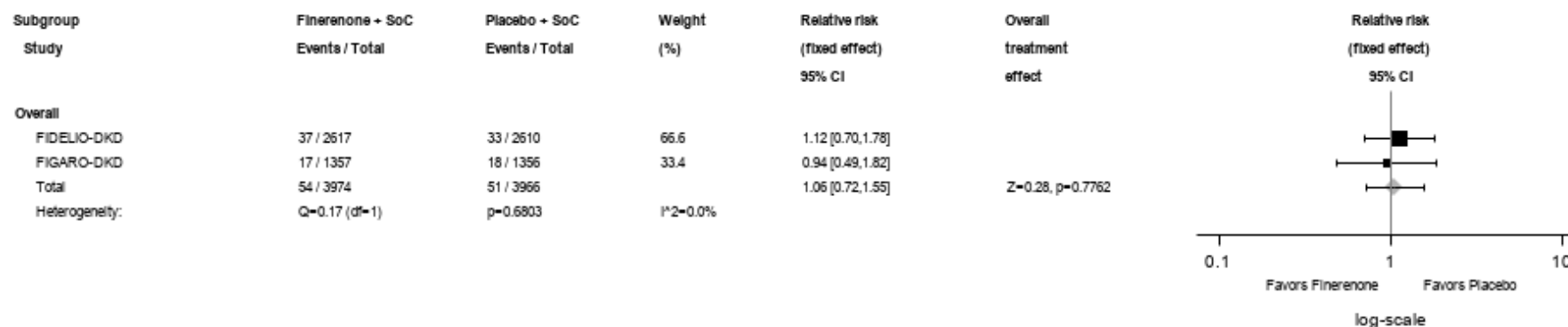


Abbildung 146: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Cholelithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

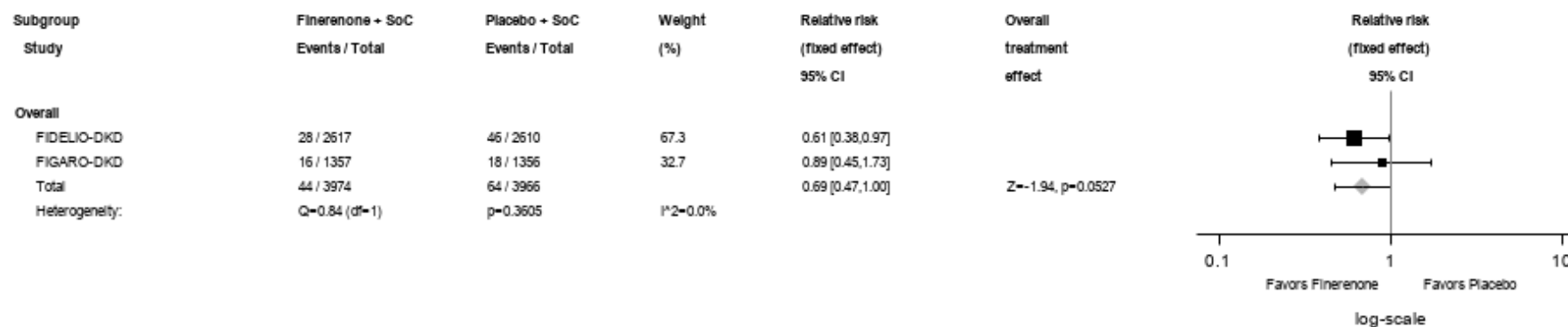


Abbildung 147: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Steatosis hepatis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

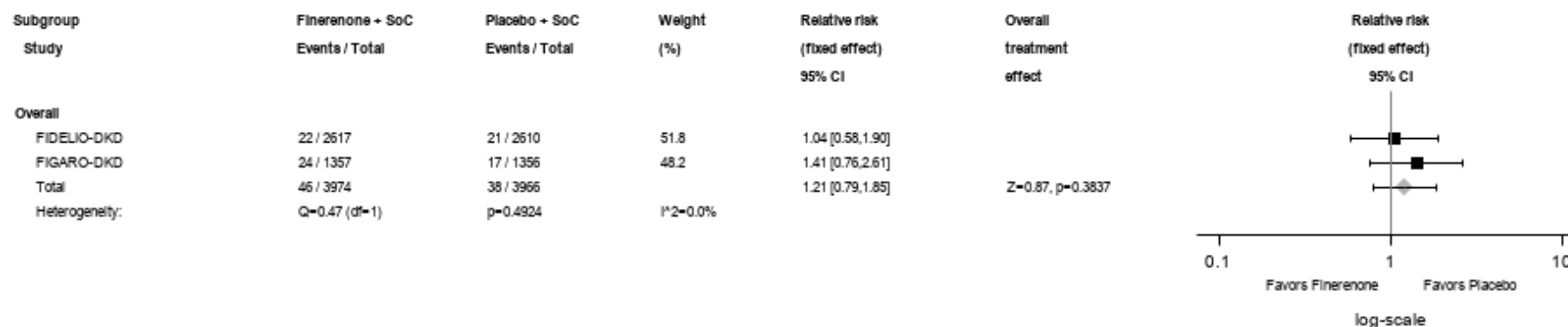


Abbildung 148: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Immunsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

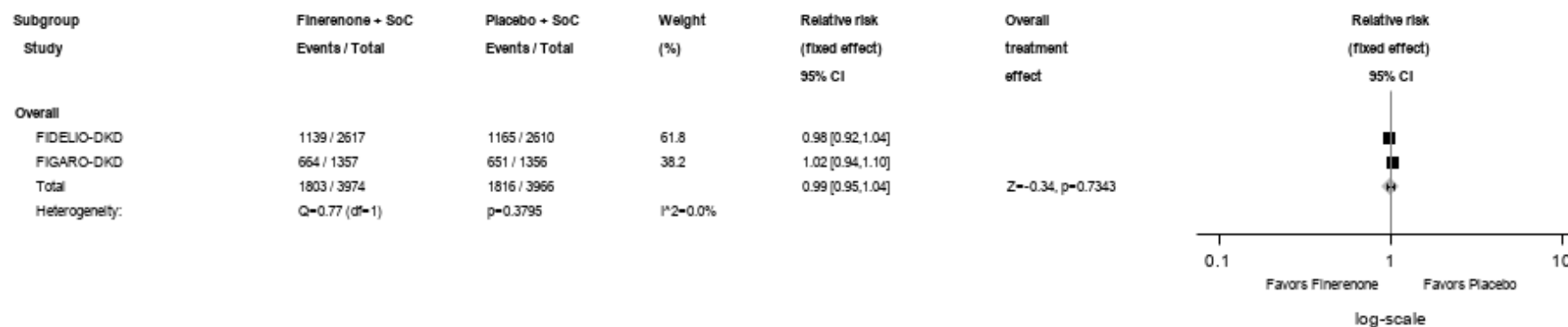


Abbildung 149: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

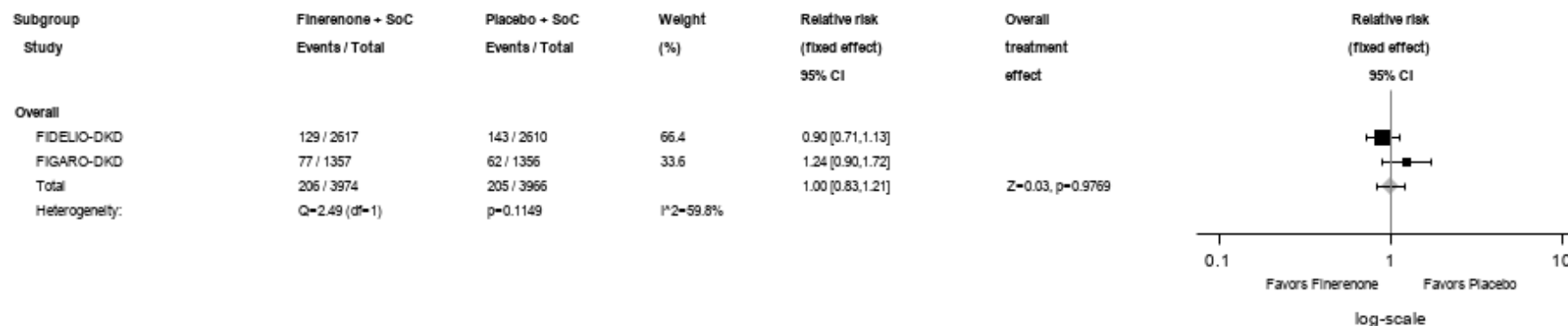


Abbildung 150: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bronchitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

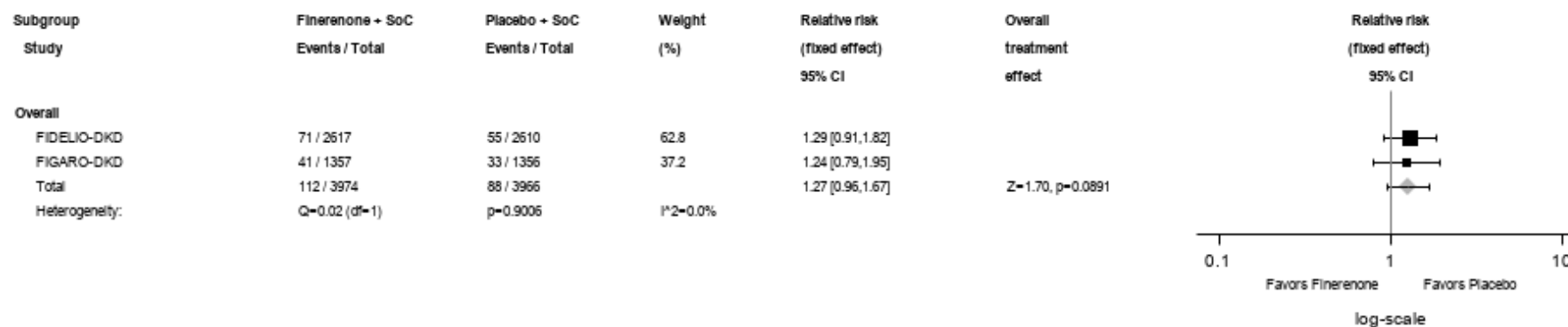


Abbildung 151: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

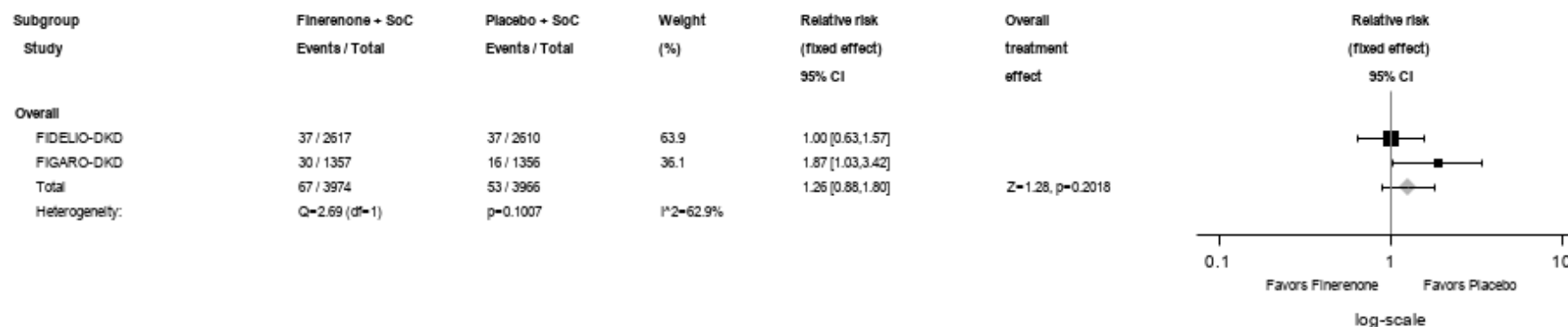


Abbildung 152: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Konjunktivitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

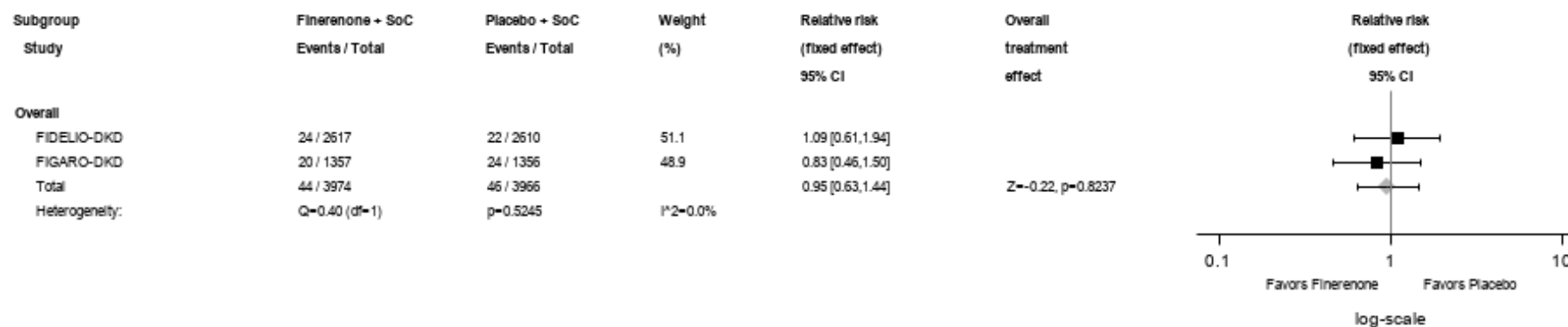


Abbildung 153: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Zystitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

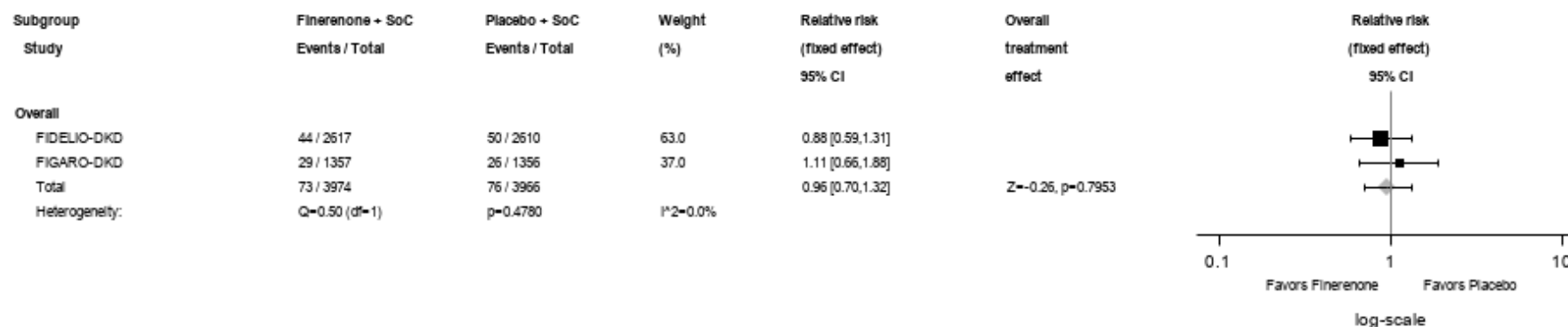


Abbildung 154: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gastroenteritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

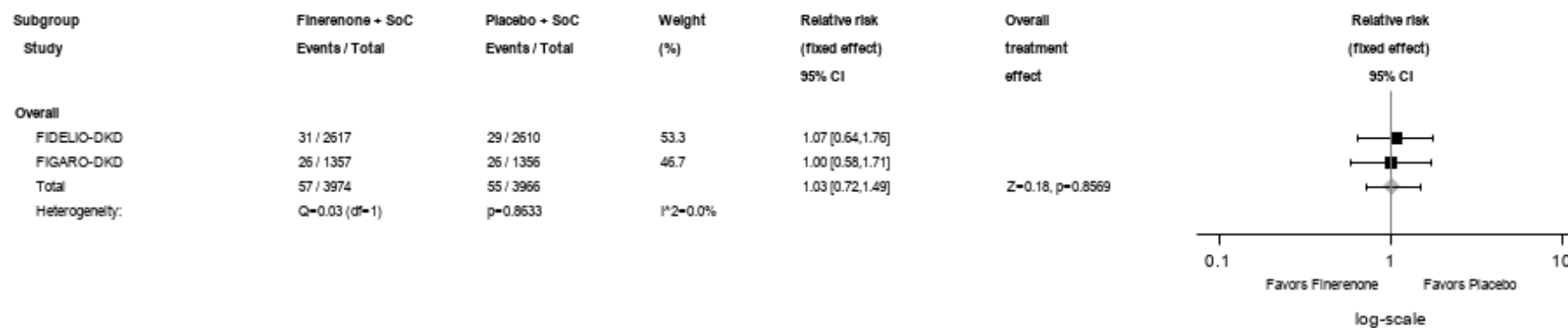


Abbildung 155: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Herpes zoster aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

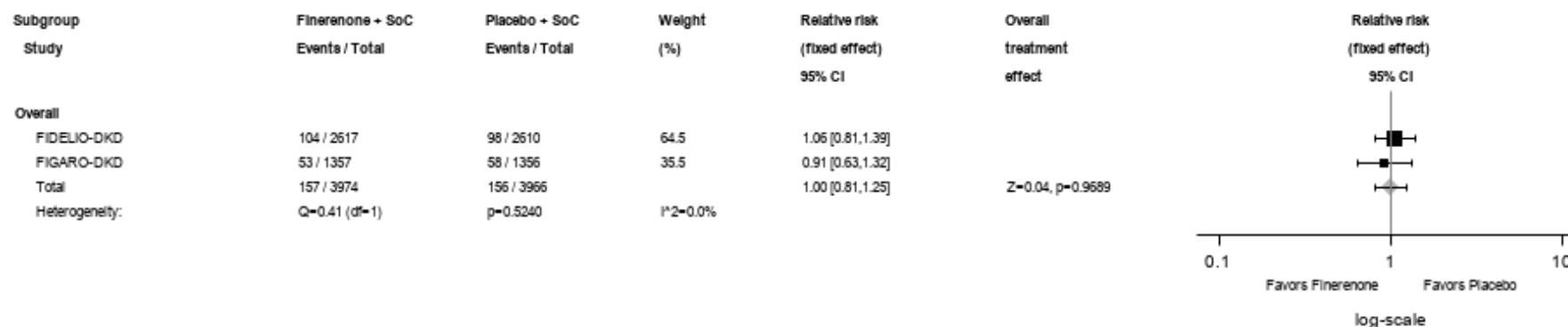


Abbildung 156: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Grippe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

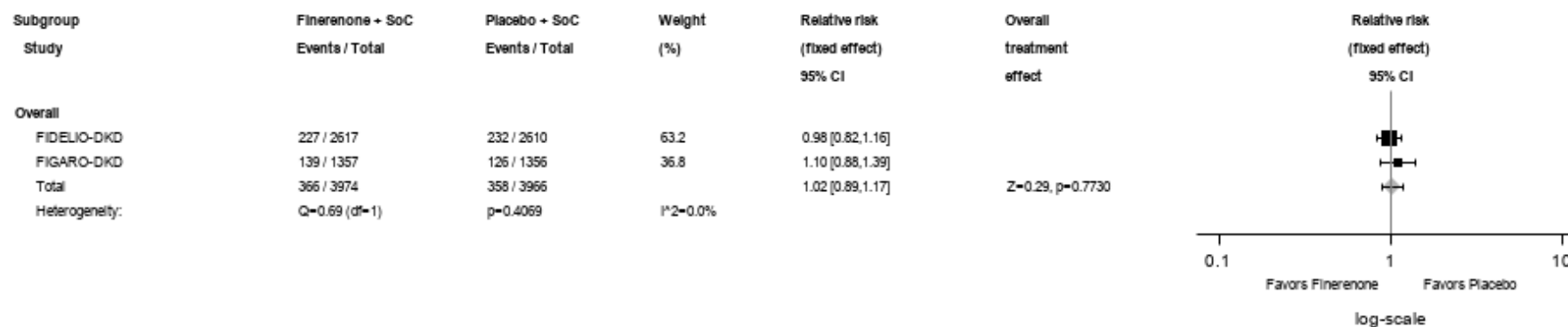


Abbildung 157: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nasopharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

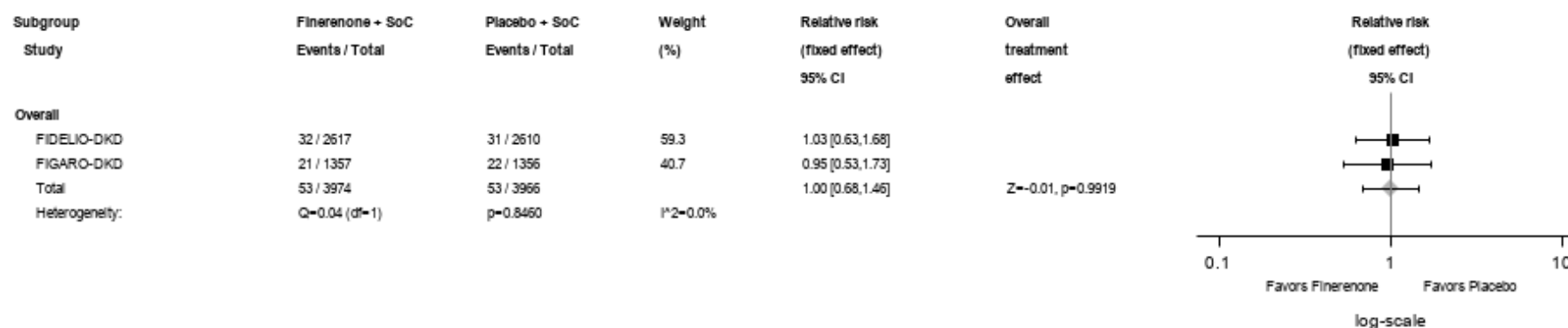


Abbildung 158: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pharyngitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

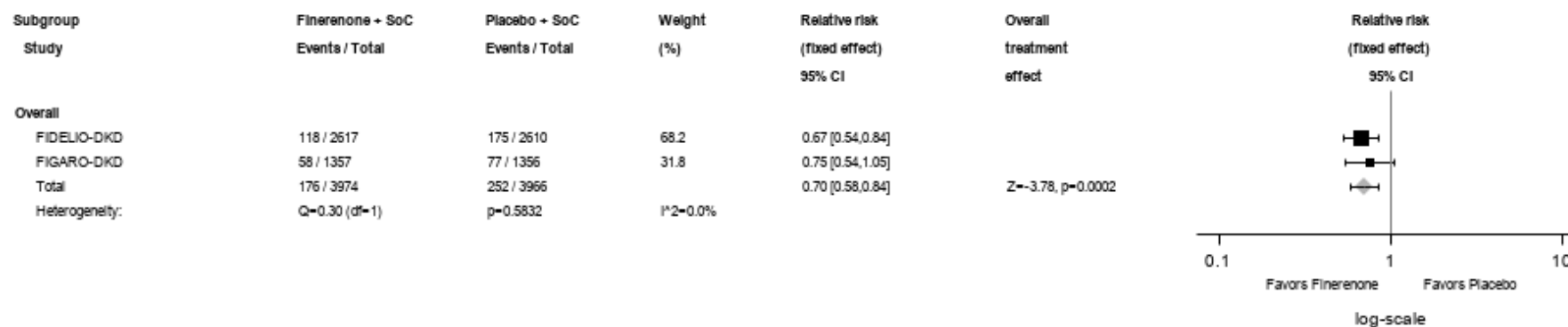


Abbildung 159: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

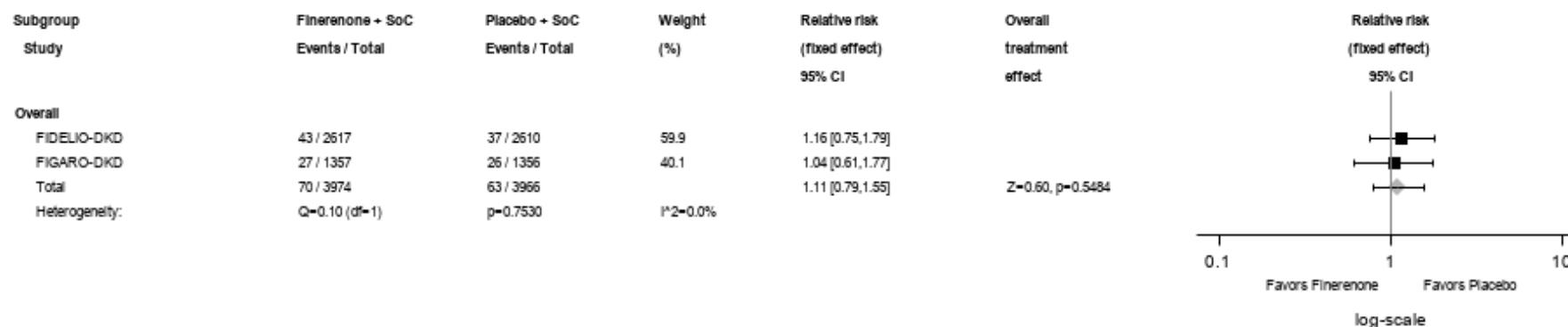


Abbildung 160: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Atemwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

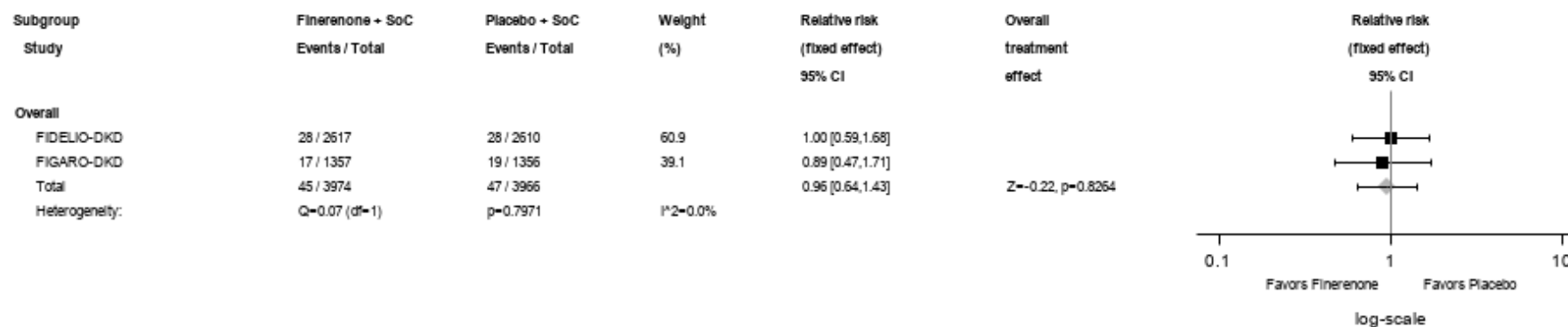


Abbildung 161: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Sinusitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

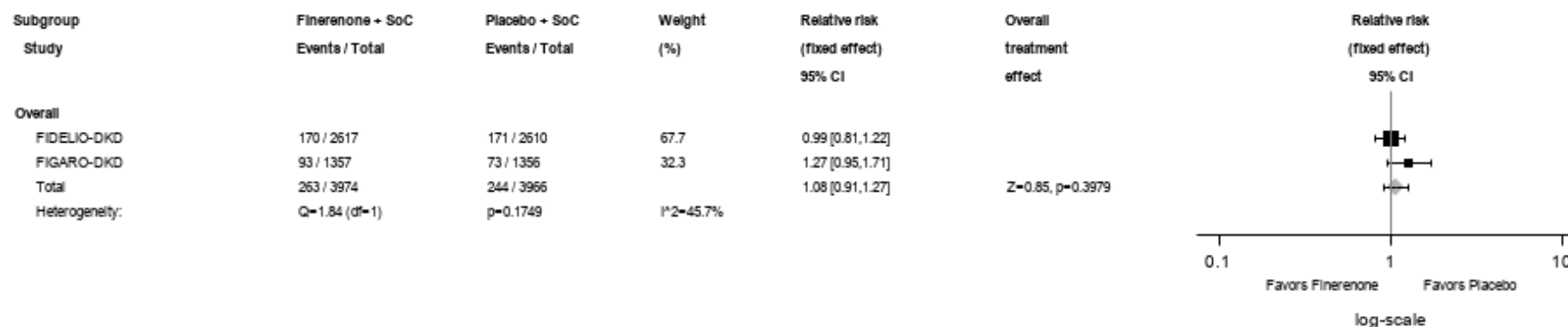


Abbildung 162: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Infektion der oberen Atemwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

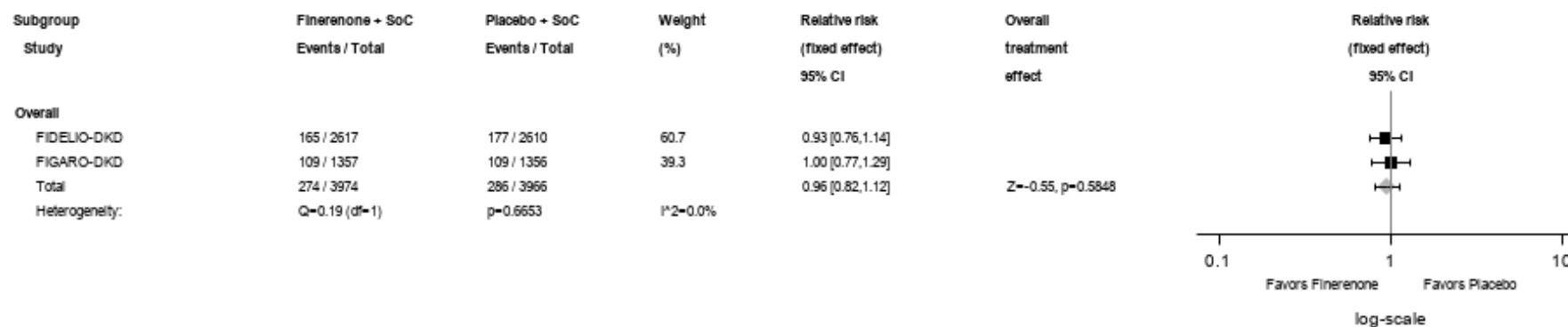


Abbildung 163: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

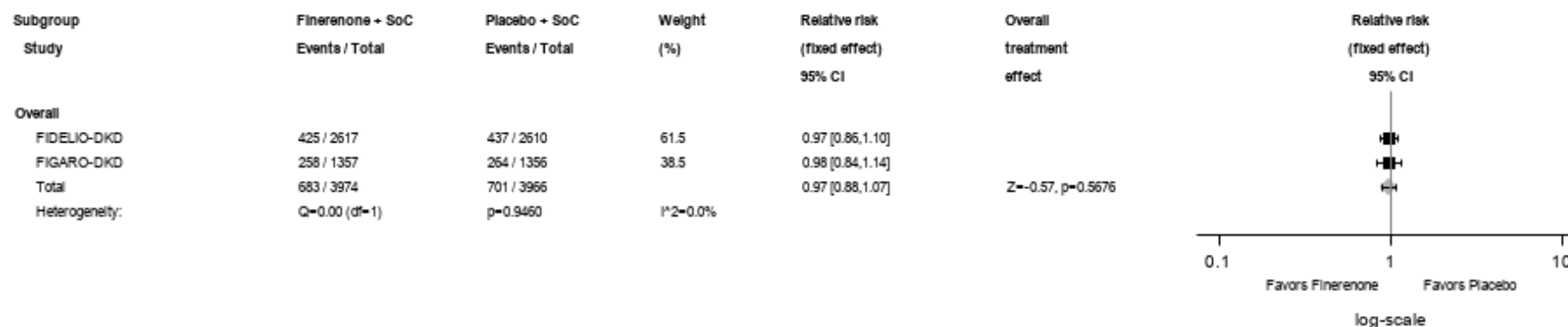


Abbildung 164: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

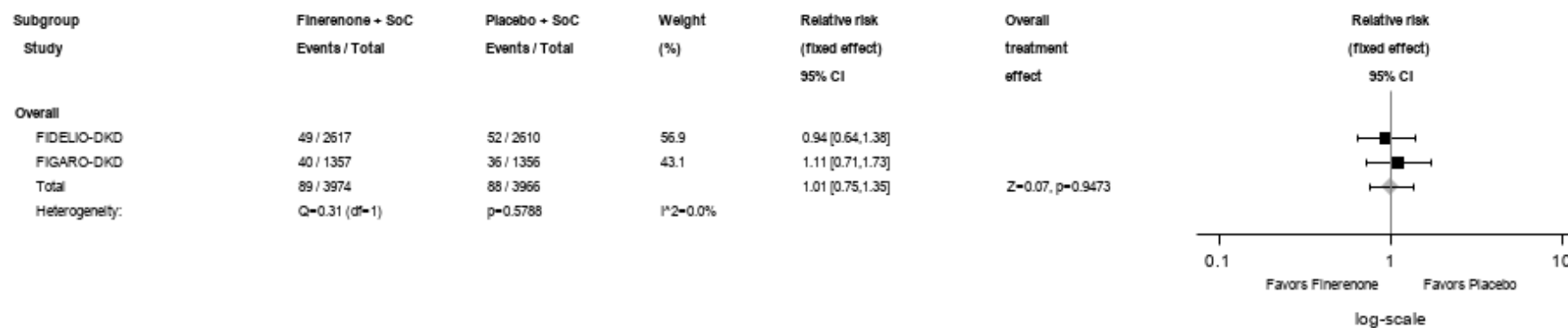


Abbildung 165: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kontusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

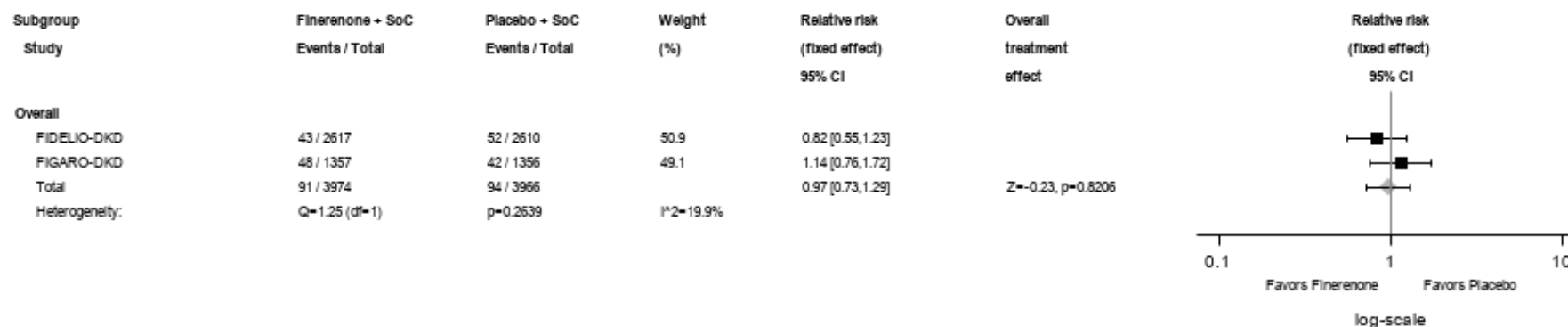


Abbildung 166: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Sturz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

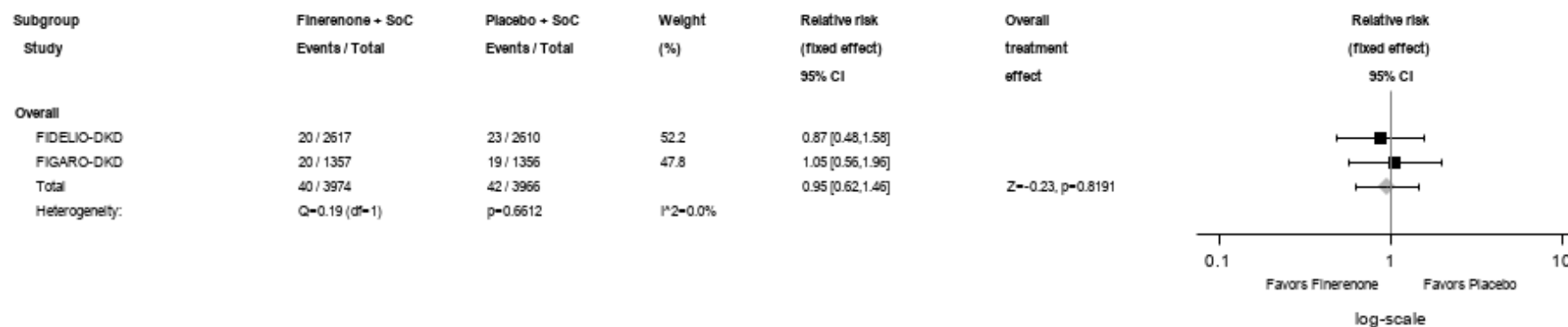


Abbildung 167: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bänderzerrung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

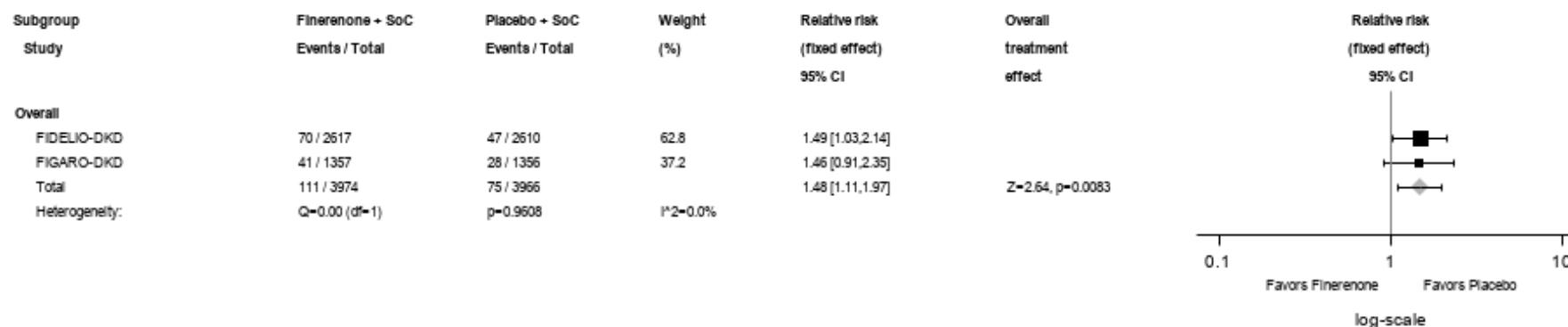


Abbildung 168: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

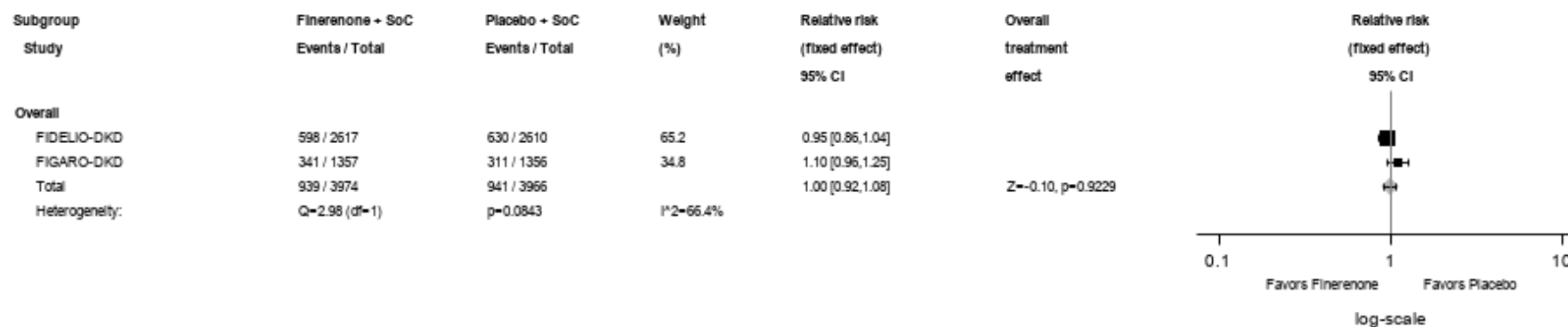


Abbildung 169: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

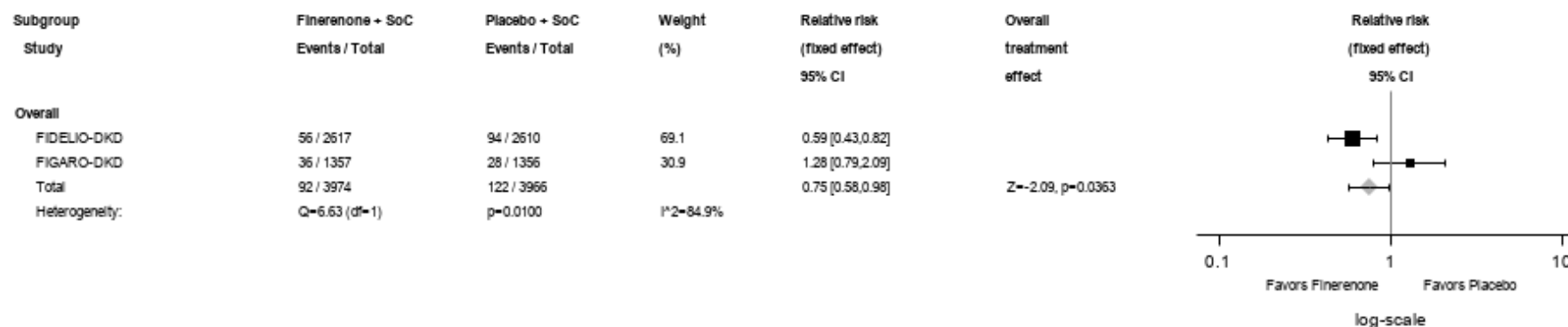


Abbildung 170: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

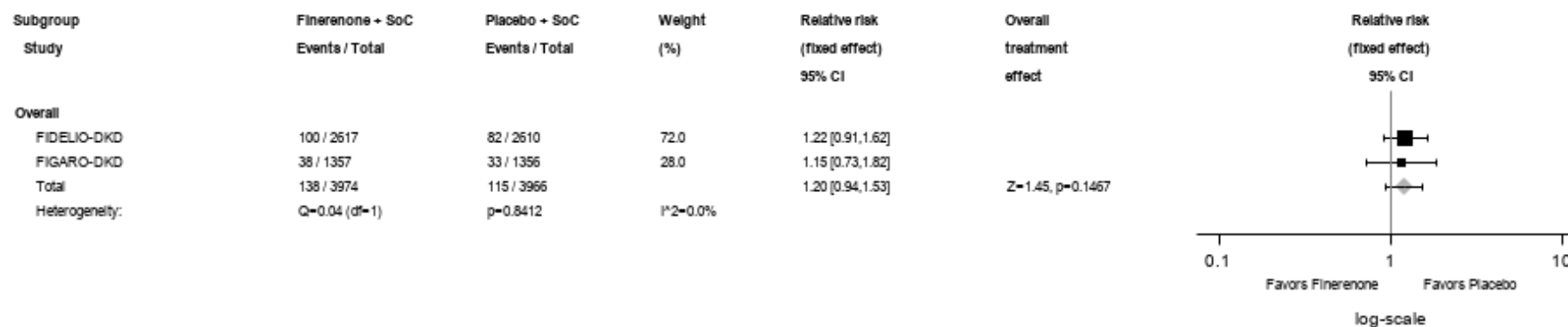


Abbildung 171: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinin im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

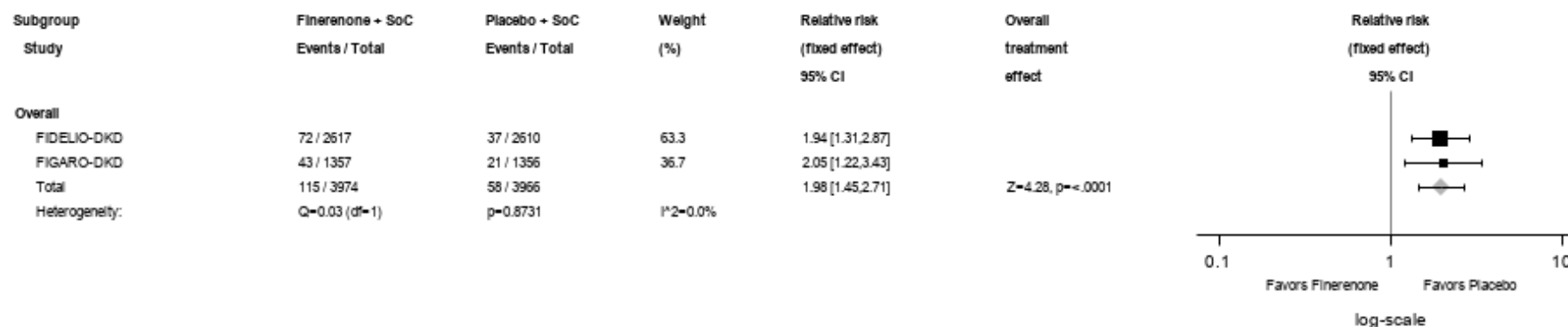


Abbildung 172: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

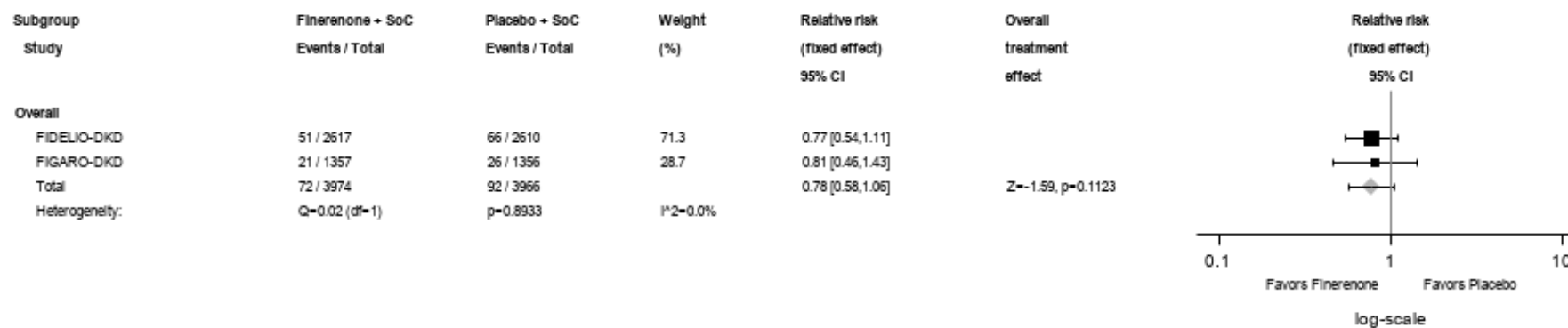


Abbildung 173: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Blutdruck erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

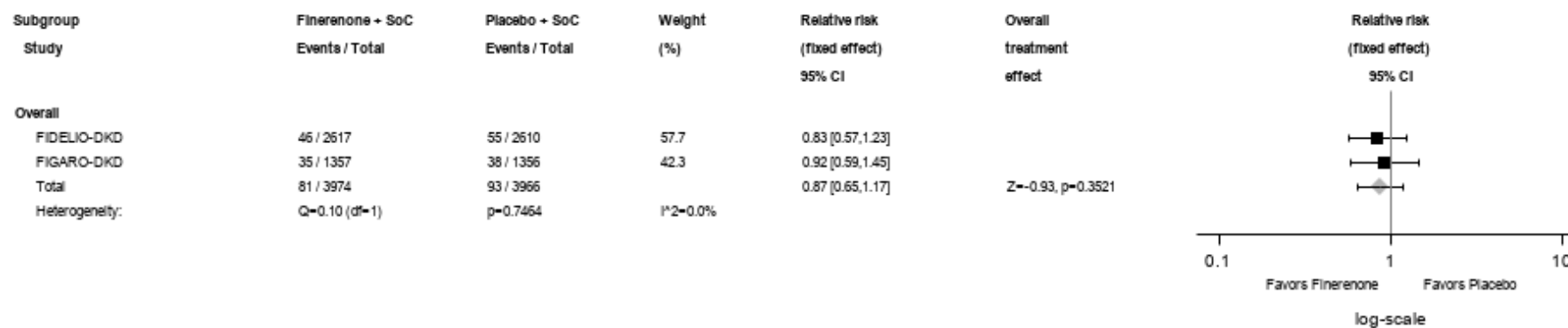


Abbildung 174: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT C-reaktives Protein erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight                | Relative risk    | Overall          |
|----------------|------------------|----------------|-----------------------|------------------|------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                   | (fixed effect)   | treatment        |
|                |                  |                |                       | 95% CI           | effect           |
| Overall        |                  |                |                       |                  |                  |
| FIDELIO-DKD    | 30 / 2617        | 19 / 2610      | 61.6                  | 1.57 [0.89,2.79] |                  |
| FIGARO-DKD     | 14 / 1357        | 15 / 1356      | 38.4                  | 0.93 [0.45,1.92] |                  |
| Total          | 44 / 3974        | 34 / 3966      |                       | 1.29 [0.83,2.02] | Z=1.13, p=0.2604 |
| Heterogeneity: | Q=1.24 (df=1)    | p=0.2660       | I <sup>2</sup> =19.2% |                  |                  |

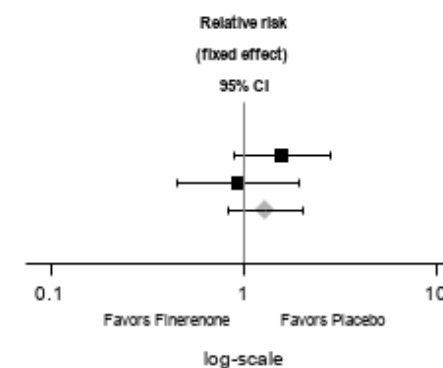


Abbildung 175: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight               | Relative risk    | Overall          |
|----------------|------------------|----------------|----------------------|------------------|------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                  | (fixed effect)   | treatment        |
|                |                  |                |                      | 95% CI           | effect           |
| Overall        |                  |                |                      |                  |                  |
| FIDELIO-DKD    | 167 / 2617       | 126 / 2610     | 72.1                 | 1.32 [1.06,1.66] |                  |
| FIGARO-DKD     | 66 / 1357        | 49 / 1356      | 27.9                 | 1.35 [0.94,1.93] |                  |
| Total          | 233 / 3974       | 175 / 3966     |                      | 1.33 [1.10,1.61] | Z=2.92, p=0.0036 |
| Heterogeneity: | Q=0.01 (df=1)    | p=0.9338       | I <sup>2</sup> =0.0% |                  |                  |

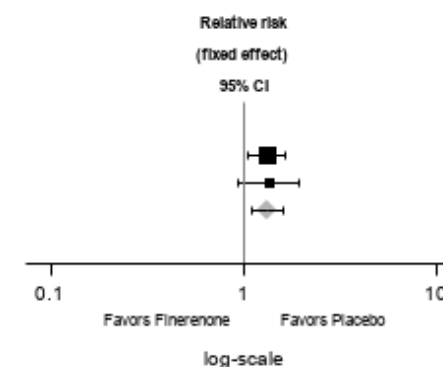


Abbildung 176: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

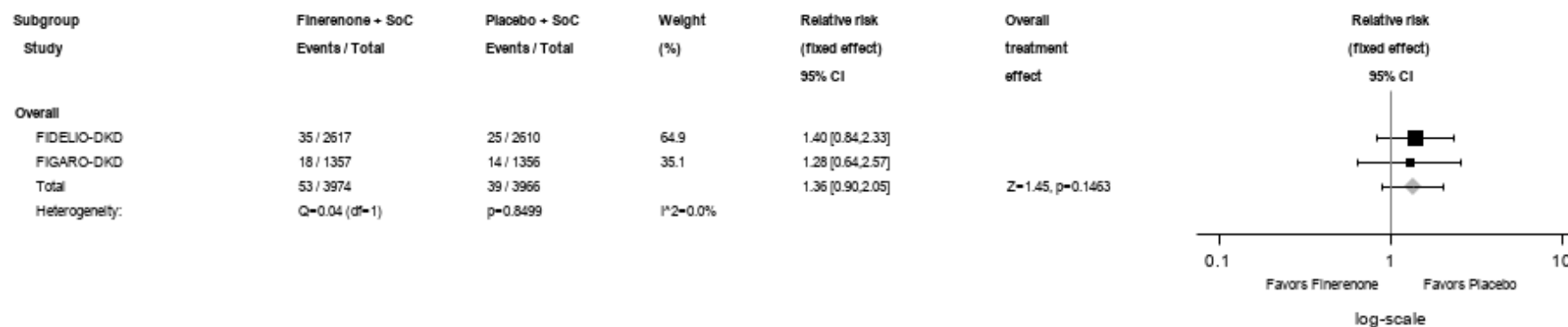


Abbildung 177: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Glykiertes Hämoglobin erhöht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

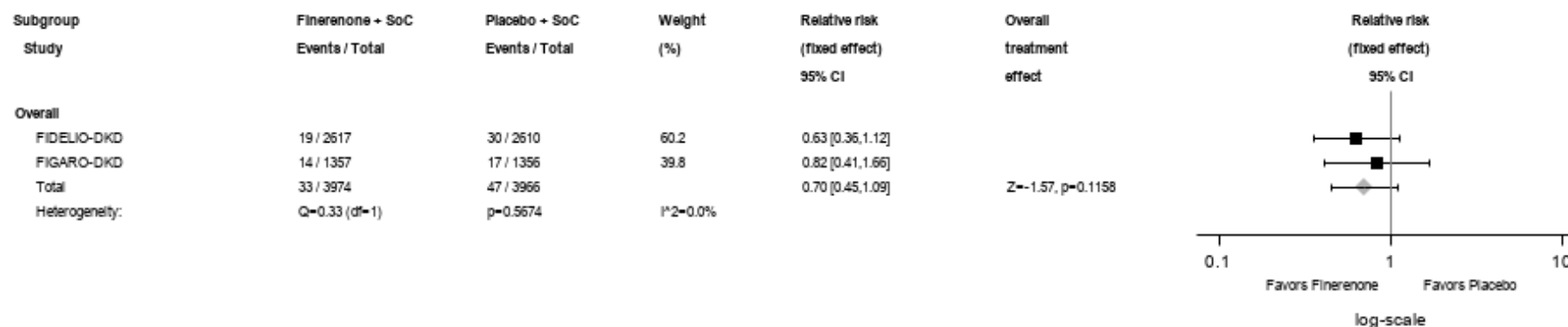


Abbildung 178: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gewicht erniedrigt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

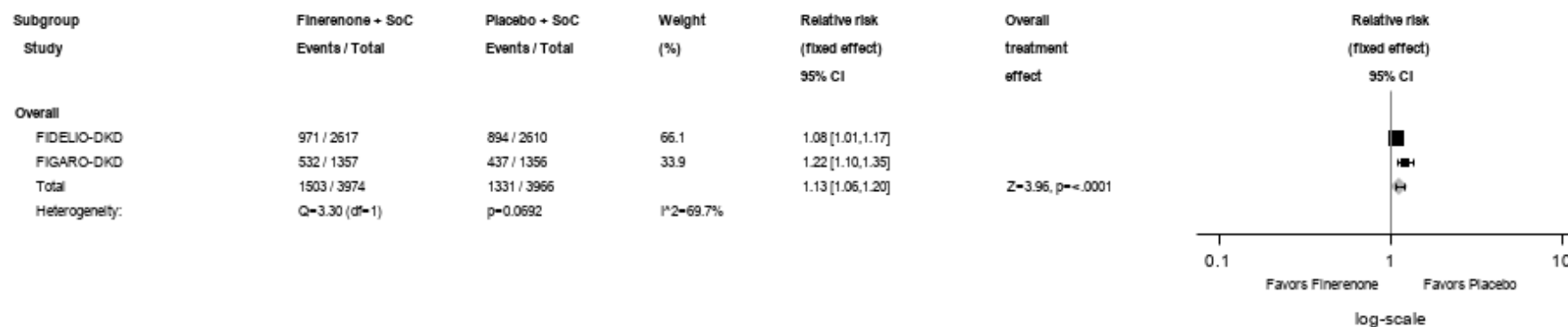


Abbildung 179: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

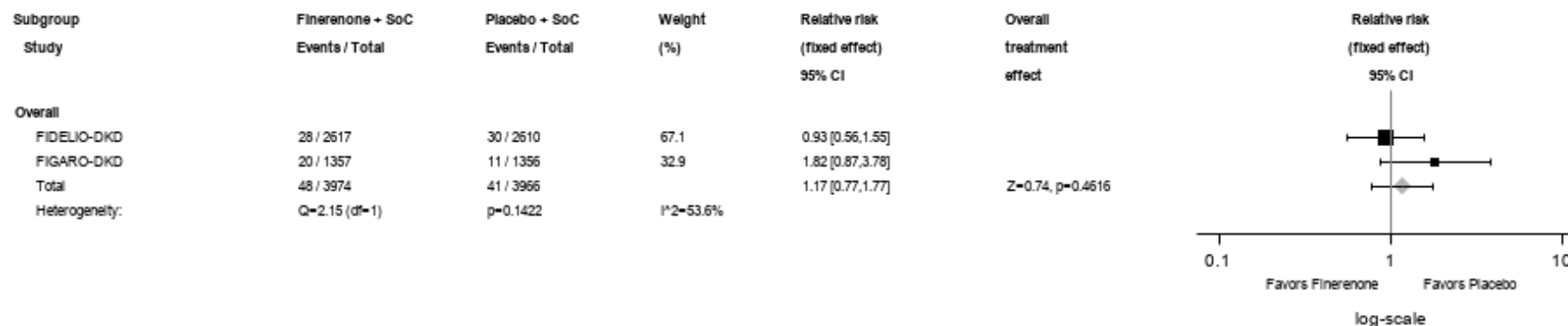


Abbildung 180: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Appetit vermindert aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

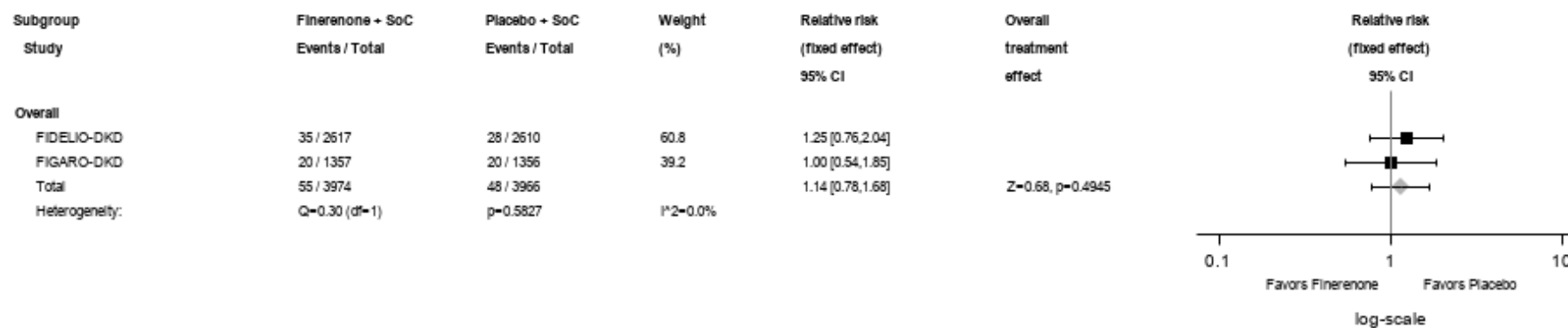


Abbildung 181: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dehydration aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

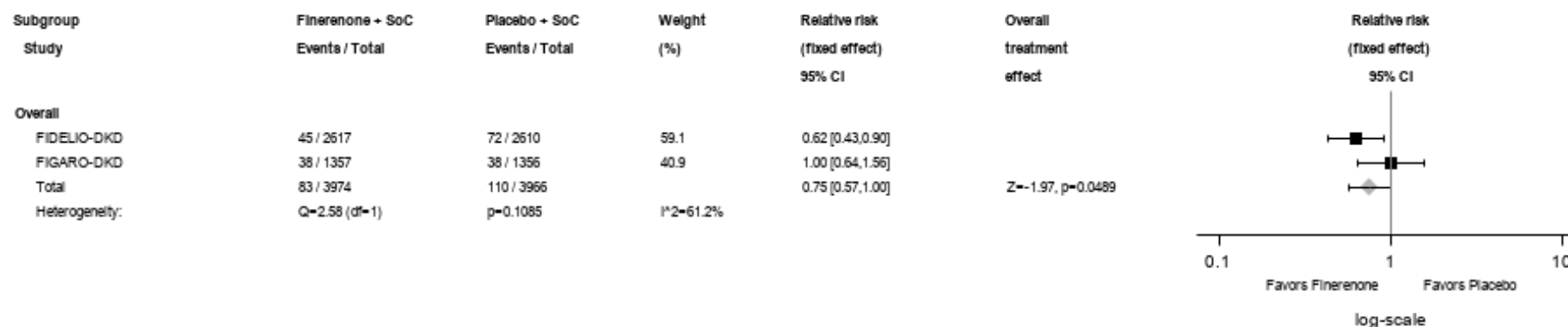


Abbildung 182: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

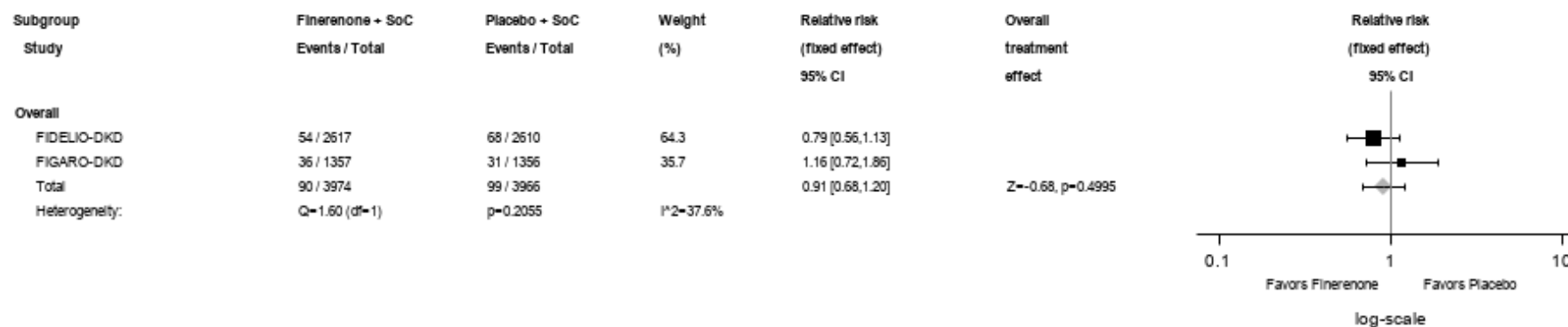


Abbildung 183: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

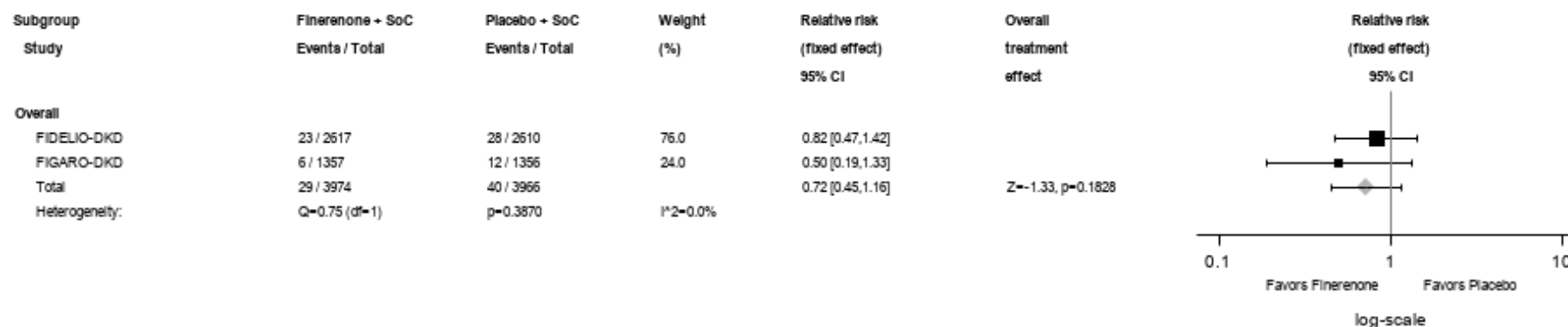


Abbildung 184: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyslipidämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

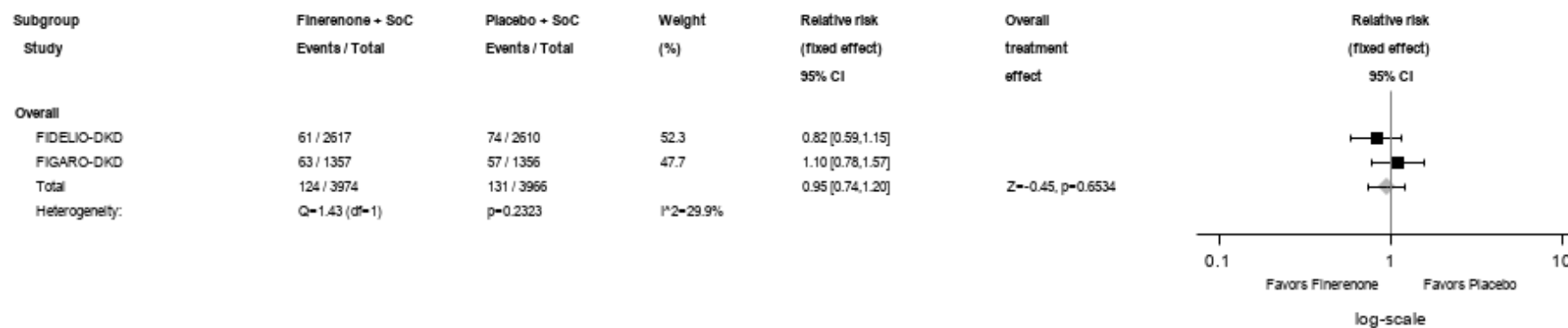


Abbildung 185: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gicht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

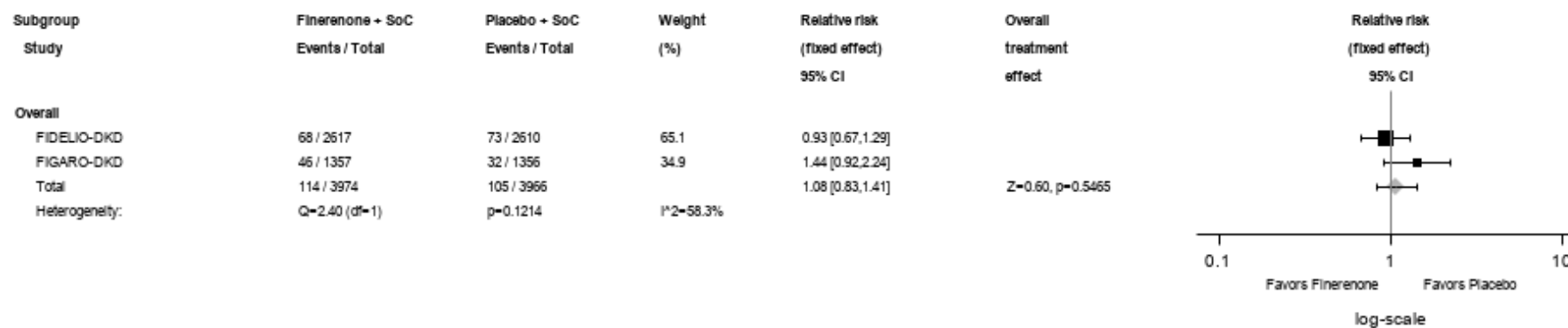


Abbildung 186: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

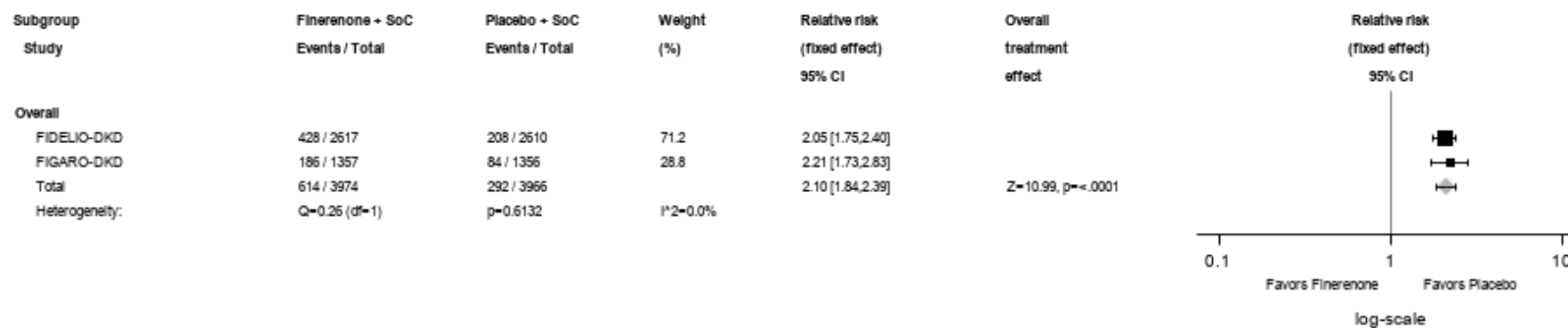


Abbildung 187: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

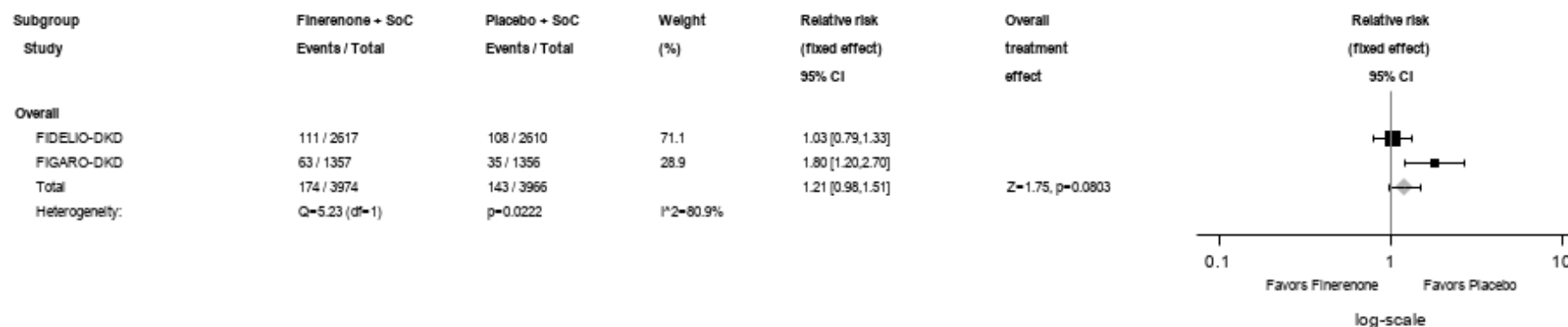


Abbildung 188: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperurikämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

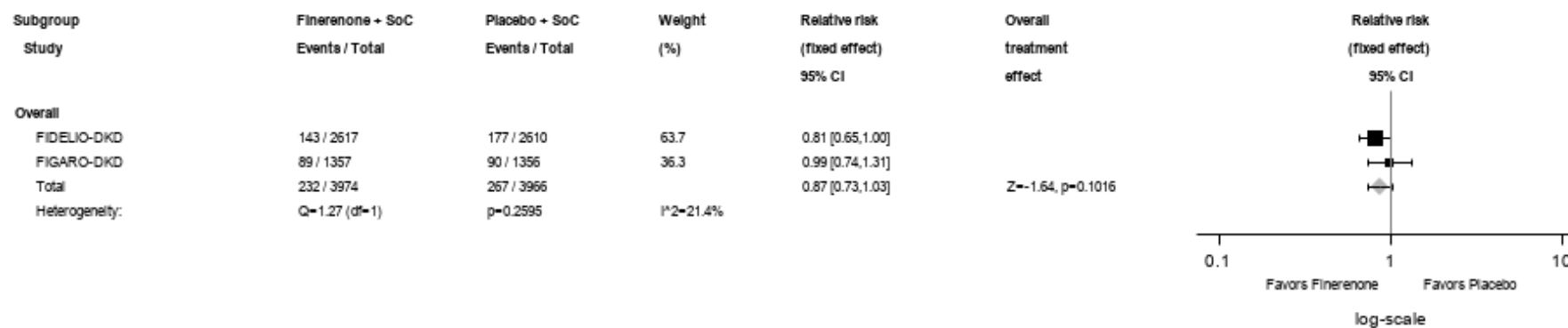


Abbildung 189: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

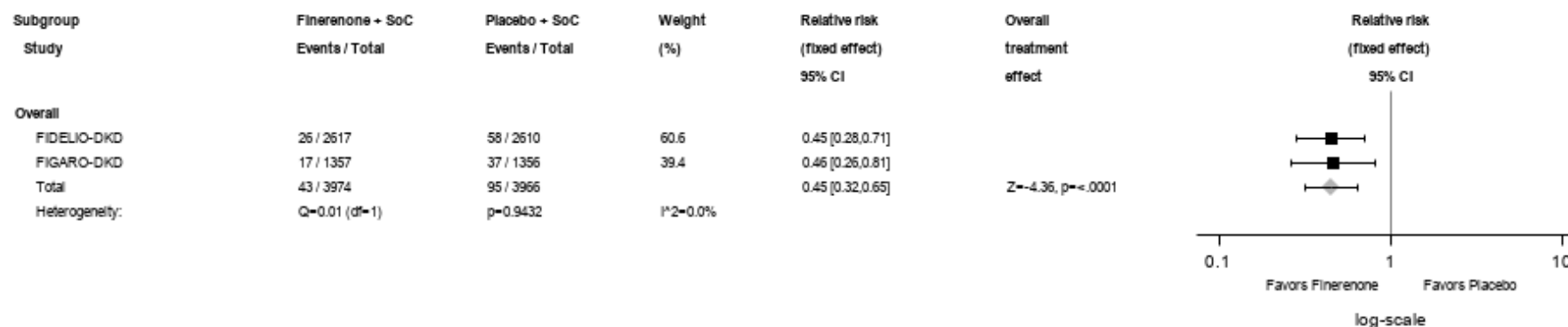


Abbildung 190: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypokaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight                | Relative risk<br>(fixed effect) | Overall<br>treatment<br>effect |
|----------------|------------------|----------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                   | 95% CI                          |                                |
| Overall        |                  |                |                       |                                 |                                |
| FIDELIO-DKD    | 36 / 2617        | 18 / 2610      | 63.0                  | 1.99 [1.14,3.50]                |                                |
| FIGARO-DKD     | 12 / 1357        | 17 / 1356      | 37.0                  | 0.71 [0.34,1.47]                |                                |
| Total          | 48 / 3974        | 35 / 3966      |                       | 1.37 [0.89,2.11]                | Z=1.42, p=0.1559               |
| Heterogeneity: | Q=4.84 (df=1)    | p=0.0278       | I <sup>2</sup> =79.3% |                                 |                                |

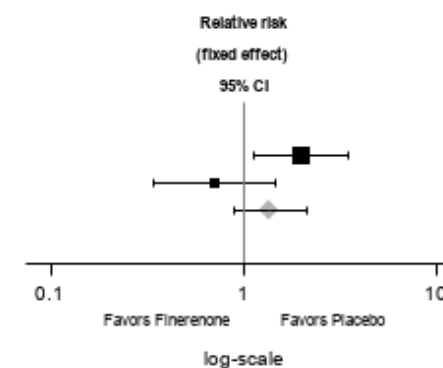


Abbildung 191: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyponatriämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

| Subgroup       | Finerenone + SoC | Placebo + SoC  | Weight                | Relative risk<br>(fixed effect) | Overall<br>treatment<br>effect |
|----------------|------------------|----------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Study          | Events / Total   | Events / Total | (%)                   | 95% CI                          |                                |
| Overall        |                  |                |                       |                                 |                                |
| FIDELIO-DKD    | 32 / 2617        | 26 / 2610      | 86.2                  | 1.23 [0.73,2.05]                |                                |
| FIGARO-DKD     | 10 / 1357        | 3 / 1356       | 13.8                  | 3.33 [0.92,12.08]               |                                |
| Total          | 42 / 3974        | 29 / 3966      |                       | 1.44 [0.90,2.31]                | Z=1.53, p=0.1264               |
| Heterogeneity: | Q=2.00 (df=1)    | p=0.1573       | I <sup>2</sup> =50.0% |                                 |                                |

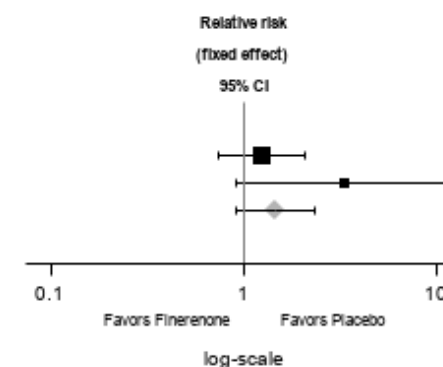


Abbildung 192: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Metabolische Azidose aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

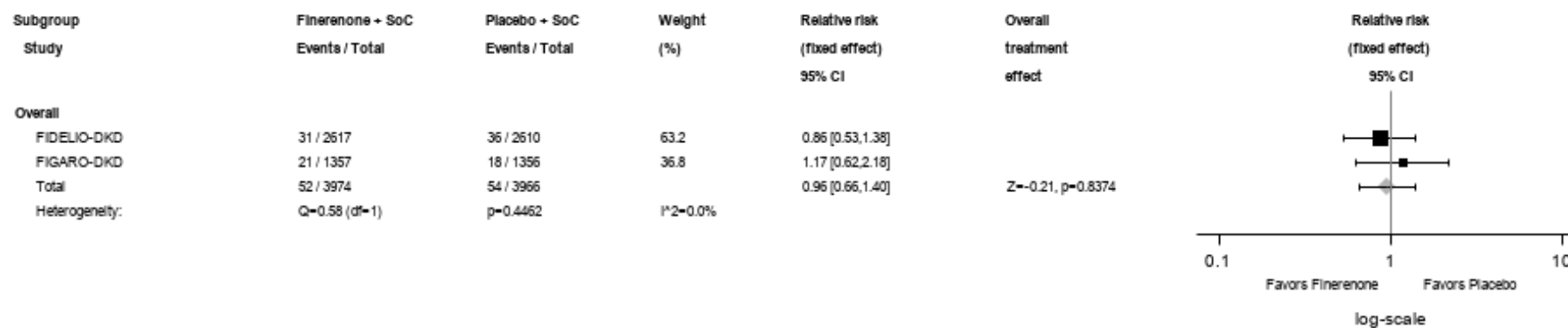


Abbildung 193: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus Typ 2 aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

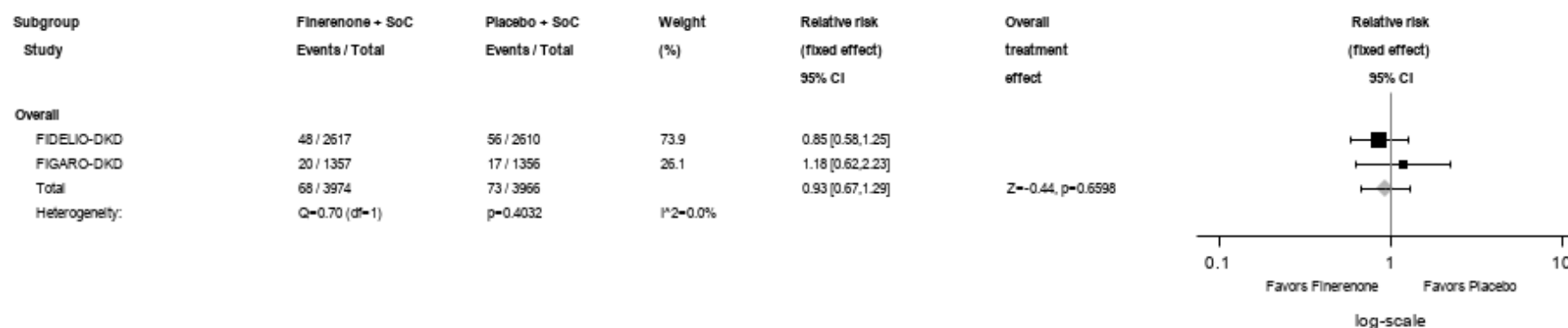


Abbildung 194: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Vitamin D-Mangel aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

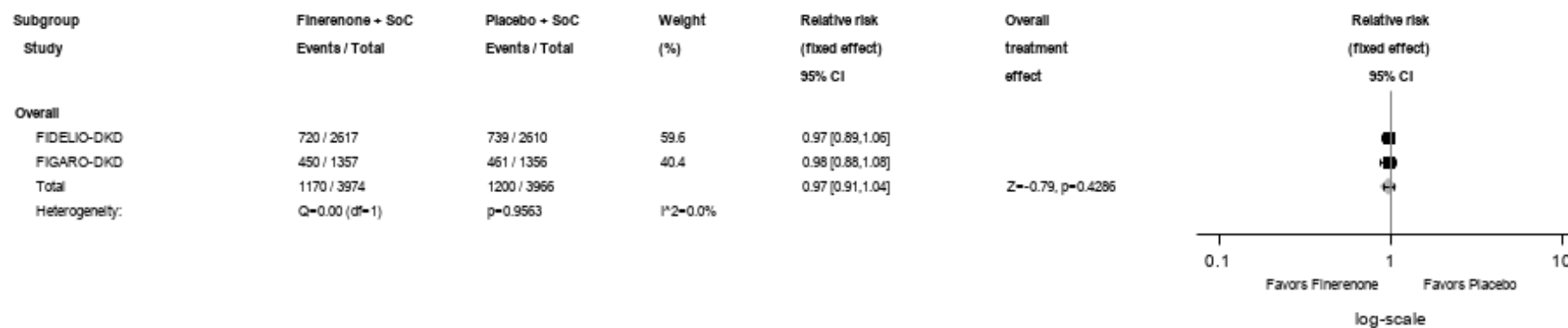


Abbildung 195: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

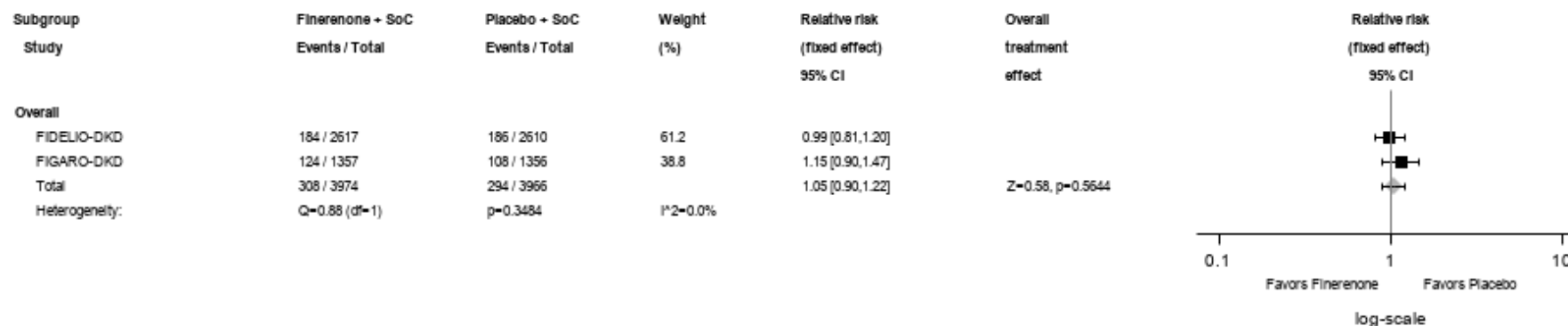


Abbildung 196: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Arthralgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

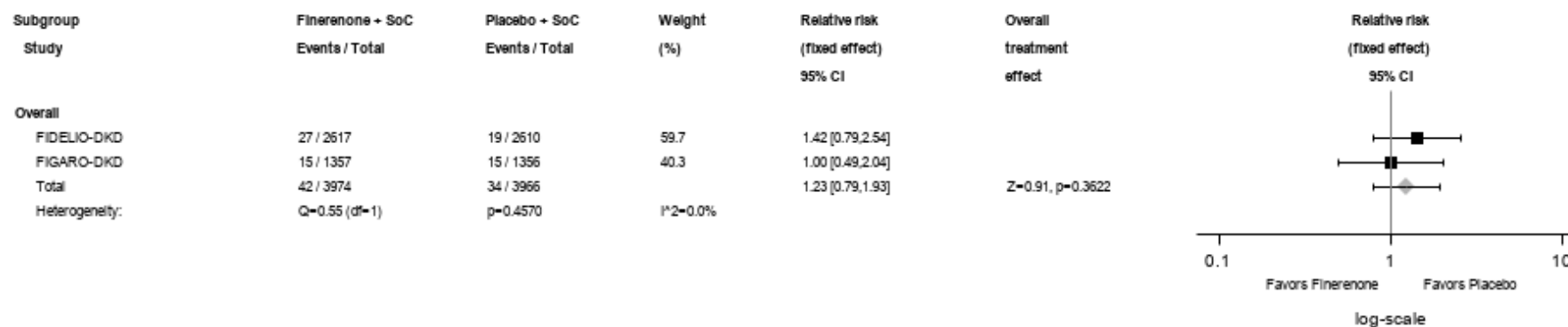


Abbildung 197: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Arthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

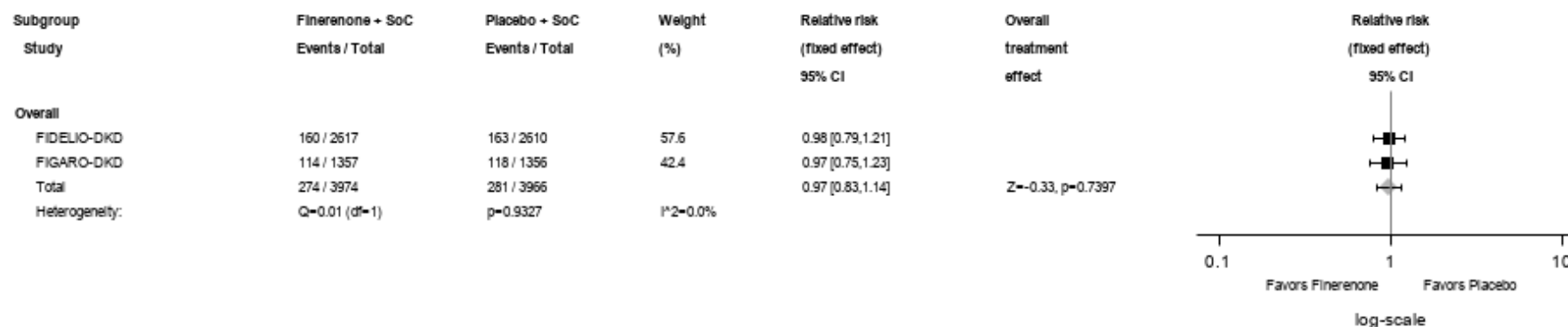


Abbildung 198: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Rückenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

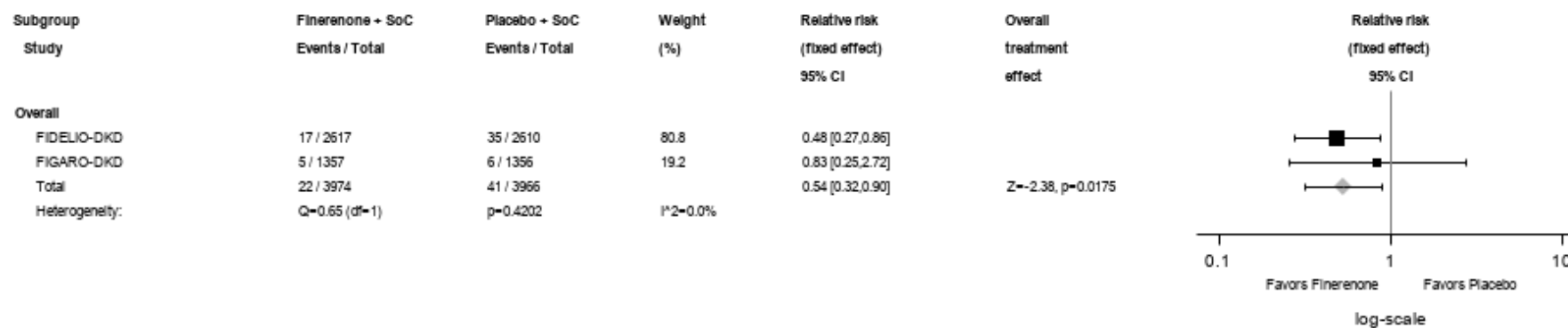


Abbildung 199: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Bandscheibenprotrusion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

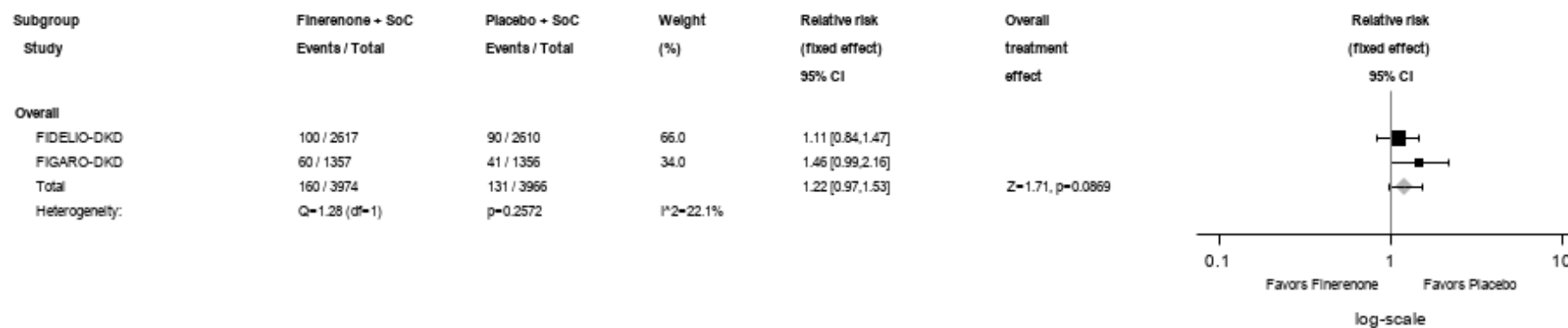


Abbildung 200: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Muskelspasmen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

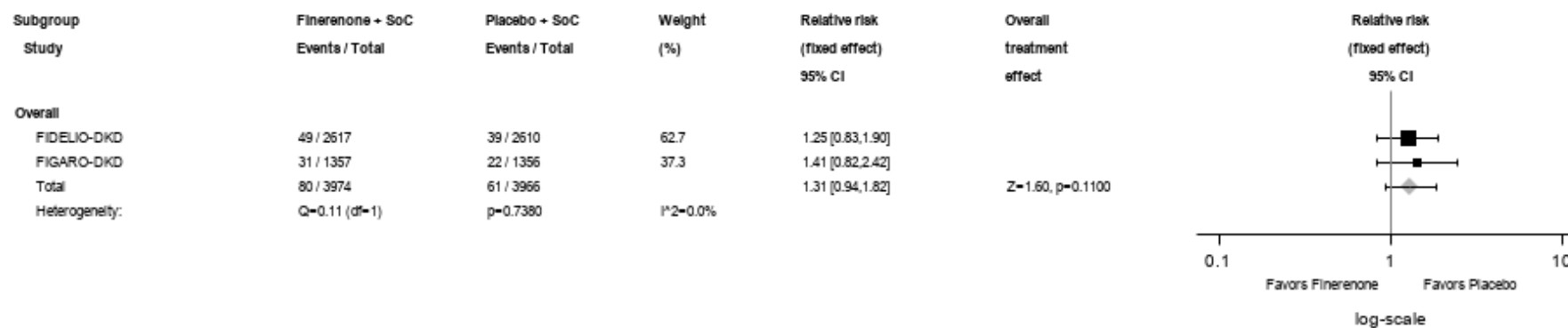


Abbildung 201: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Myalgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

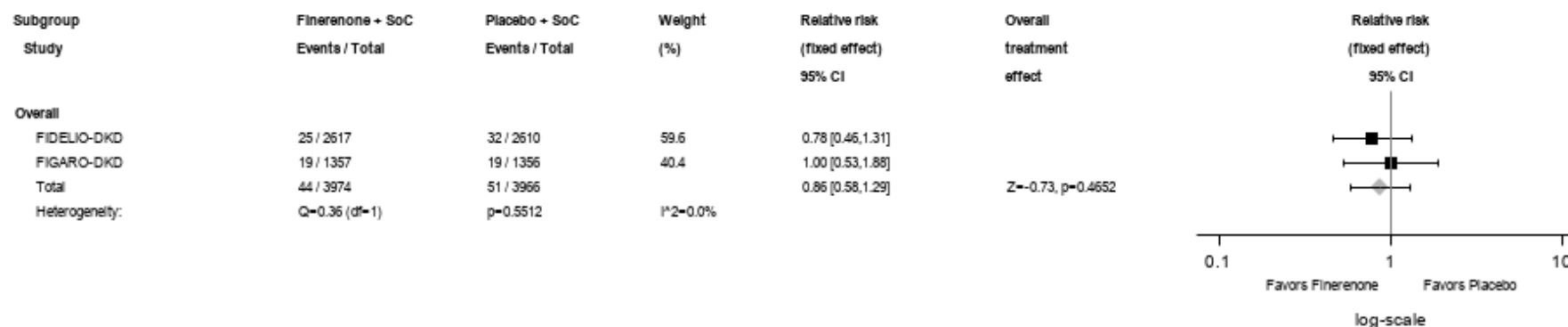


Abbildung 202: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nackenschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

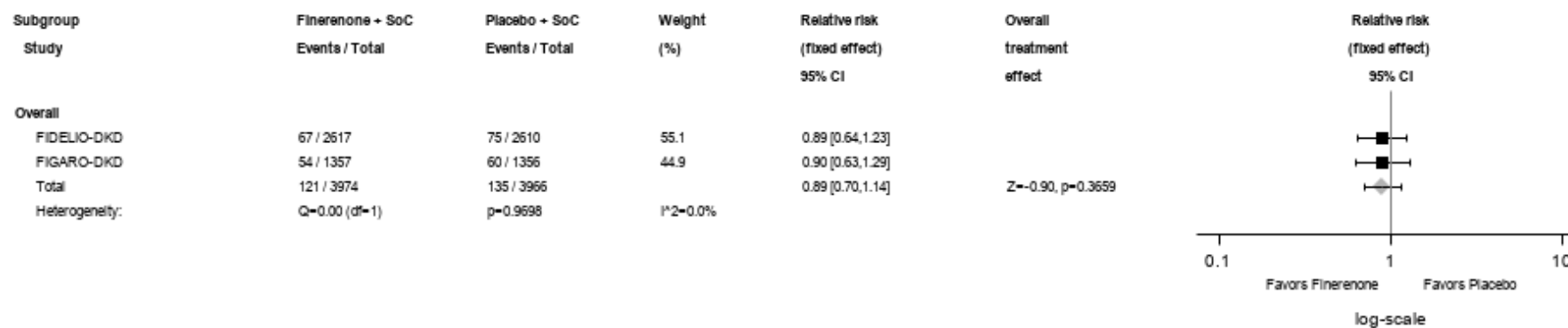


Abbildung 203: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

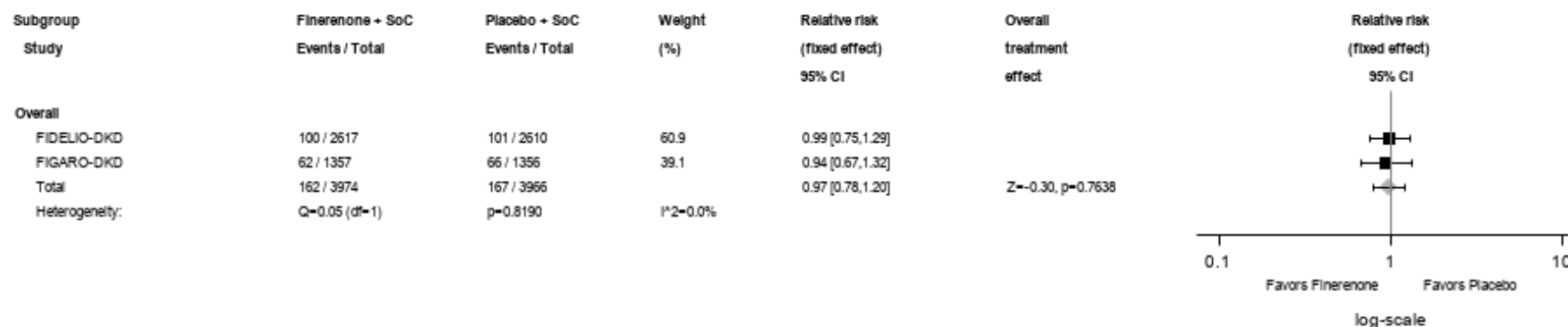


Abbildung 204: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schmerz in einer Extremität aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

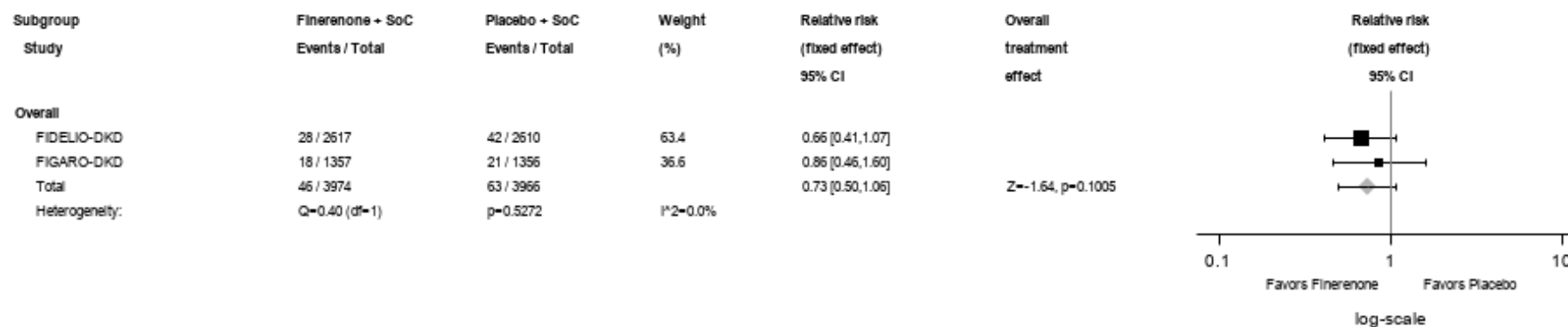


Abbildung 205: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Osteoarthritis der Wirbelsäule aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

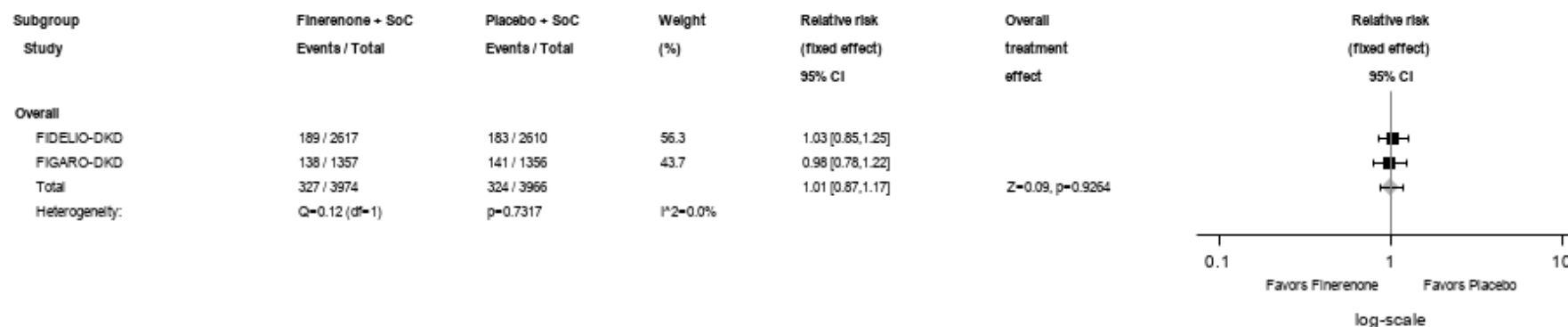


Abbildung 206: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

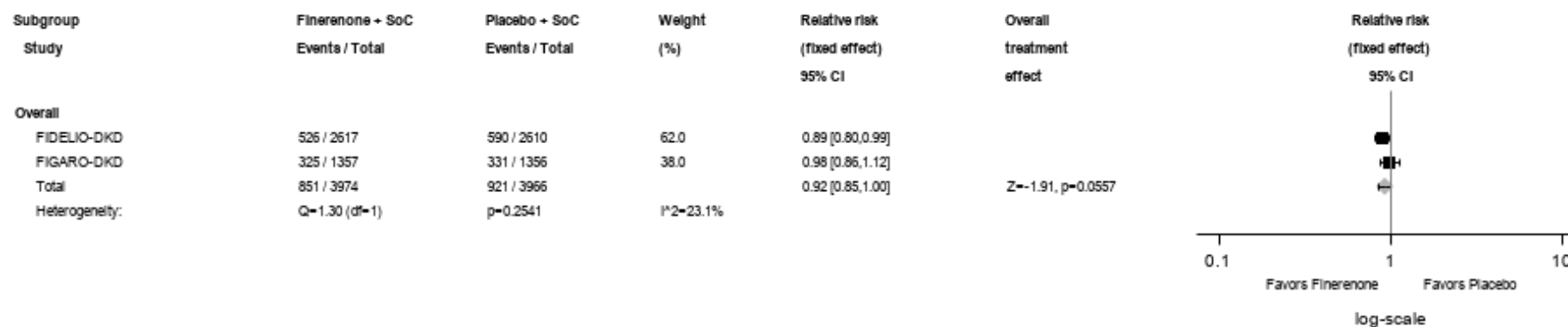


Abbildung 207: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

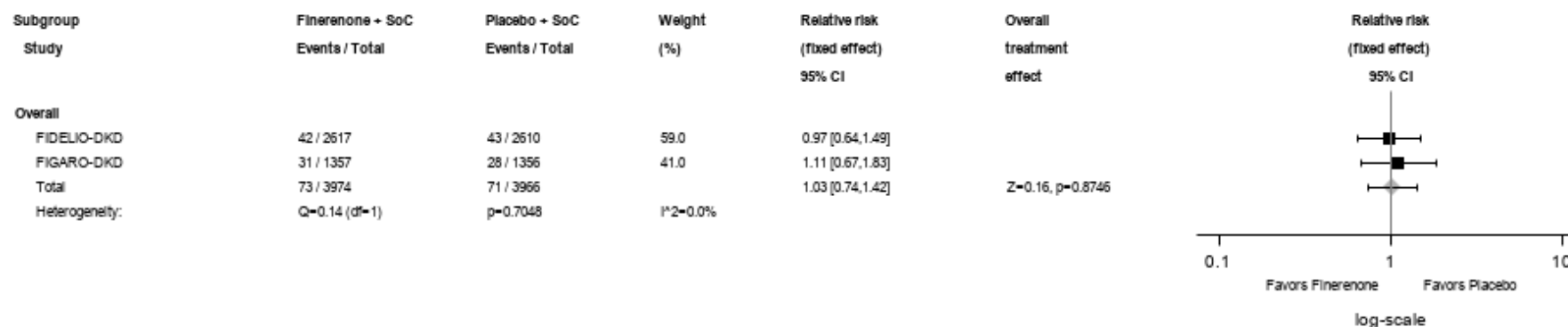


Abbildung 208: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetische Neuropathie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

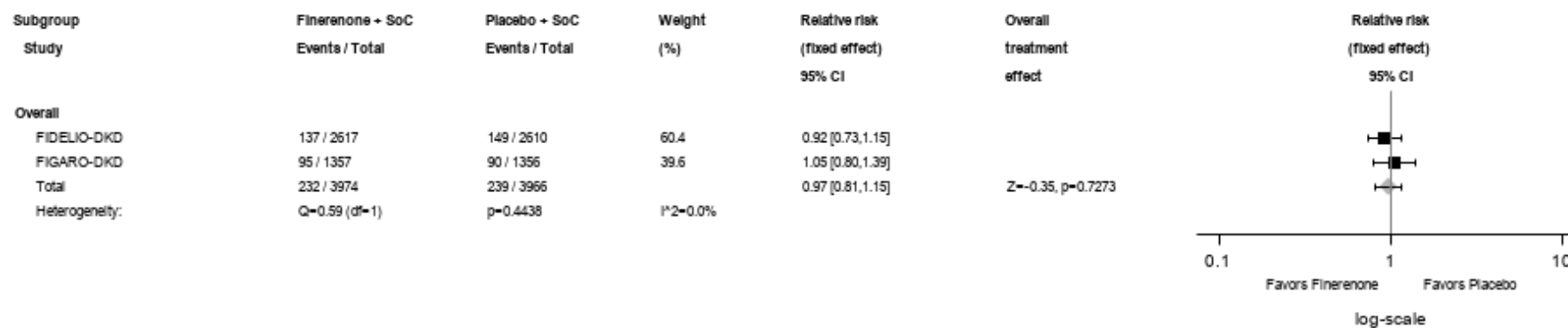


Abbildung 209: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schwindelgefühl aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

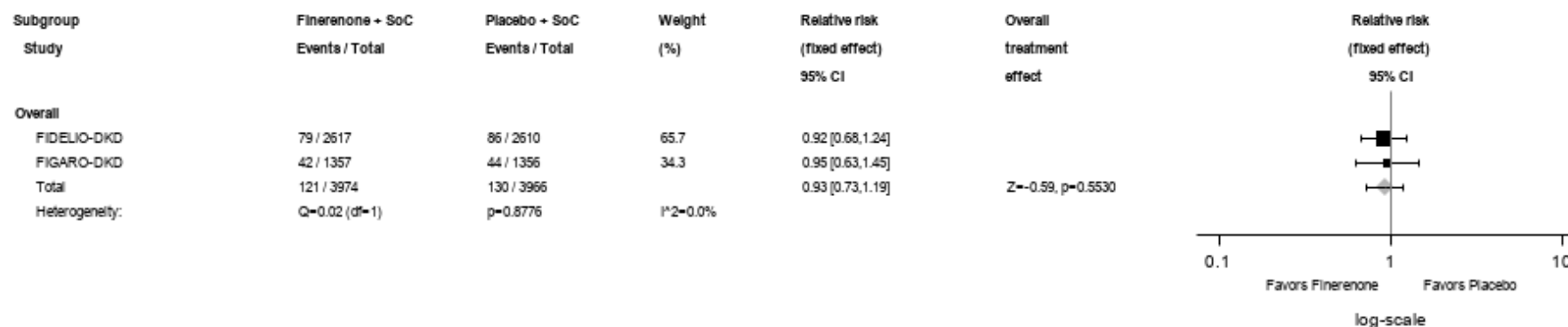


Abbildung 210: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kopfschmerzen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

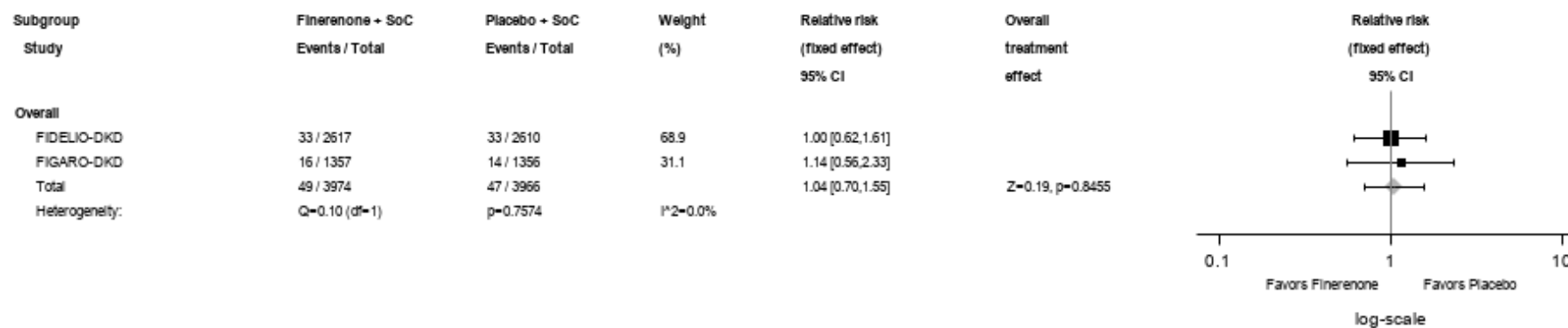


Abbildung 211: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypoästhesie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

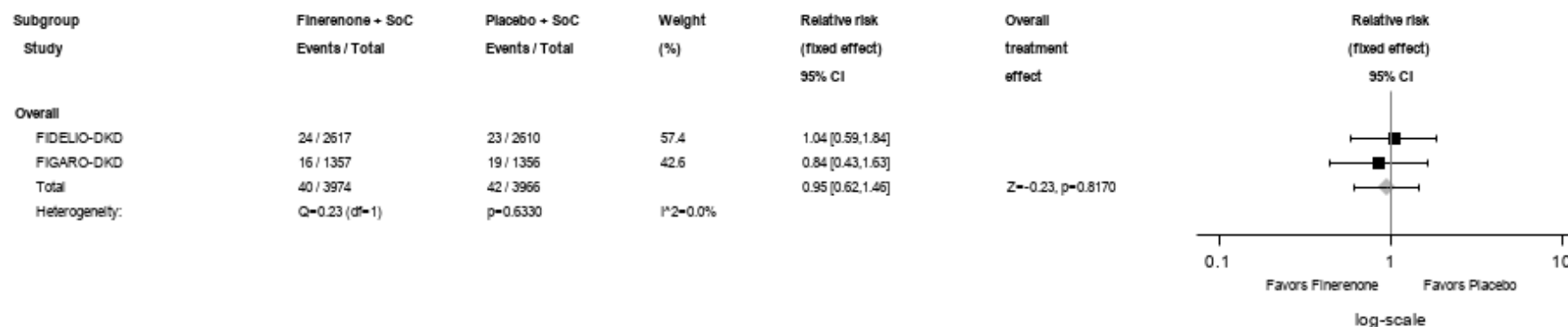


Abbildung 212: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ischialgie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

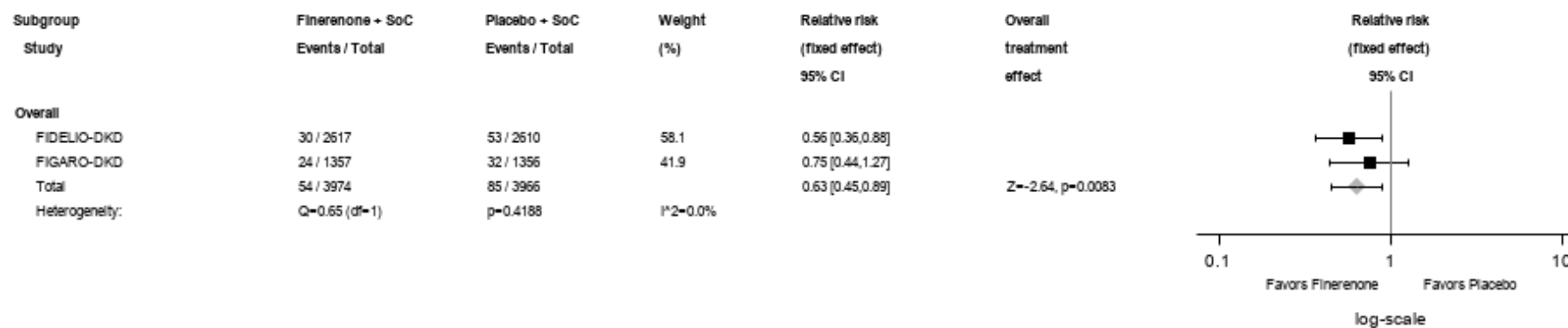


Abbildung 213: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Synkope aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

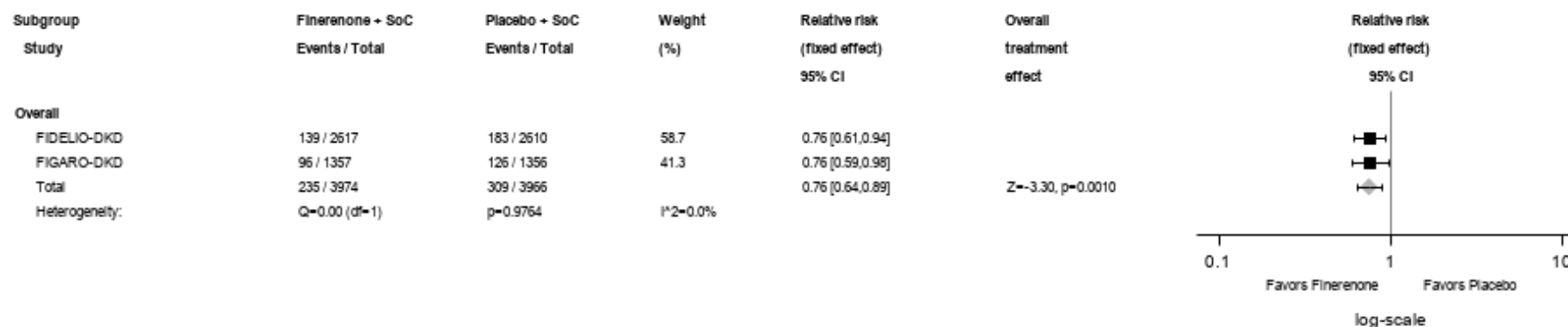


Abbildung 214: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

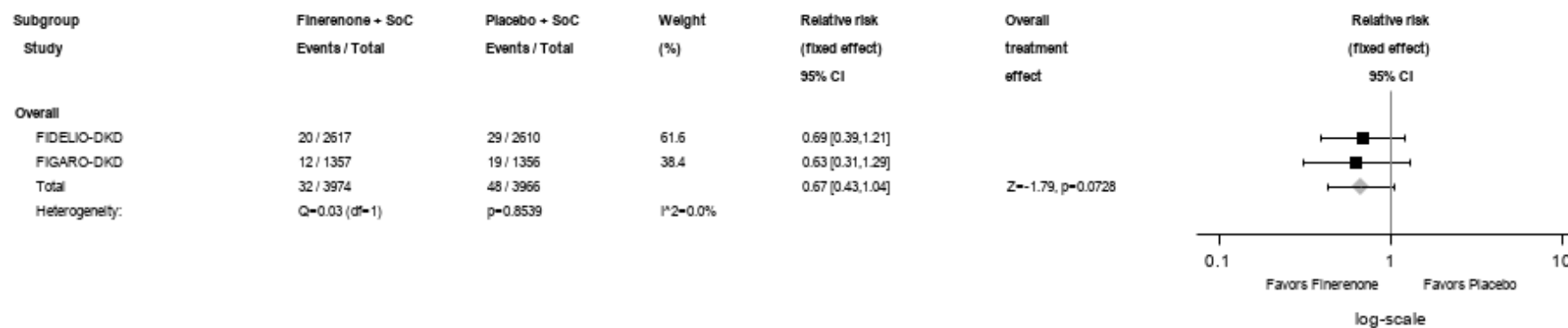


Abbildung 215: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Angst aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

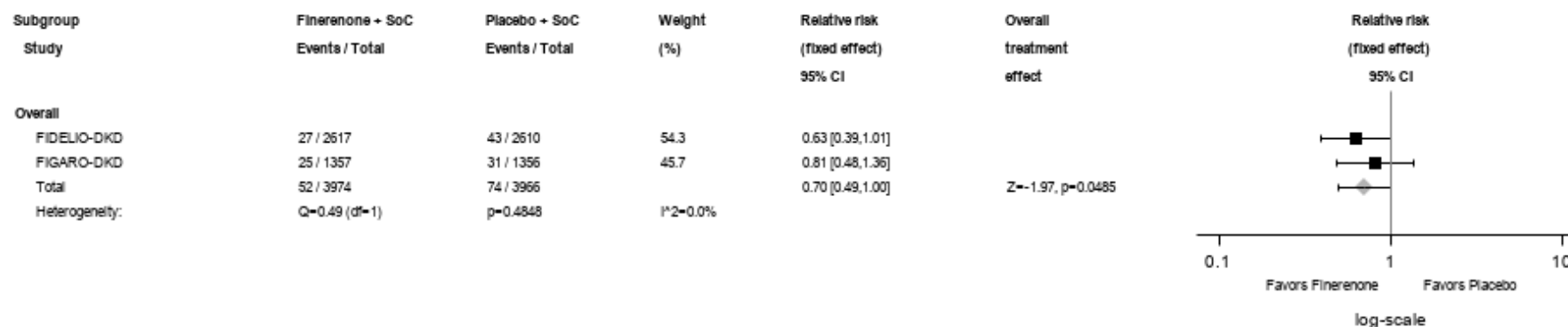


Abbildung 216: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Depression aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

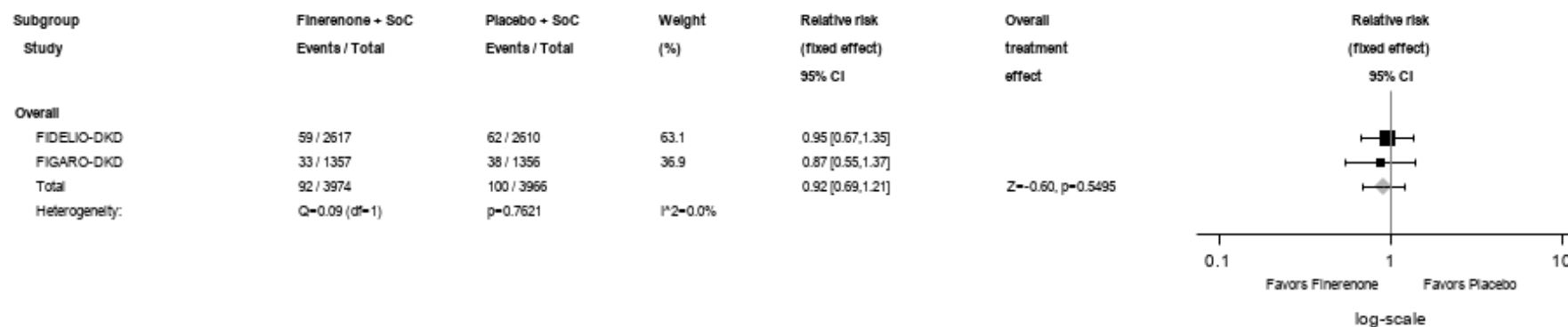


Abbildung 217: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schlaflosigkeit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

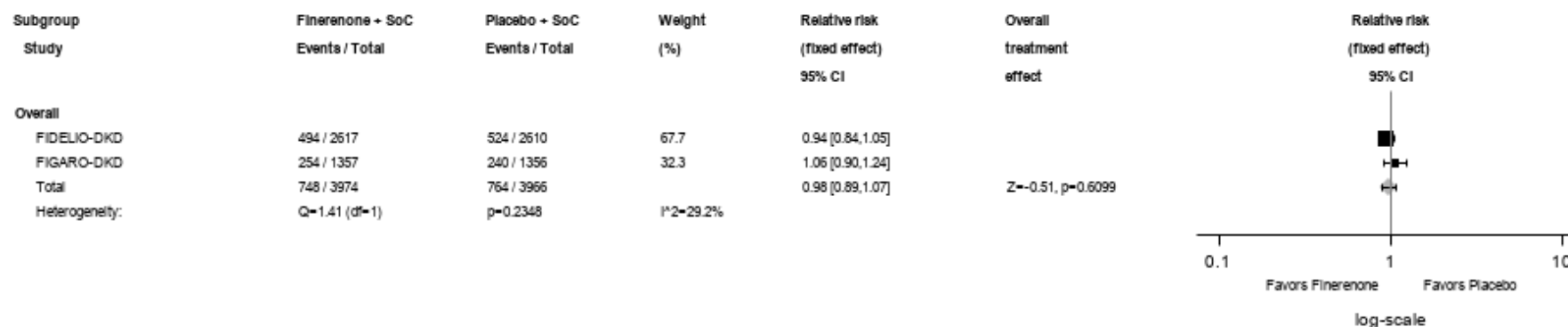


Abbildung 218: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

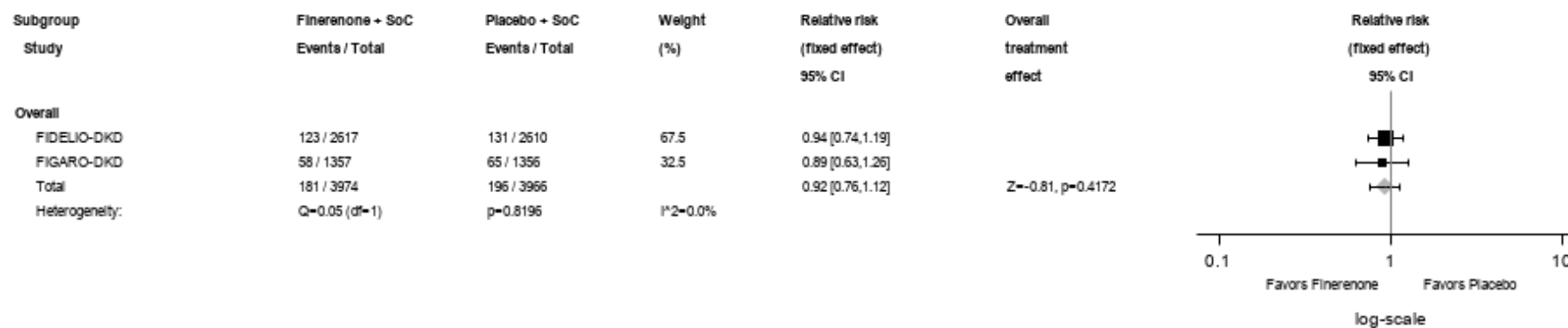


Abbildung 219: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

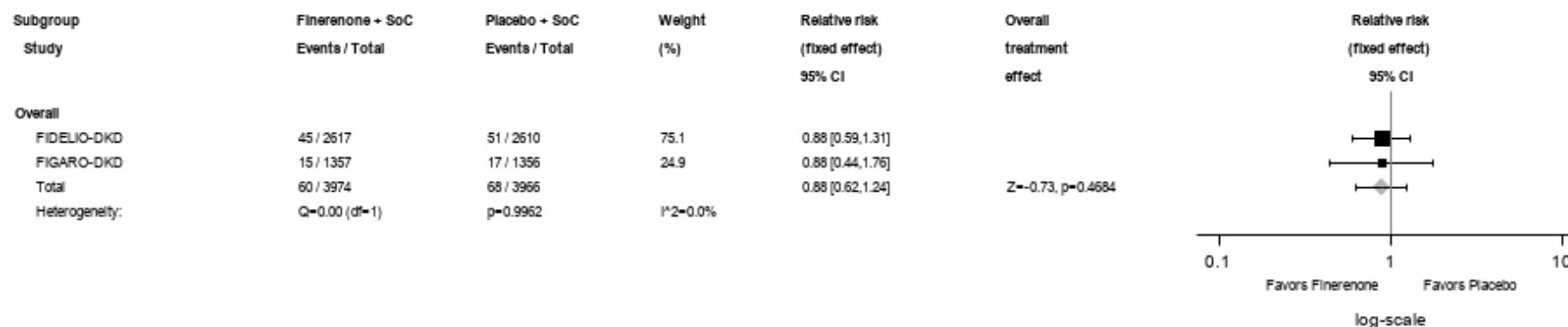


Abbildung 220: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Chronische Nierenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

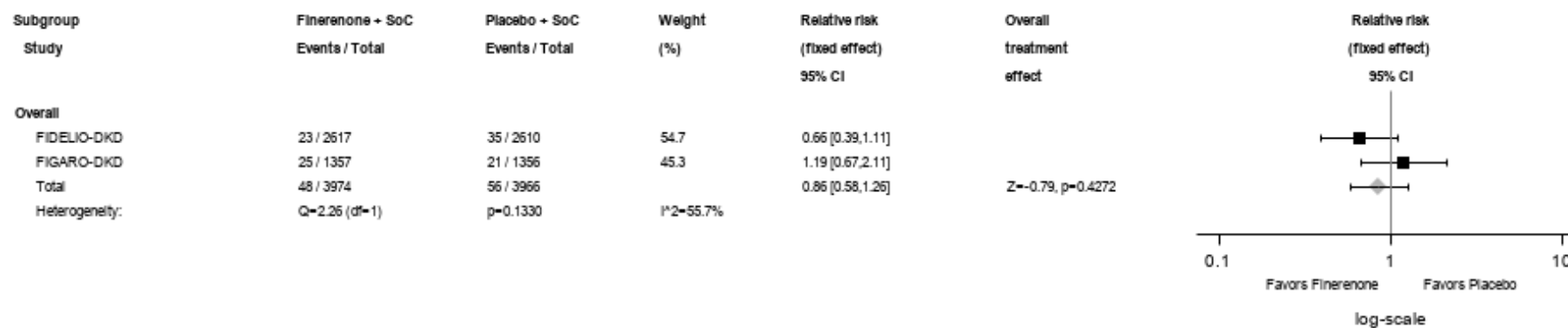


Abbildung 221: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hämaturie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

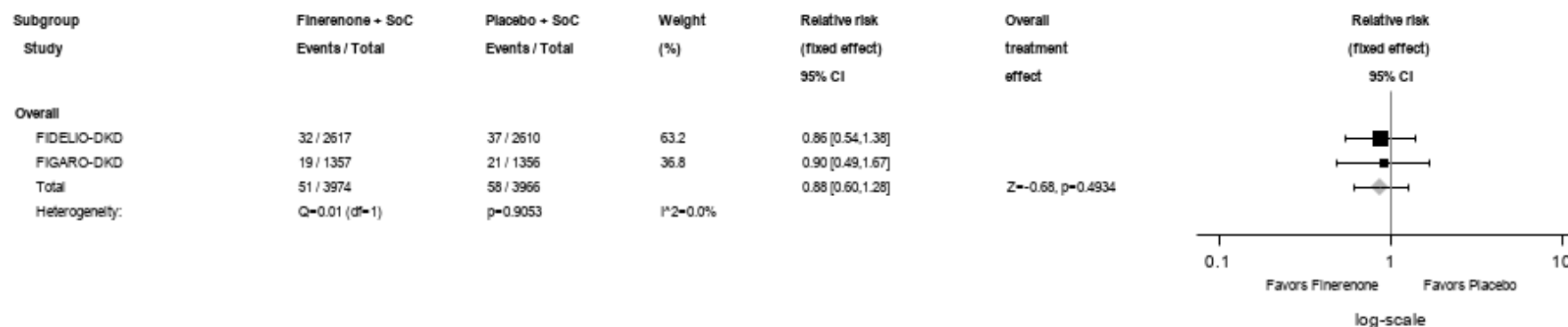


Abbildung 222: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nephrolithiasis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

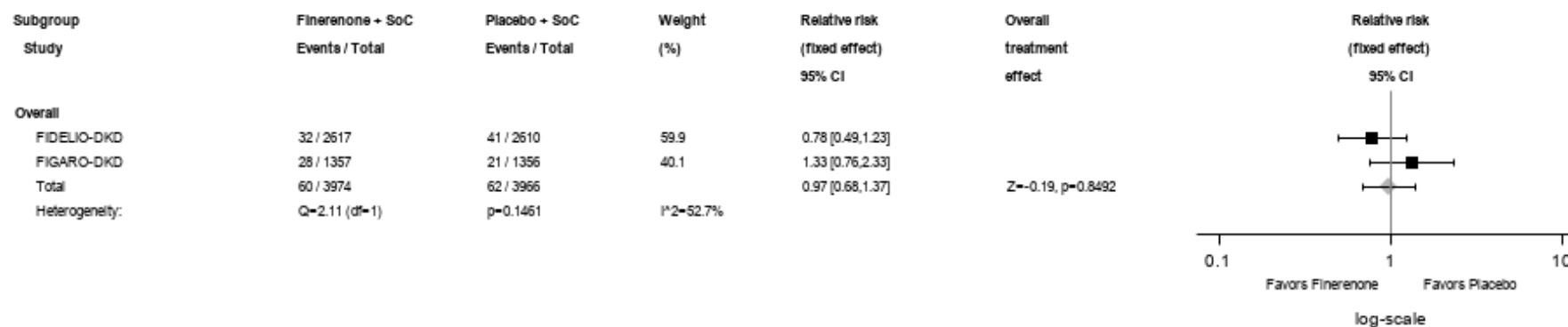


Abbildung 223: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nierenzyste aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

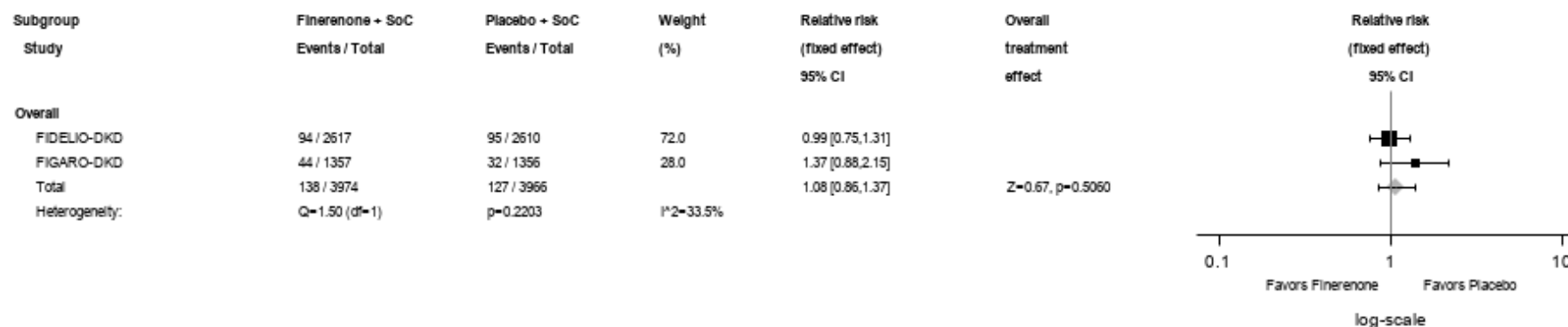


Abbildung 224: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

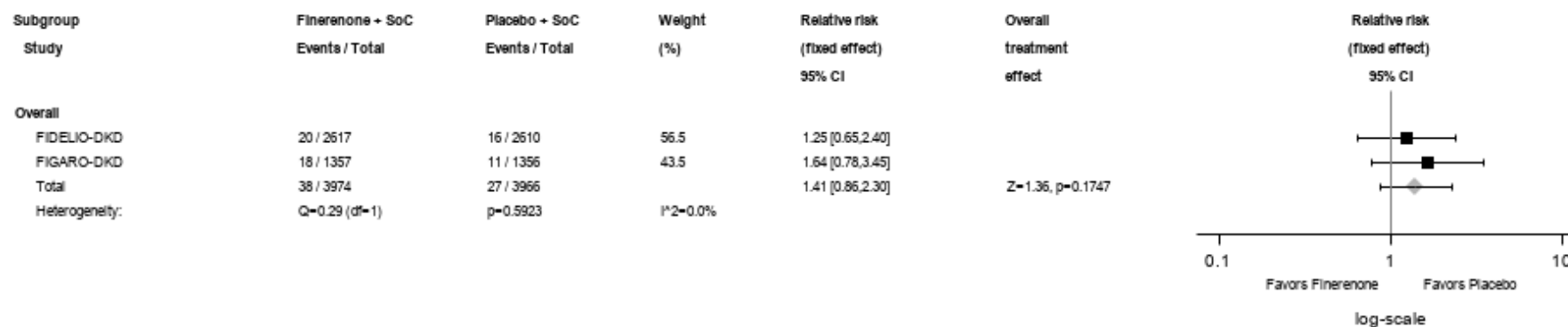


Abbildung 225: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Harninkontinenz aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

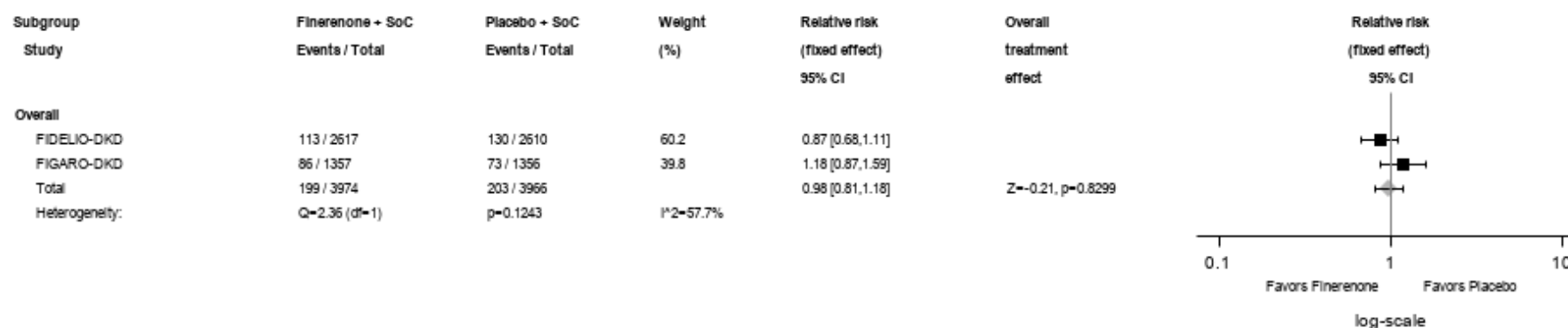


Abbildung 226: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

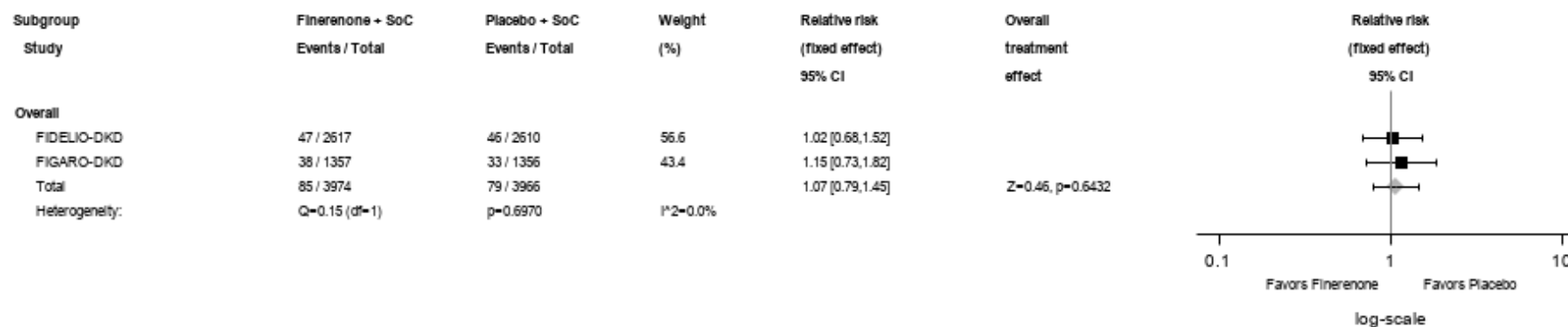


Abbildung 227: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Gutartige Prostatahyperplasie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

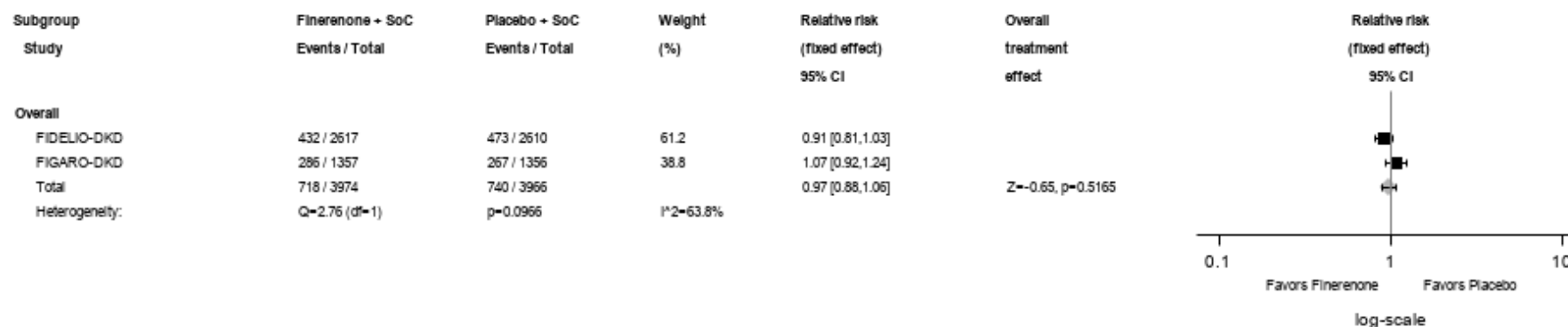


Abbildung 228: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

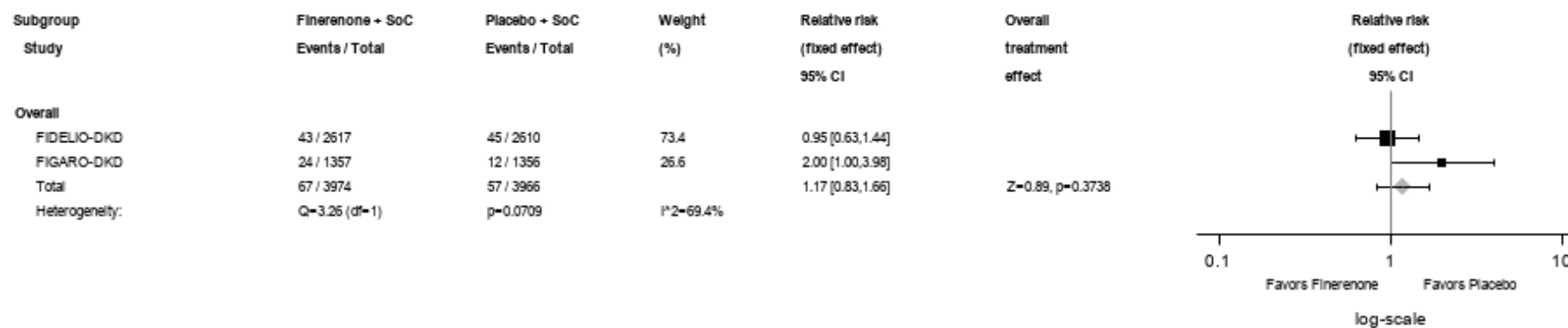


Abbildung 229: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

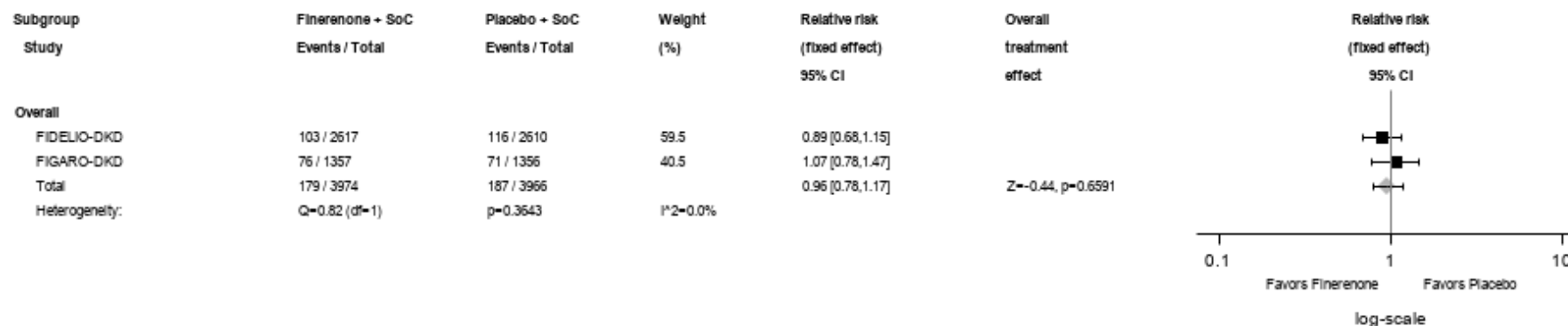


Abbildung 230: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Husten aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

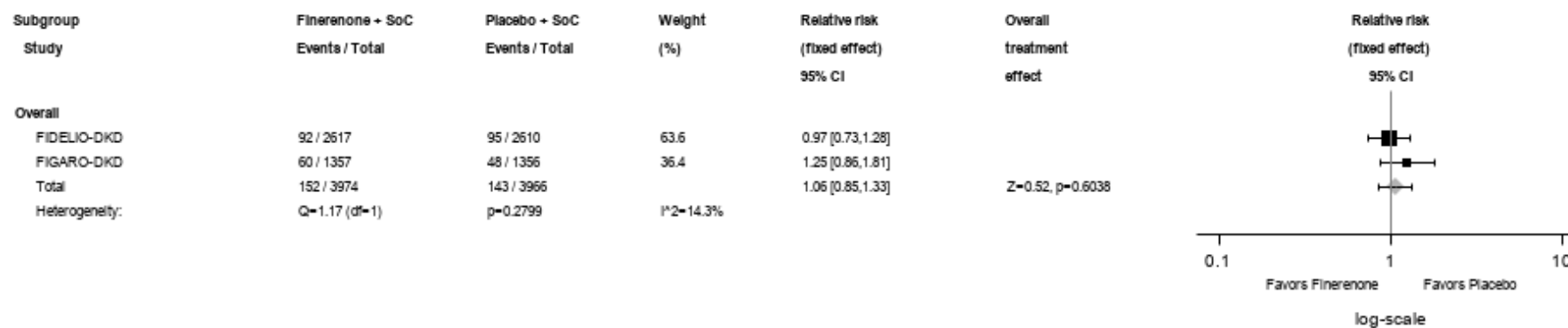


Abbildung 231: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Dyspnoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

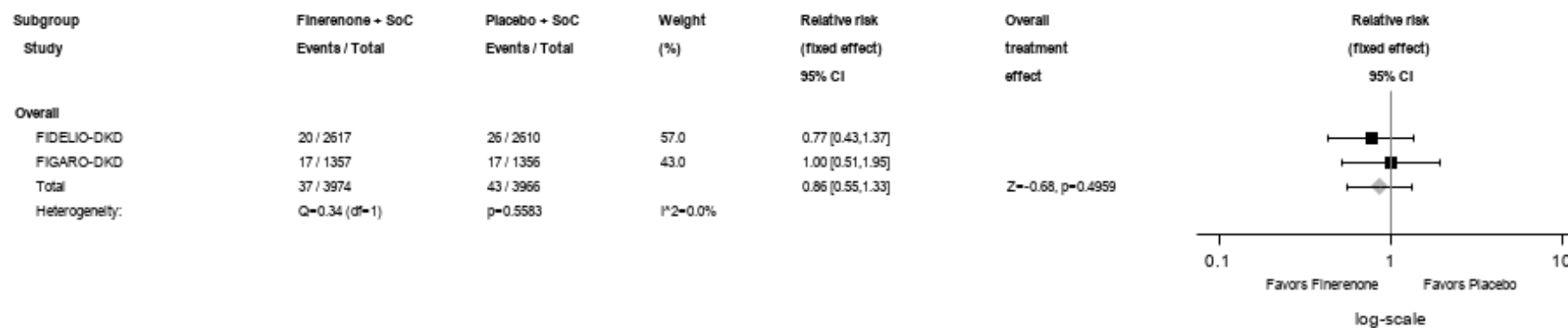


Abbildung 232: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Belastungsdyspnoe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

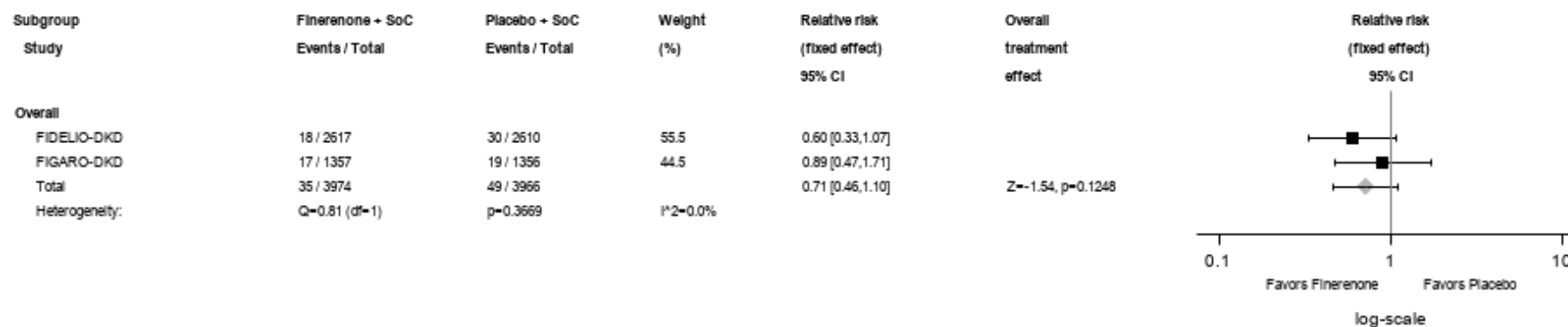


Abbildung 233: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Schlafapnoe-Syndrom aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

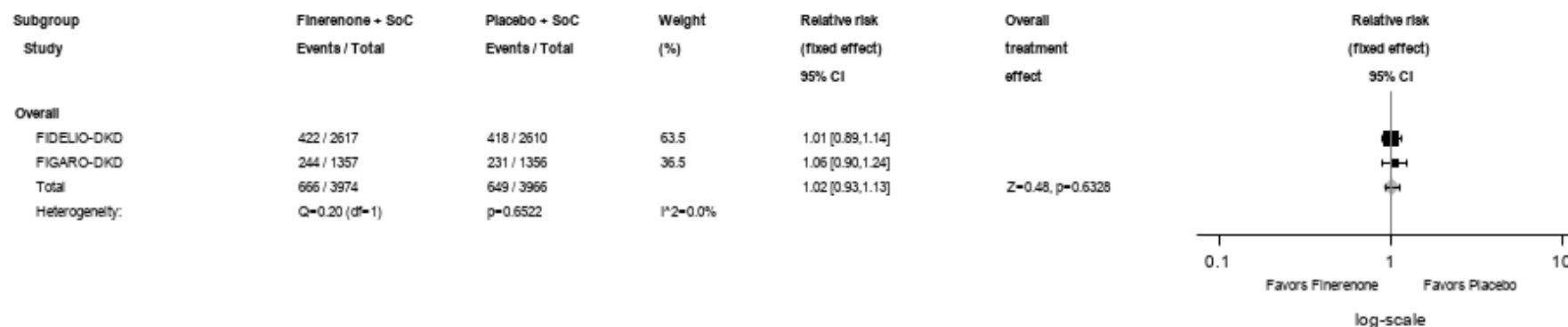


Abbildung 234: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

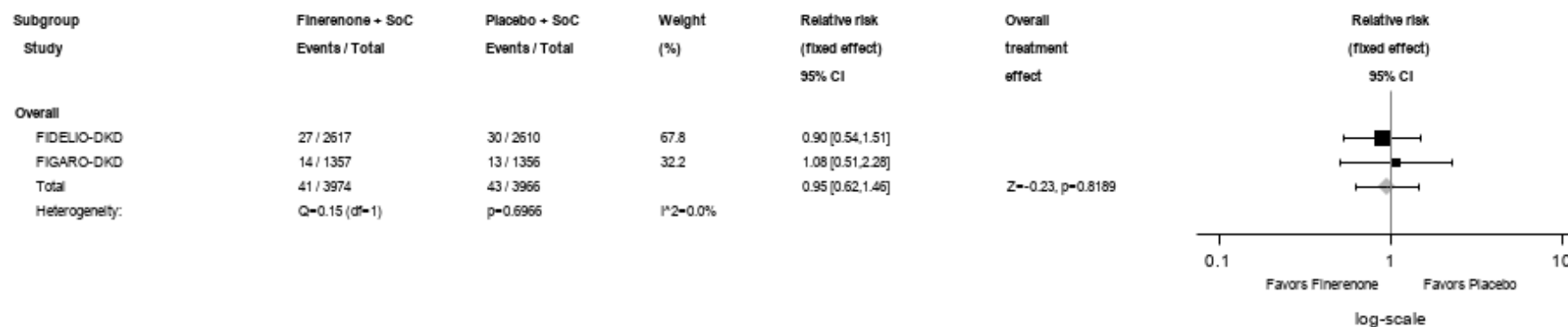


Abbildung 235: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetischer Fuß aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

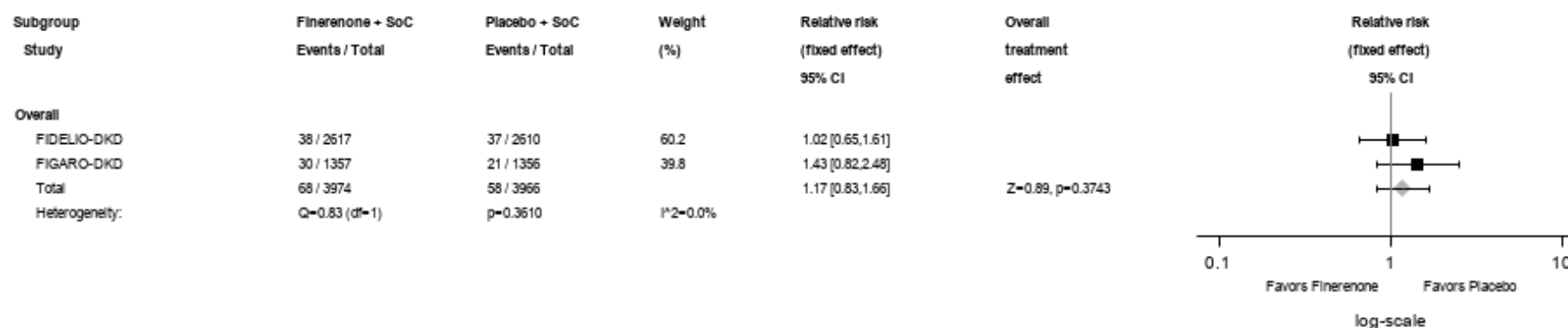


Abbildung 236: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ekzem aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

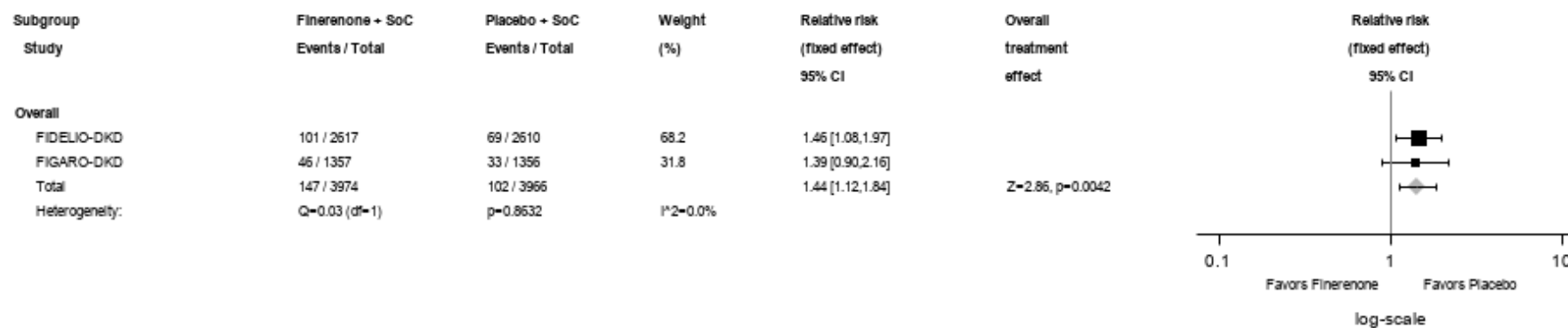


Abbildung 237: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Pruritus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

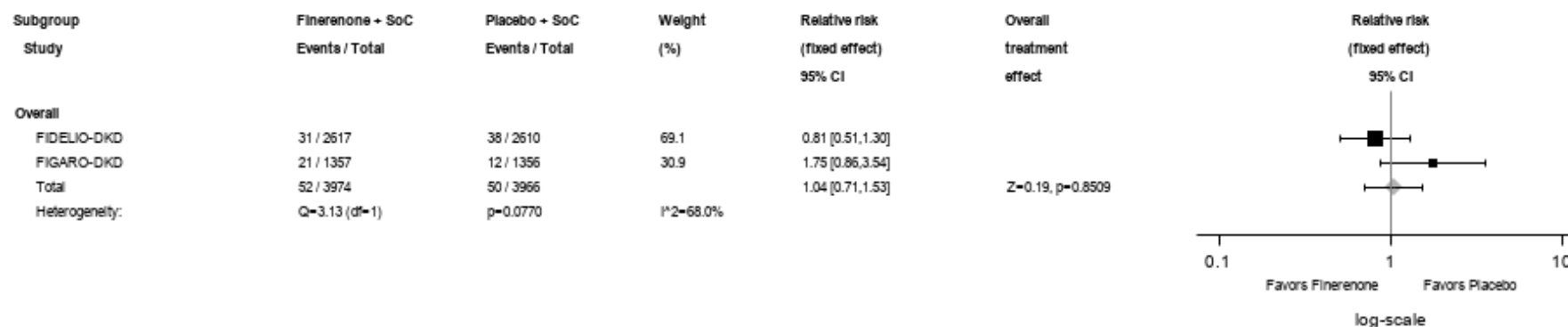


Abbildung 238: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ausschlag aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

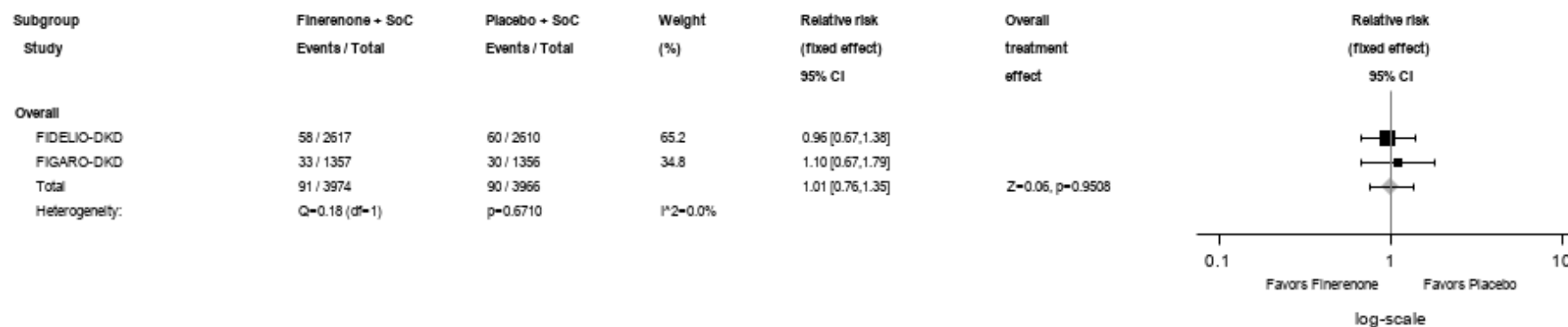


Abbildung 239: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hautulkus aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

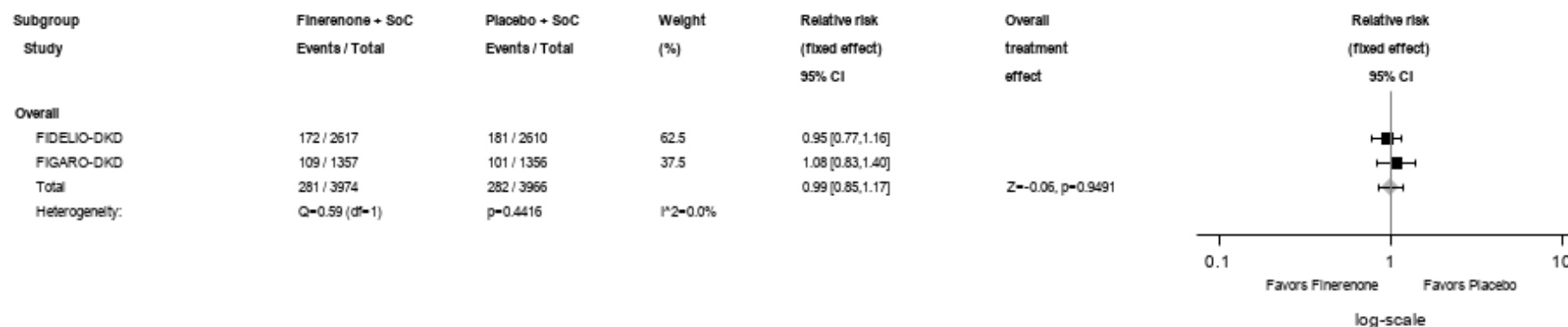


Abbildung 240: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

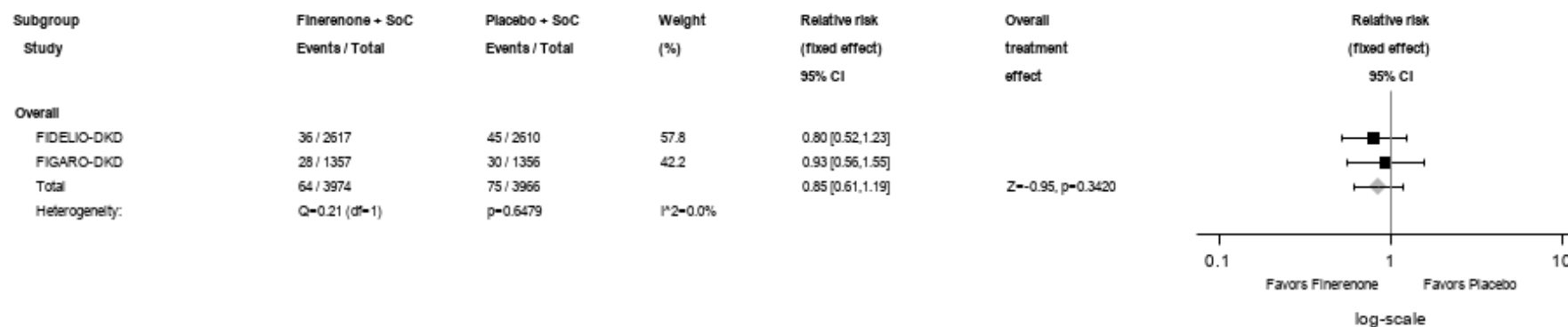


Abbildung 241: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Katarakt-Operation aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

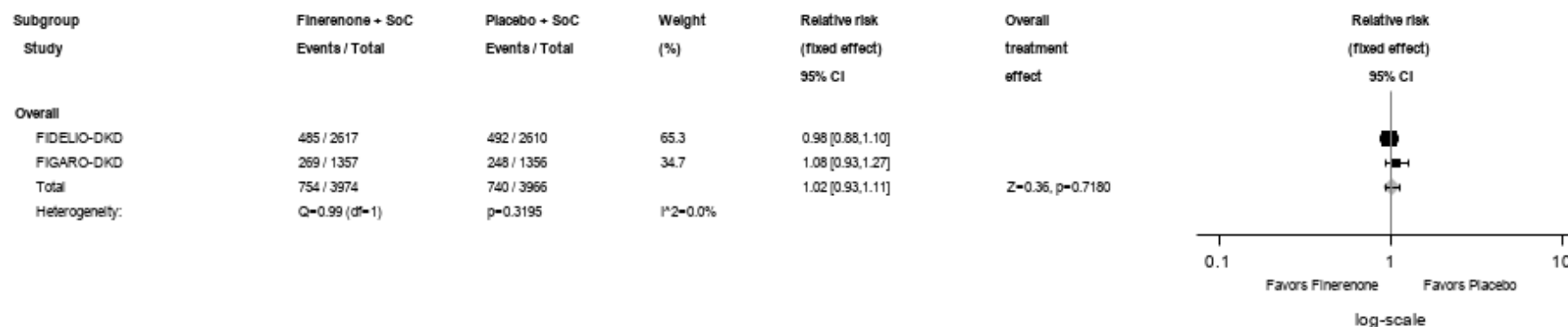


Abbildung 242: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

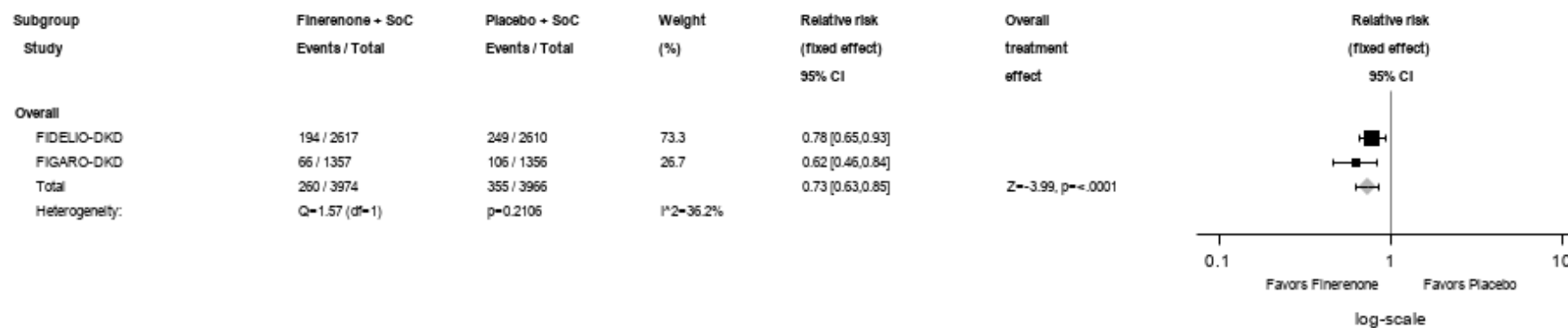


Abbildung 243: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypertonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

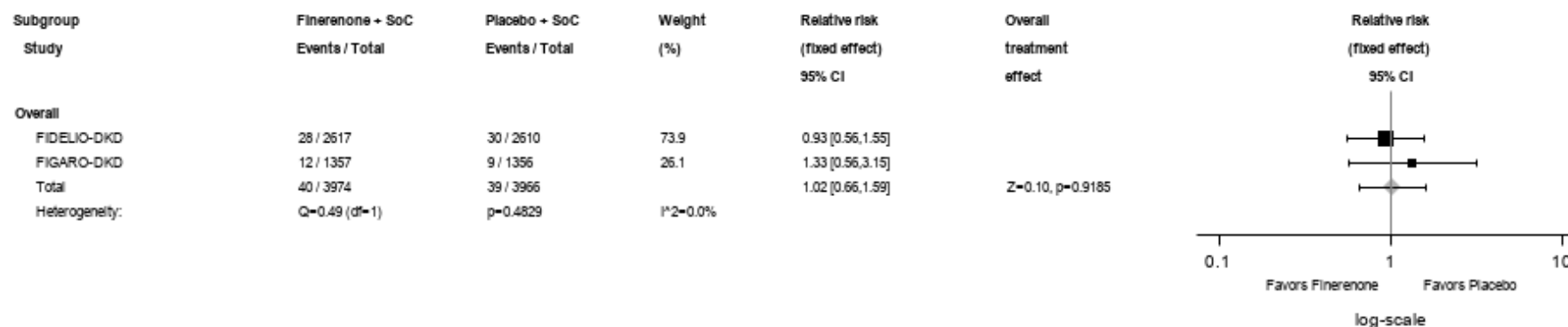


Abbildung 244: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypertensive Krise aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

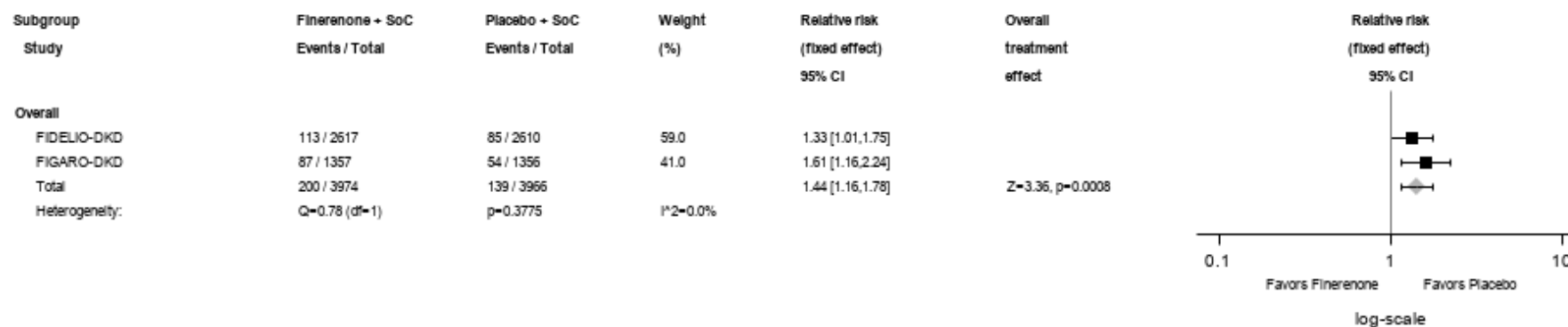


Abbildung 245: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypotonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

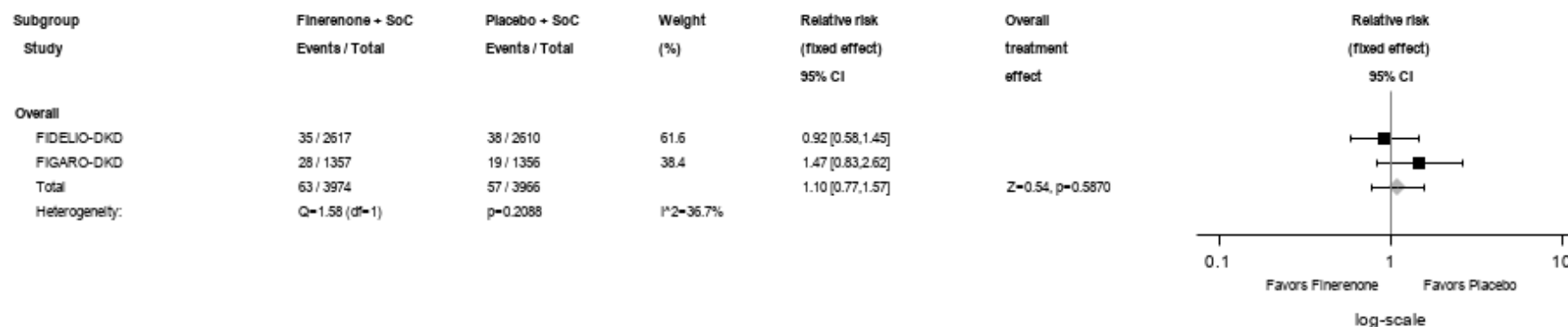


Abbildung 246: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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)**

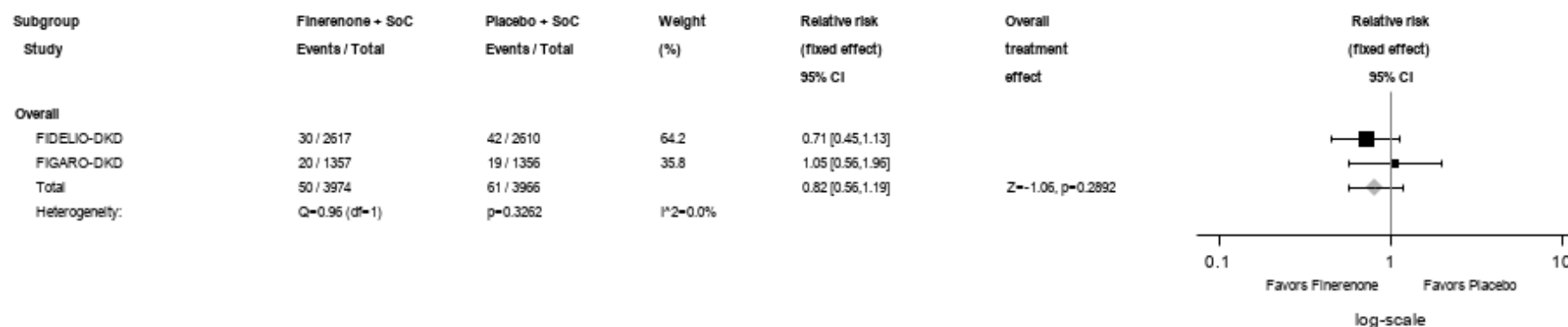


Abbildung 247: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

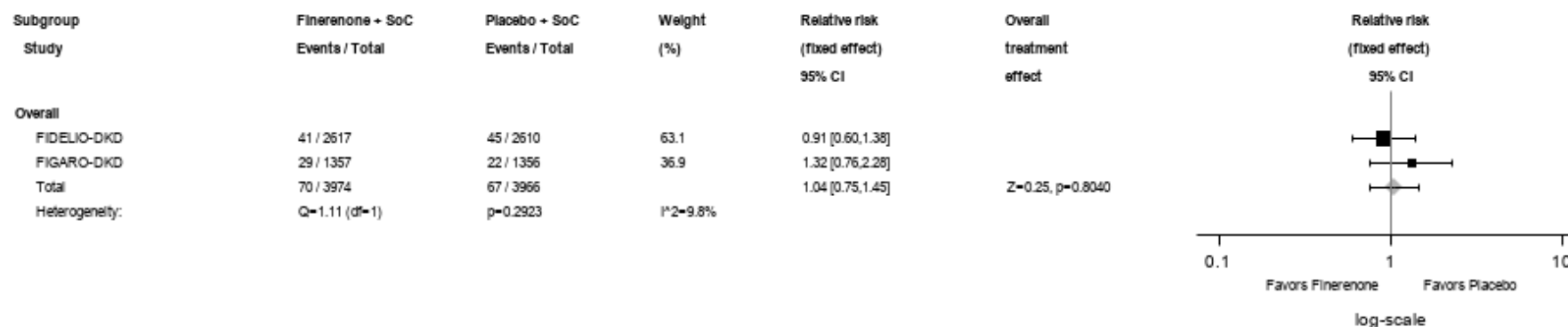


Abbildung 248: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

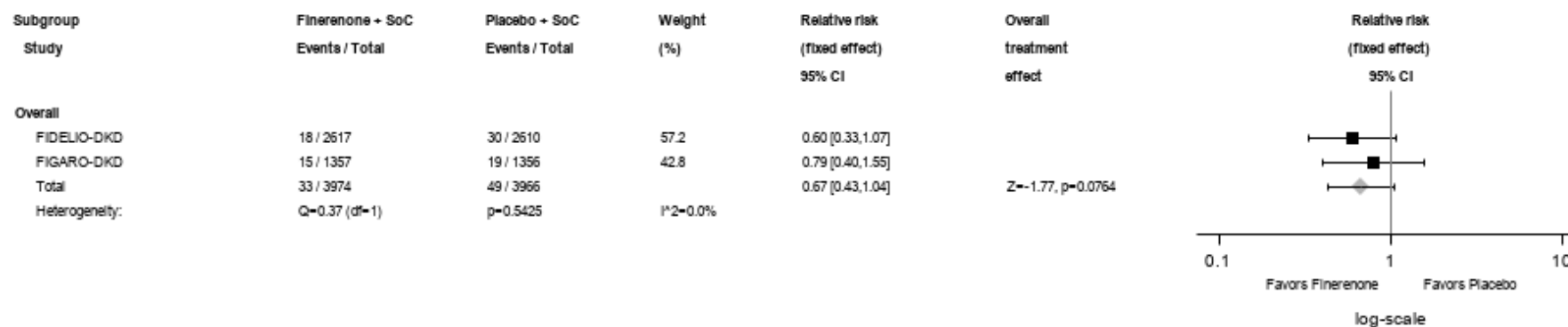


Abbildung 249: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

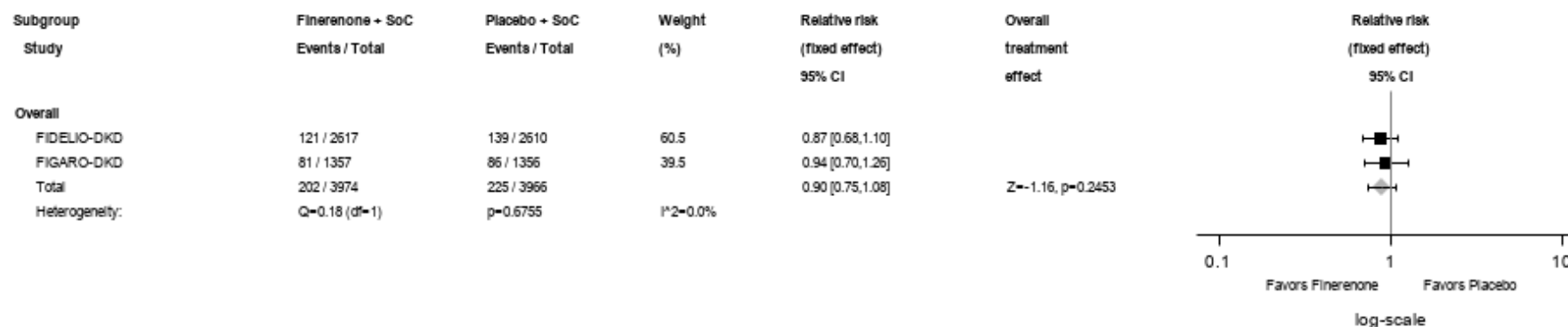


Abbildung 250: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

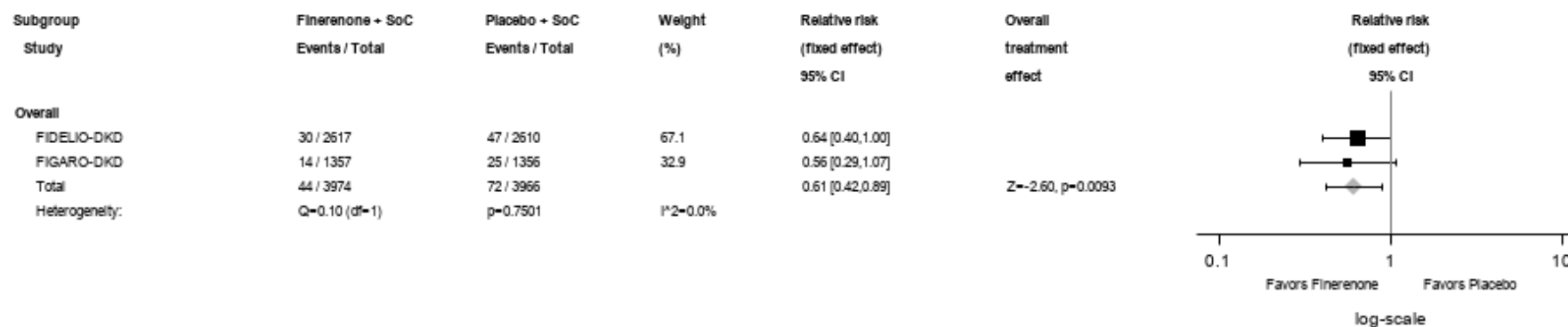


Abbildung 251: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

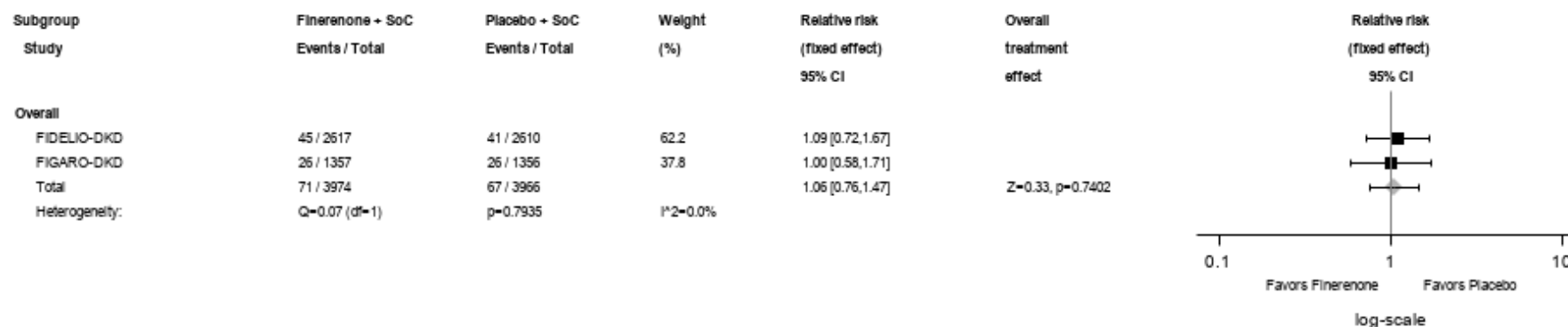


Abbildung 252: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

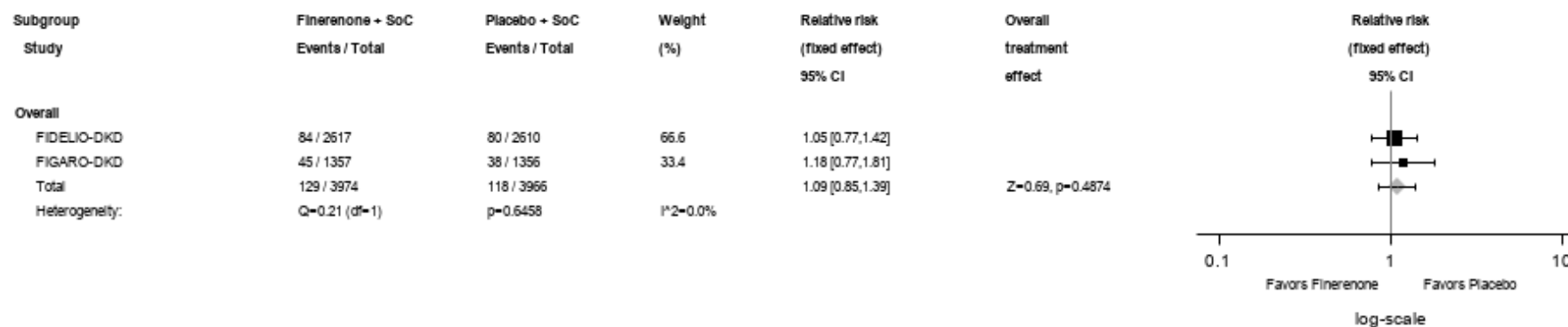


Abbildung 253: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

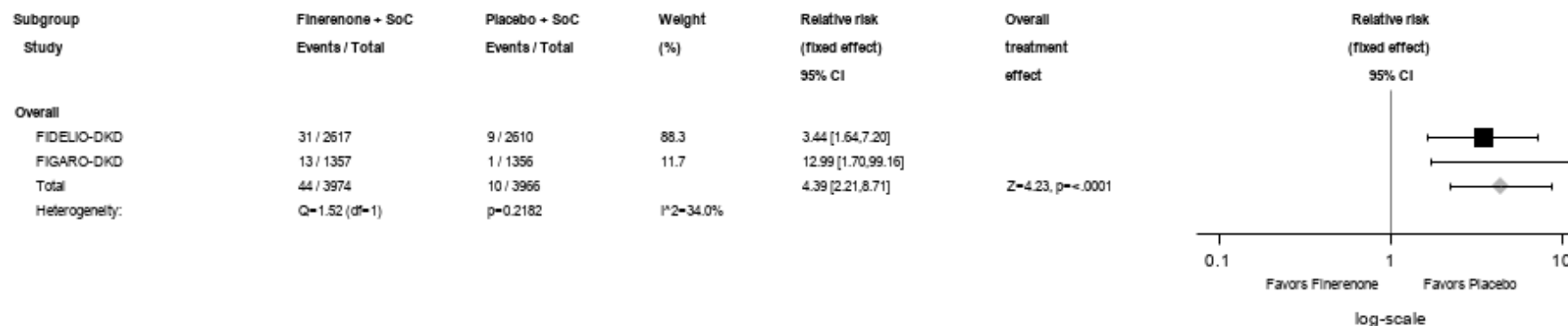


Abbildung 254: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

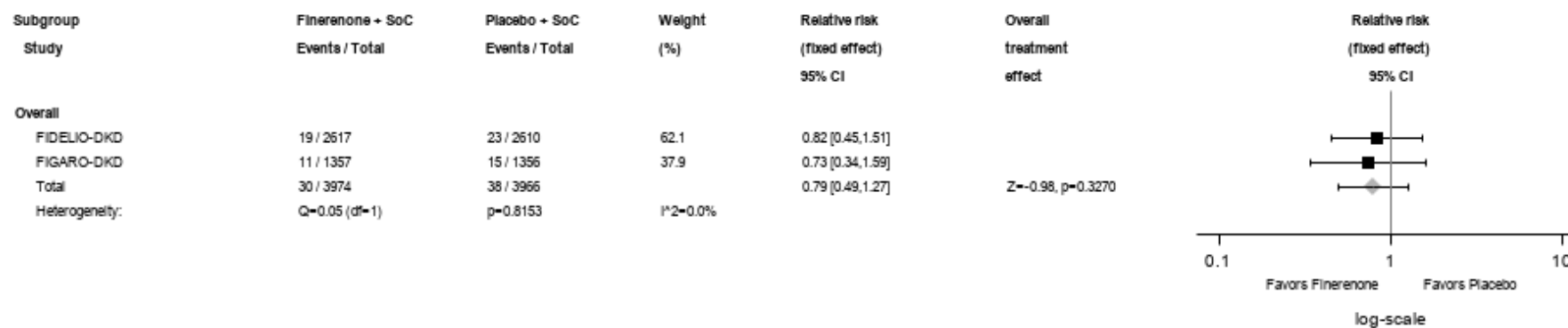


Abbildung 255: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

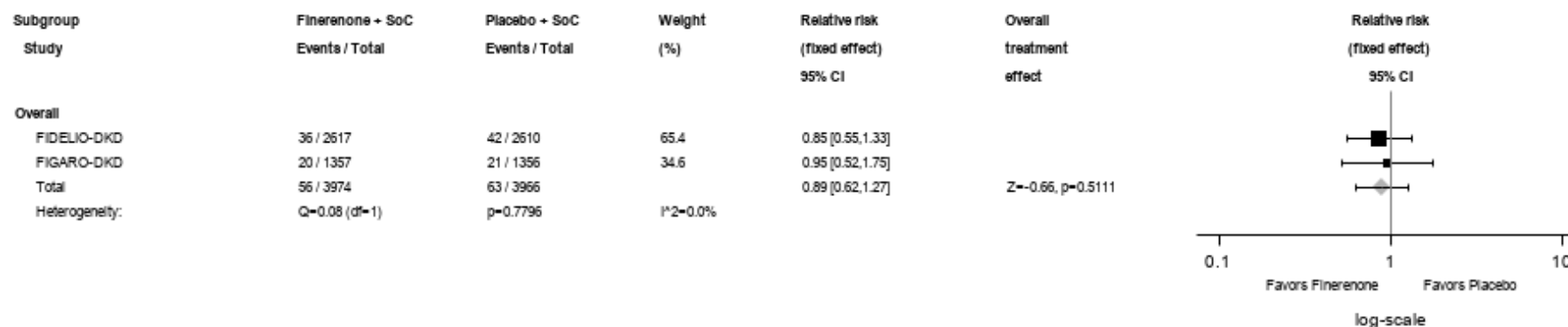


Abbildung 256: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

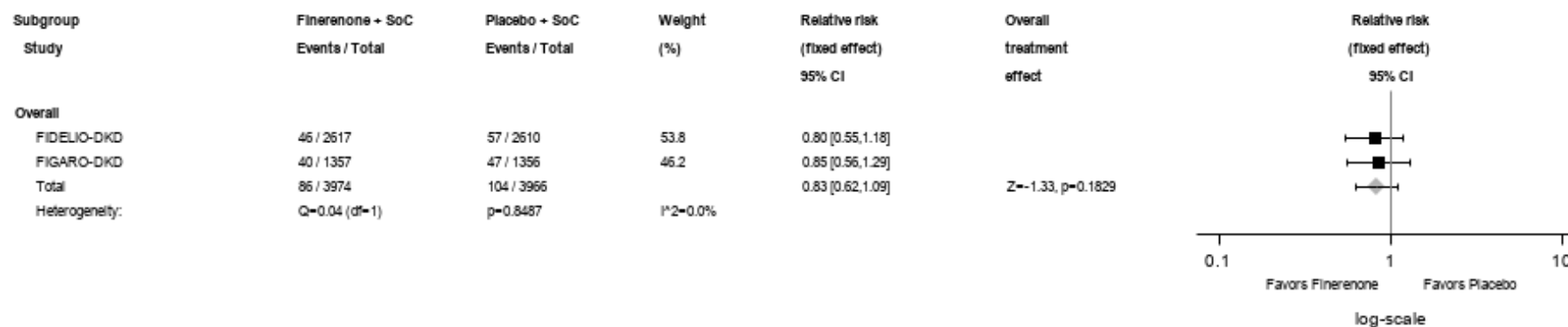


Abbildung 257: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

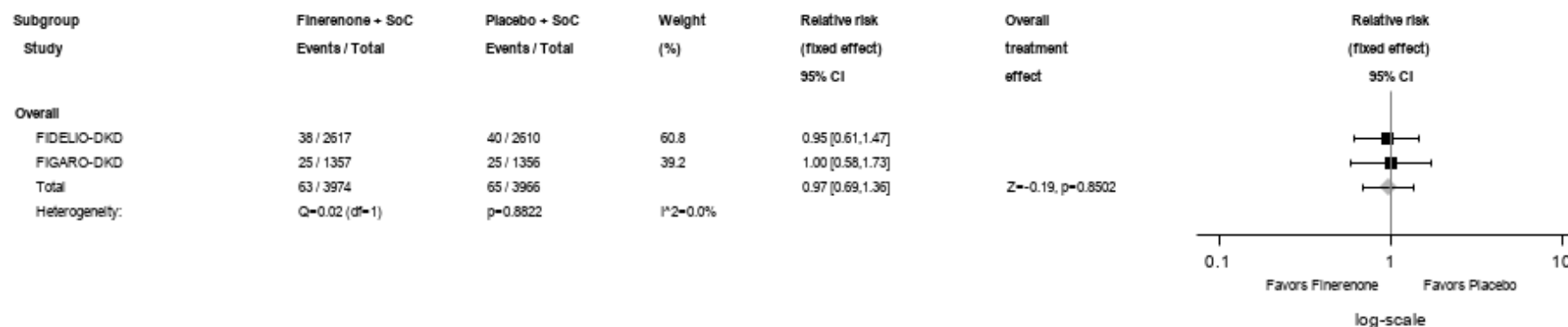


Abbildung 258: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

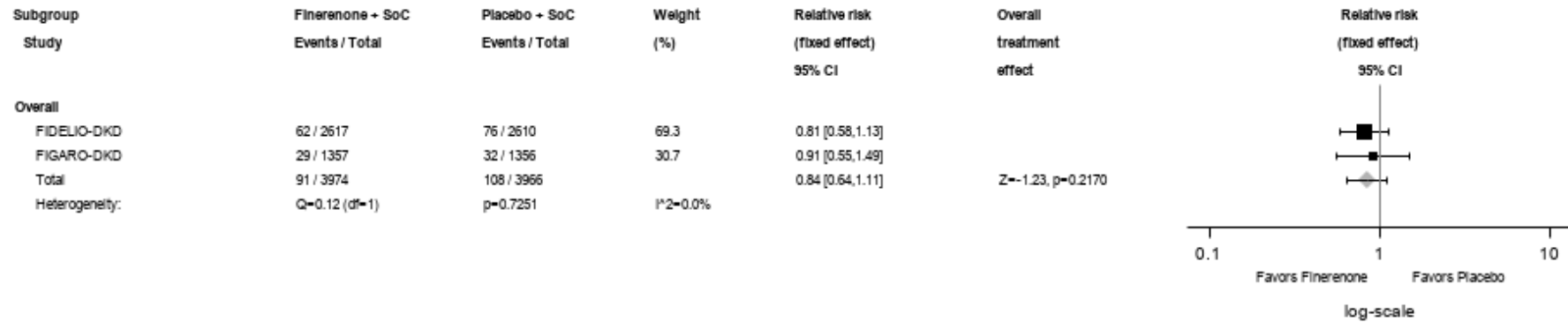


Abbildung 259: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

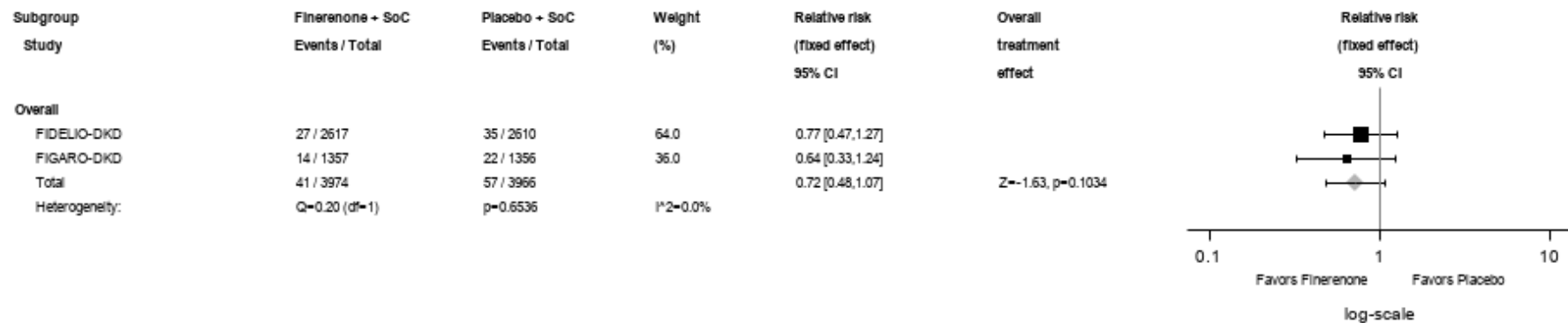


Abbildung 260: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

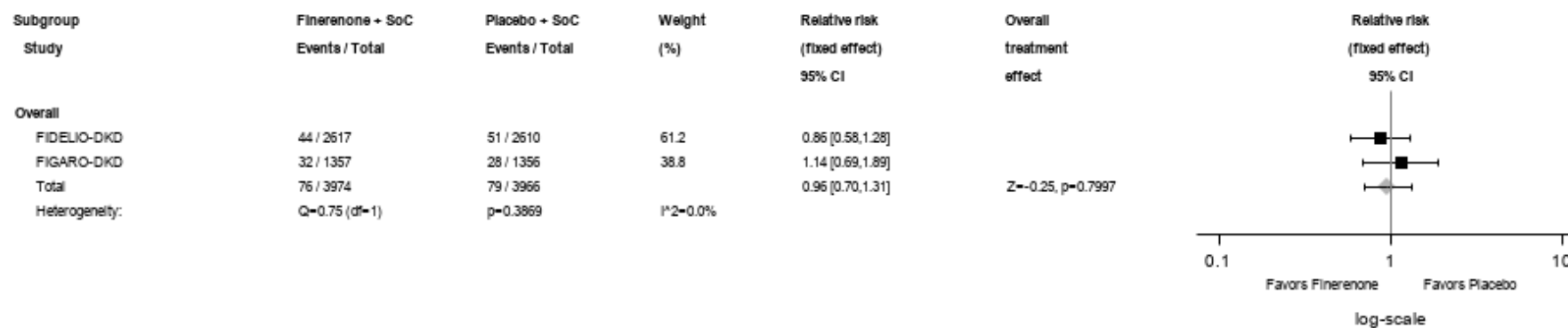


Abbildung 261: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

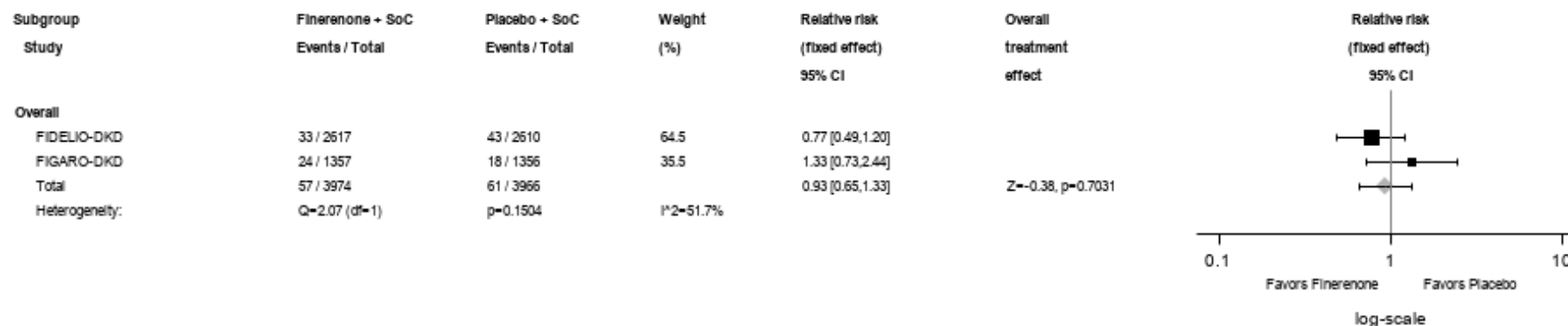


Abbildung 262: IPD-Meta-Analyse für schwere UE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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)**

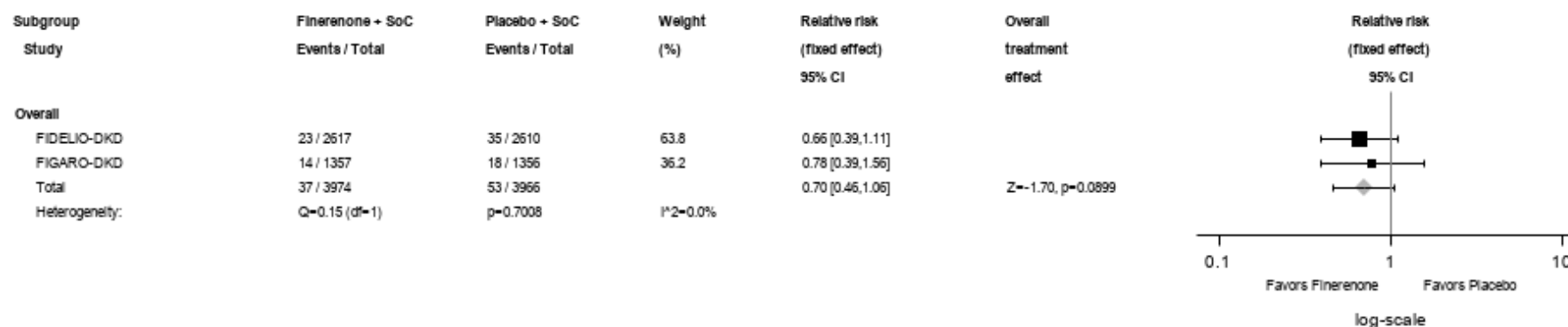


Abbildung 263: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

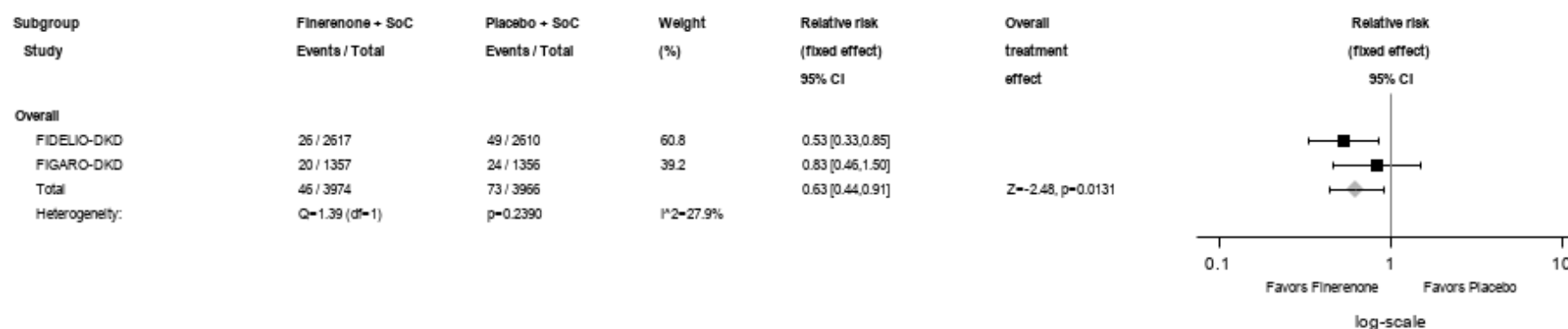


Abbildung 264: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Herzerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

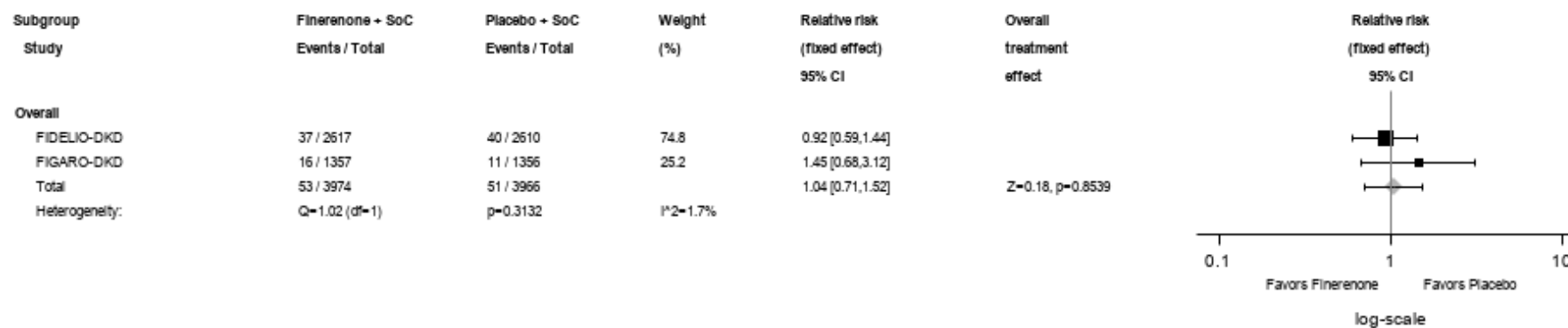


Abbildung 265: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Augenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

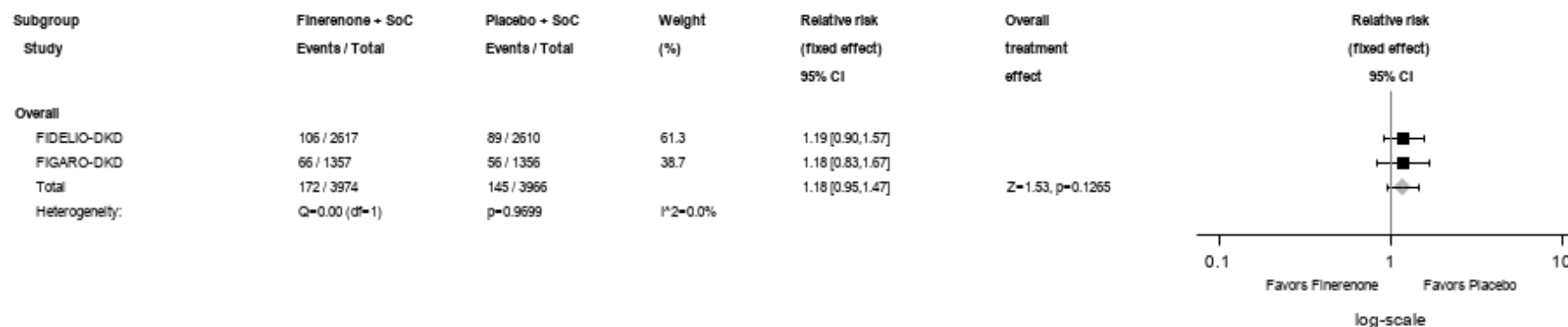


Abbildung 266: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

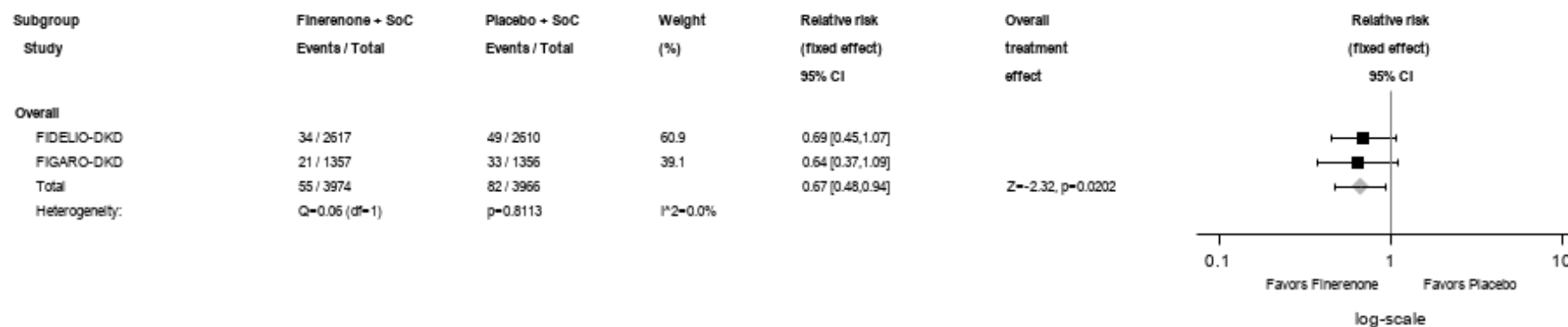


Abbildung 267: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

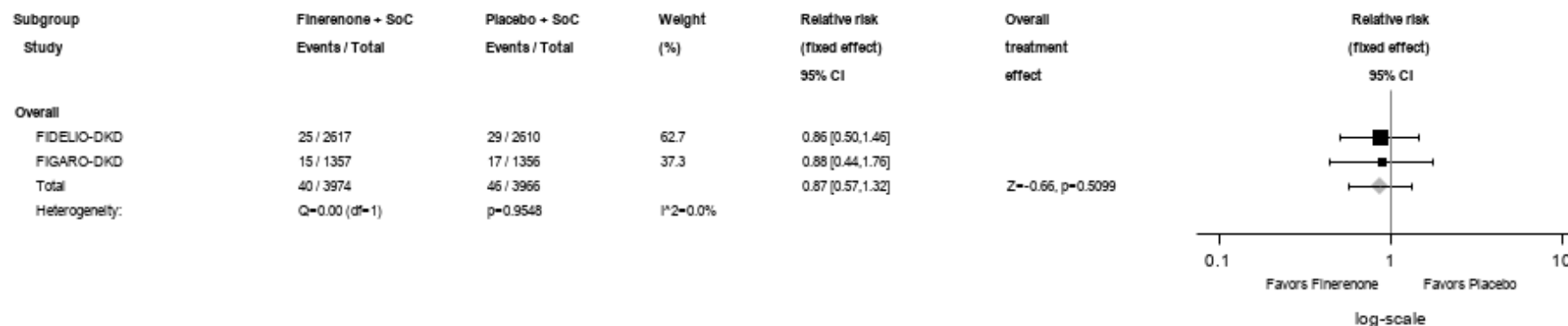


Abbildung 268: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

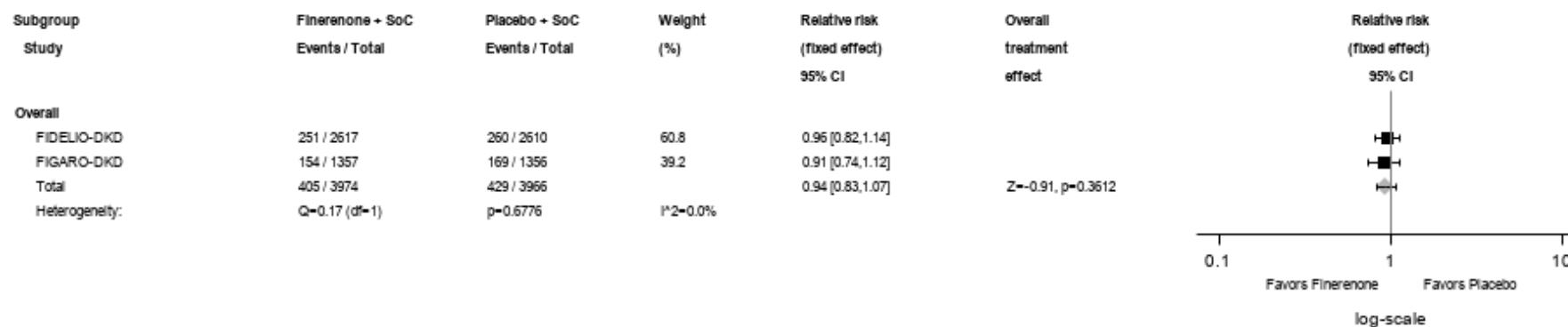


Abbildung 269: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

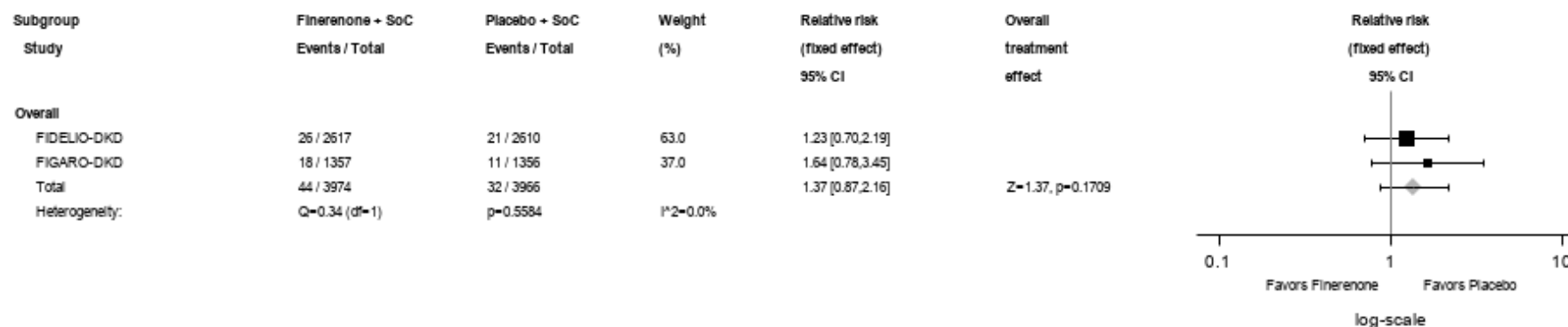


Abbildung 270: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Zellulitis aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

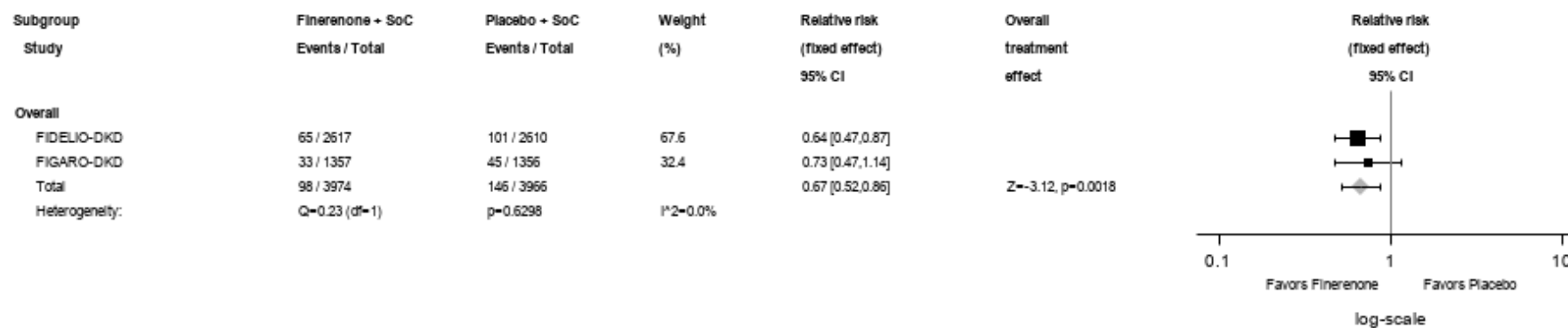


Abbildung 271: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Pneumonie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

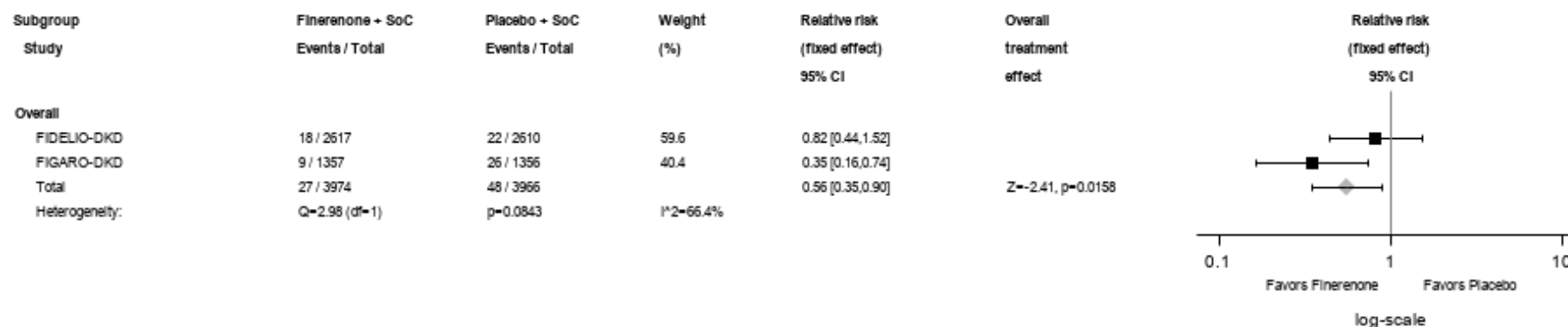


Abbildung 272: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Harnwegsinfektion aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

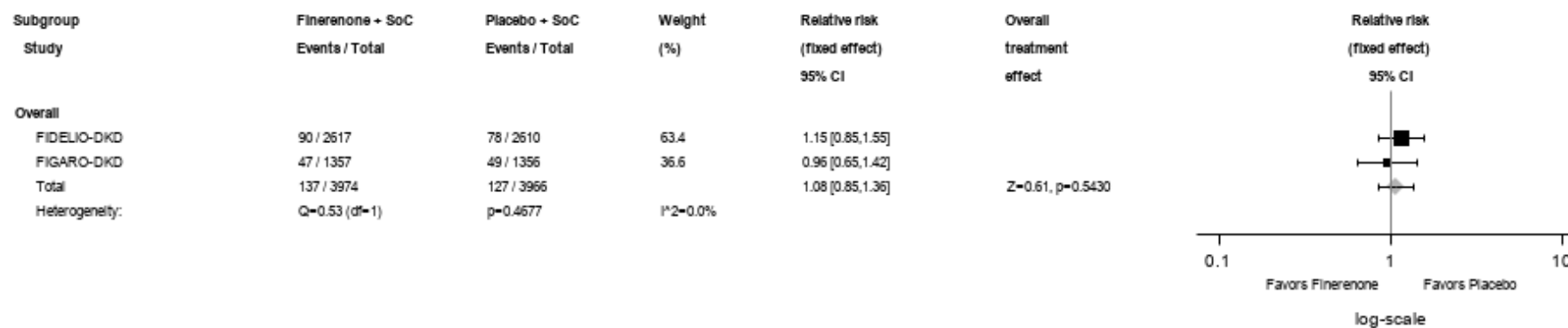


Abbildung 273: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

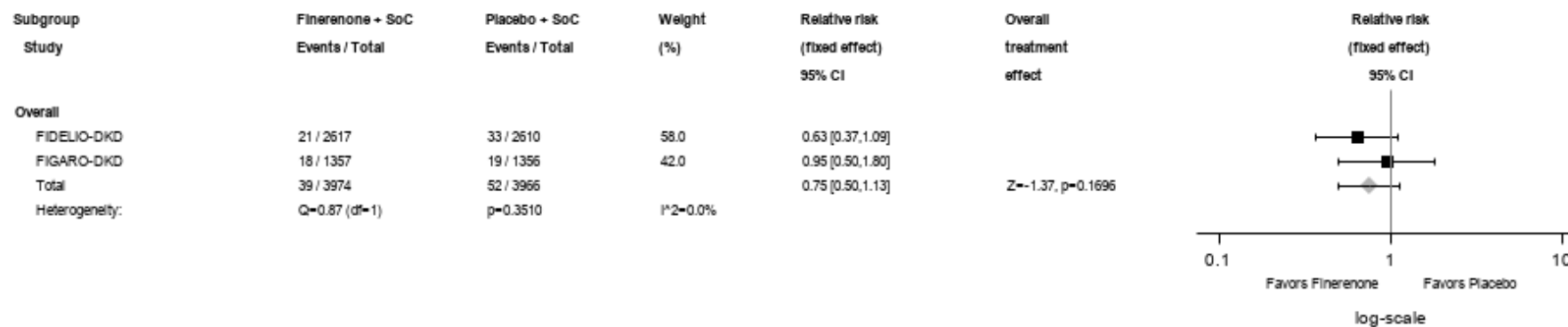


Abbildung 274: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Untersuchungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

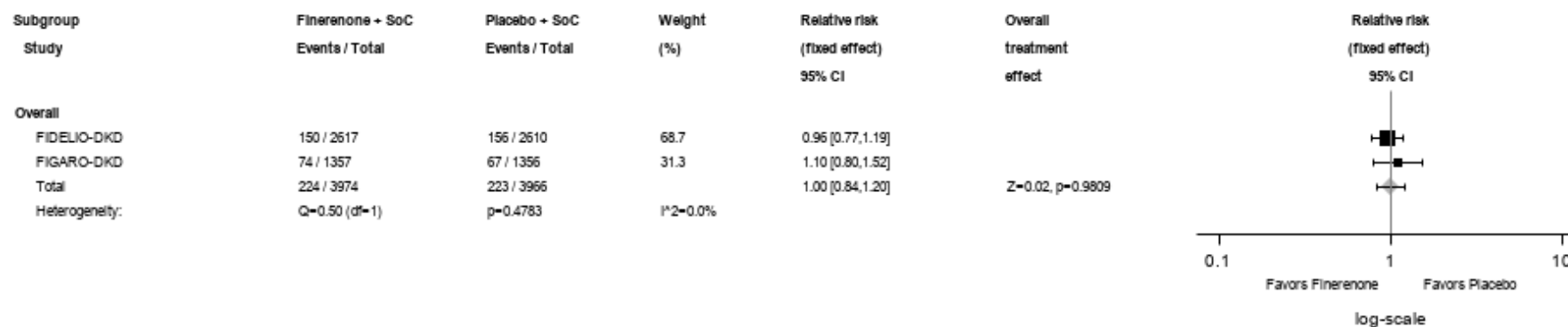


Abbildung 275: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

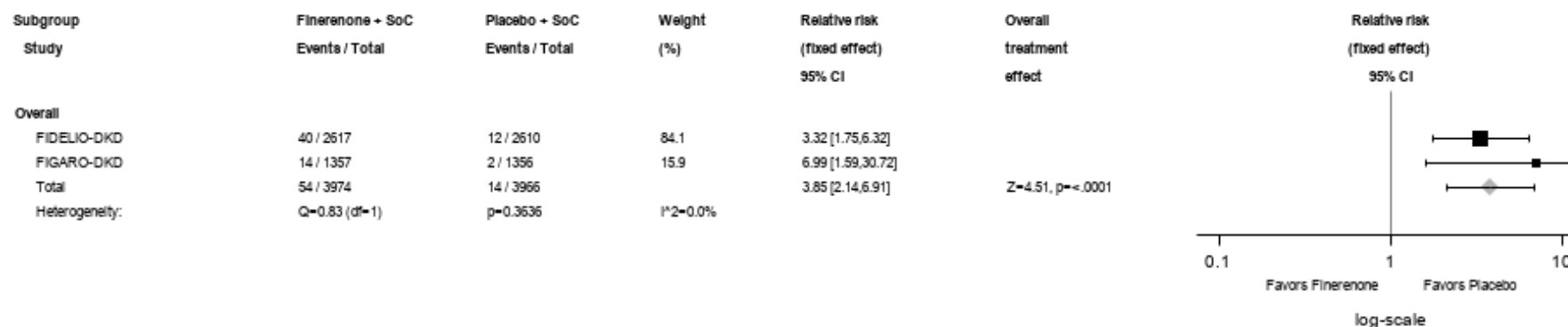


Abbildung 276: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Hyperkaliämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

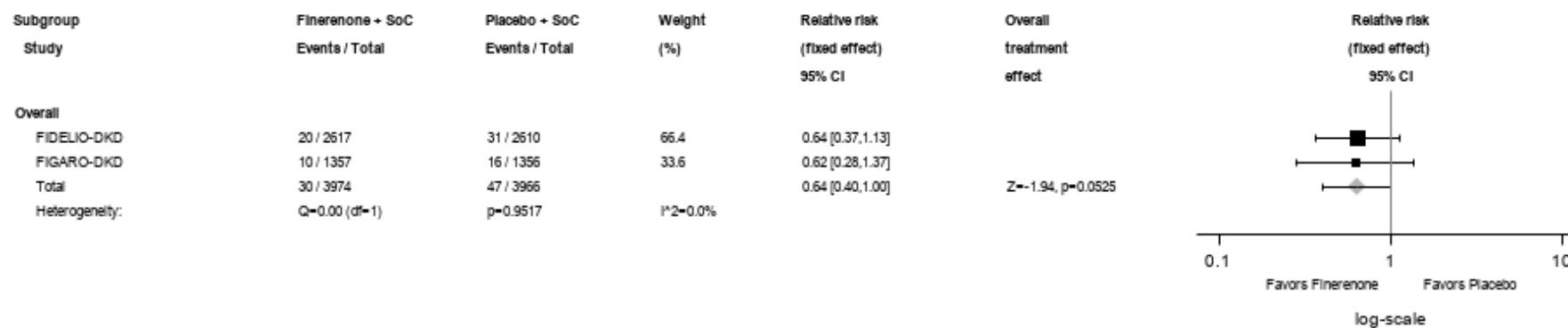


Abbildung 277: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Hypoglykämie aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

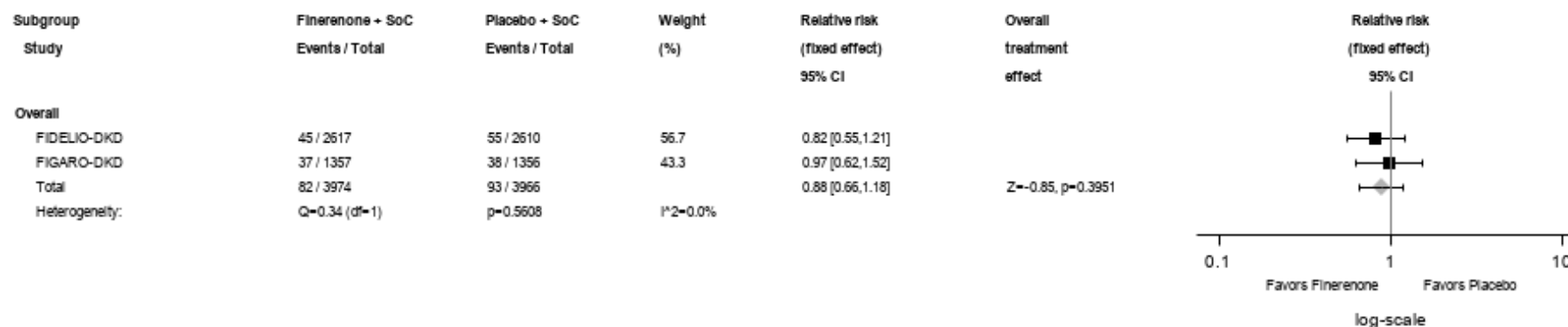


Abbildung 278: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

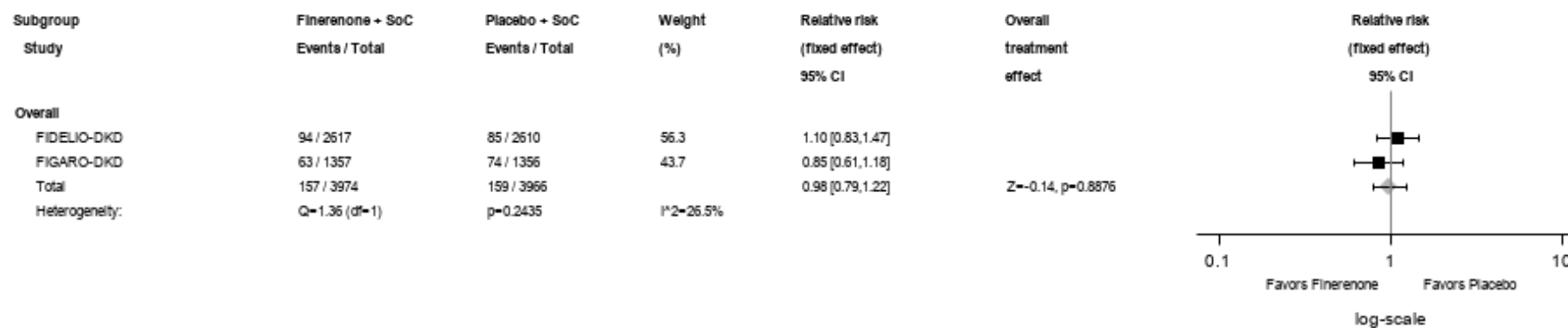


Abbildung 279: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

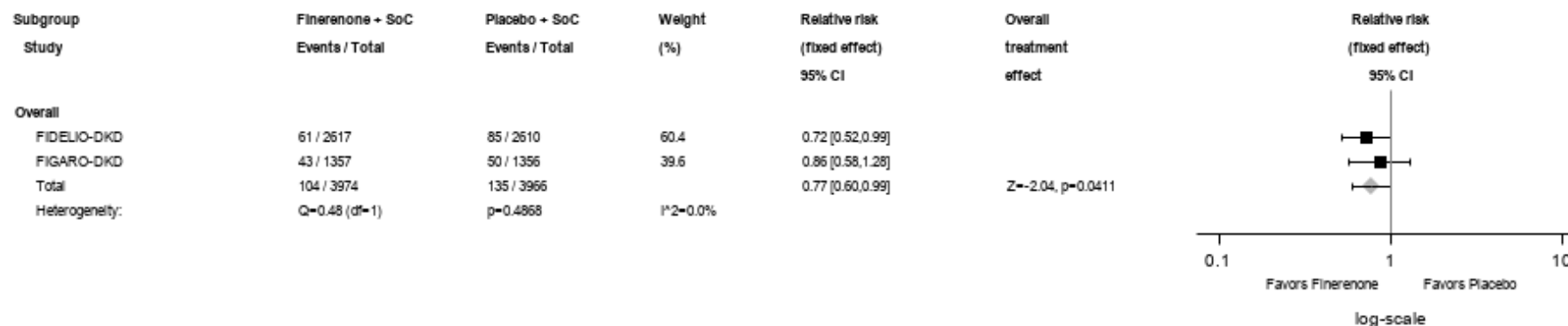


Abbildung 280: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

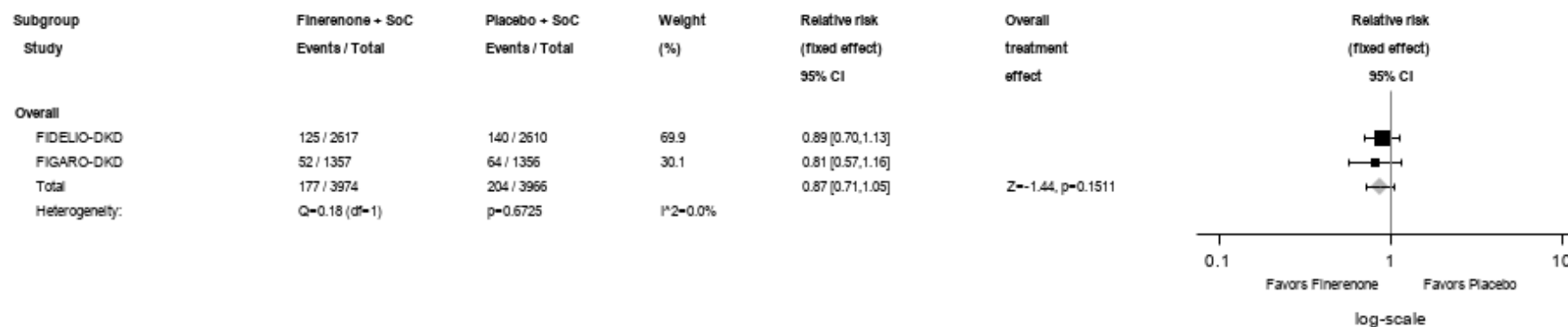


Abbildung 281: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

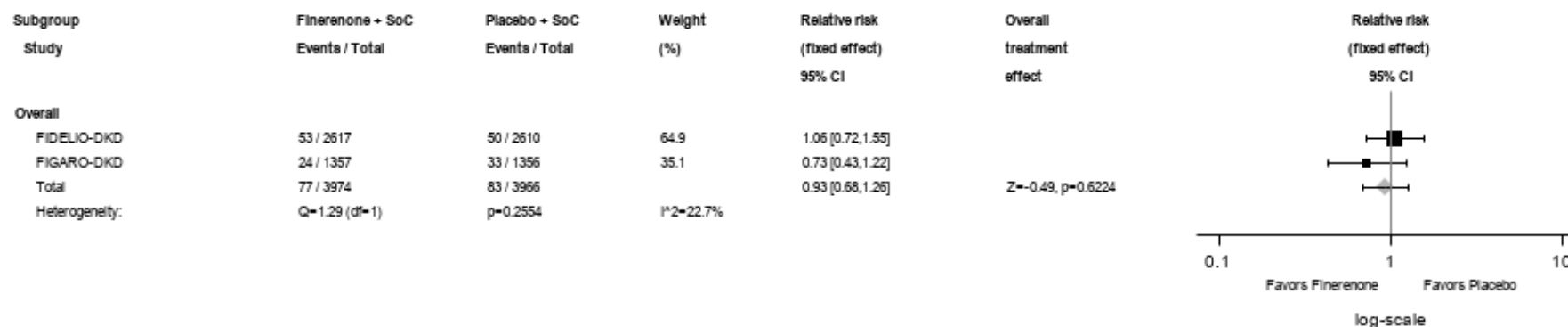


Abbildung 282: IPD-Meta-Analyse für SUE mit dem PT Akute Nierenschädigung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

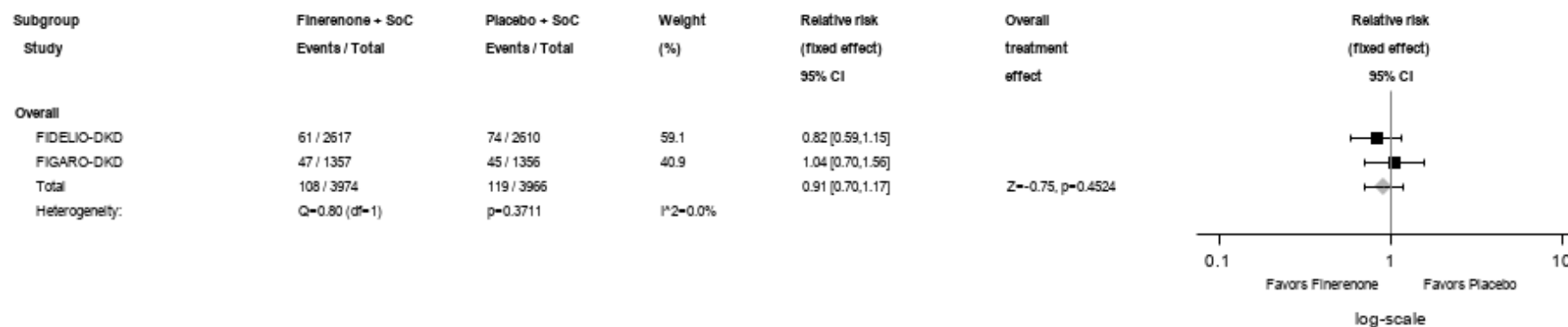


Abbildung 283: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

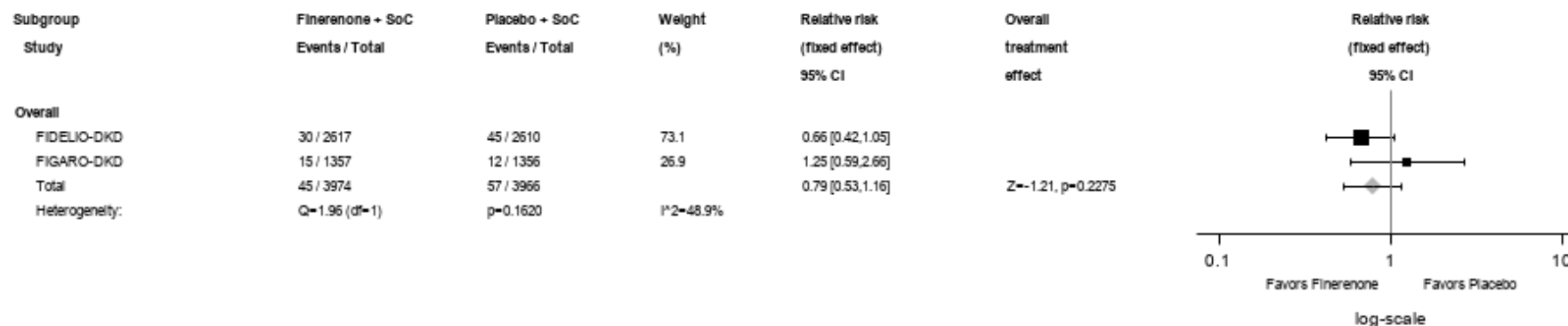


Abbildung 284: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

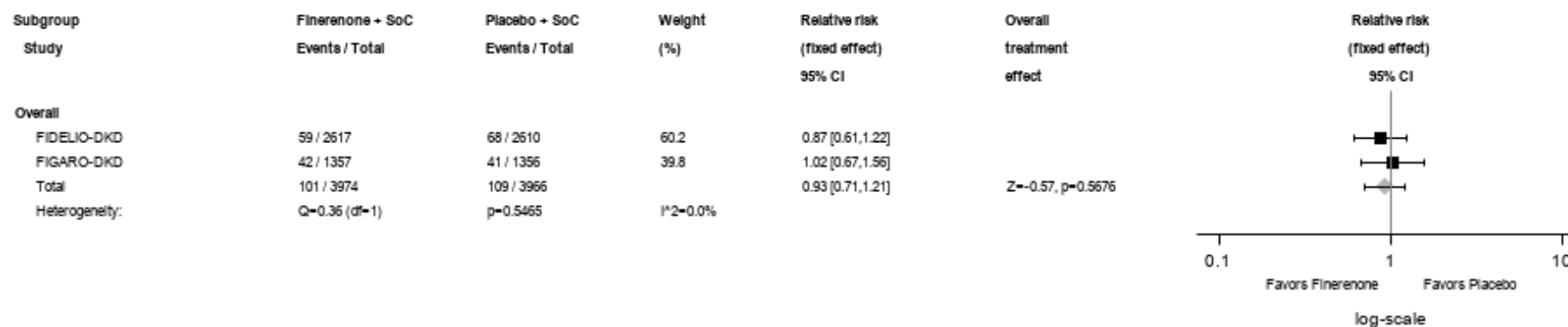


Abbildung 285: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

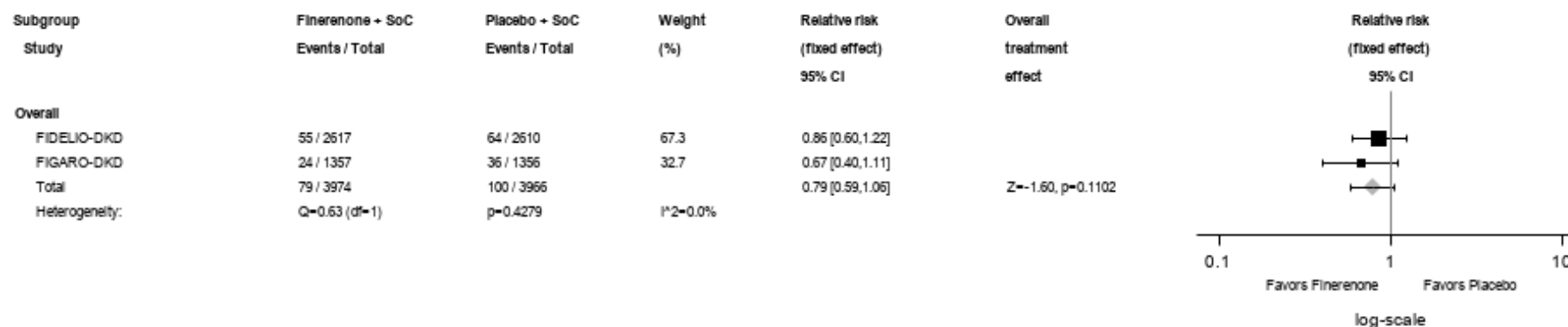


Abbildung 286: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Gefäßerkrankungen aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

***Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

Gemäß Heterogenitätstest liegt für jegliche UE ( $p=0,5642$ ), schwere UE ( $p=0,3305$ ), SUE ( $p=0,5189$ ) und UE, die zum Therapieabbruch führen ( $p=0,5933$ ) 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 SUE (RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,00];  $p=0,0378$ ). Für UE, die zum Therapieabbruch führen liegt gemäß IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC vor (RR [95%-KI]: 1,29 [1,10; 1,52];  $p=0,0016$ ).

Die ergänzend durchgeführte Auswertung der Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für SUE zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,00<sup>1</sup>];  $p=0,0441$ ); dies bei nicht bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ( $p=0,4536$ ).

***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: Gemäß Heterogenitätstest liegt bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,0126$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,86 [0,77; 0,96];  $p=0,0085$ ).
- PT Herzinsuffizienz: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,4968$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,81];  $p=0,0015$ ).
- PT Herzinsuffizienz chronisch: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,1134$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,84];  $p=0,0098$ ).

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,2984$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,81 [0,75; 0,89];  $p<0,0001$ ).
- PT Asthenie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,8478$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,94];  $p=0,0211$ ).
- PT Ödem peripher: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,1166$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,76];  $p<0,0001$ ).
- PT Pneumonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,5832$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,84];  $p=0,0002$ ).
- PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht: Gemäß Heterogenitätstest liegt bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,0100$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58; 0,98];  $p=0,0363$ ).
- PT Diabetes mellitus: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,1085$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 1,00];  $p=0,0489$ ).
- PT Hypokaliämie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,9432$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,45 [0,32; 0,65];  $p<0,0001$ ).
- PT Bandscheibenprotrusion: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,4202$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,54 [0,32; 0,90];  $p=0,0175$ ).
- PT Synkope: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,4188$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,89];  $p=0,0083$ ).

- SOC Psychiatrische Erkrankungen: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,9764$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,76 [0,64; 0,89];  $p=0,0010$ ).
- PT Depression: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,4848$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,70 [0,49; 1,00];  $p=0,0485$ ).
- PT Hypertonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,2106$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,73 [0,63; 0,85];  $p<0,0001$ ).

*Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon besteht*

- PT Verletzung der Gliedmaßen: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,9608$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,48 [1,11; 1,97];  $p=0,0083$ ).
- PT Kalium im Blut erhöht: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,8731$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,98 [1,45; 2,71];  $p<0,0001$ ).
- PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,9338$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,33 [1,10; 1,61];  $p=0,0036$ ).
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,0692$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,13 [1,06; 1,20];  $p<0,0001$ ).
- PT Hyperkaliämie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,6132$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 2,10 [1,84; 2,39];  $p<0,0001$ ).
- PT Pruritus: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,8632$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,44 [1,12; 1,84];  $p=0,0042$ ).

- PT Hypotonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,3775$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,44 [1,16; 1,78];  $p=0,0008$ ).

Im Folgenden sind schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten und für die die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigt, aufgeführt.

*Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon besteht*

- PT Pneumonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,7501$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,61 [0,42; 0,89];  $p=0,0093$ ).

*Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon besteht*

- PT Hyperkaliämie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,2182$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 4,39 [2,21; 8,71];  $p<0,0001$ ).

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.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon besteht*

- SOC Herzerkrankungen: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,2390$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,63 [0,44; 0,91];  $p=0,0131$ ).
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,8113$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,94];  $p=0,0202$ ).
- PT Pneumonie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,6298$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,67 [0,52; 0,86];  $p=0,0018$ ).



- PT Harnwegsinfektion: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,0843$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,56 [0,35; 0,90];  $p=0,0158$ ).
- SOC Erkrankungen des Nervensystems: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,4868$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,77 [0,60; 0,99];  $p=0,0411$ ).

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon besteht*

- PT Hyperkaliämie: Gemäß Heterogenitätstest liegt keine bedeutsame statistische Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vor ( $p=0,3636$ ). Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 3,85 [2,14; 6,91];  $p<0,0001$ ).

### 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.<sup>20</sup>

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

<sup>16</sup> unbesetzt

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.

*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 festgelegten<sup>21</sup>.

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

---

<sup>21</sup> Für die aufeinander abgestimmten Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden im jeweiligen CSP dieselben Subgruppen a priori festgelegt.

Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.6. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Kaplan-Meier Kurven für Subgruppen mit statistisch signifikanter Interaktion in Anhang 4-H dargestellt. Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht statistisch signifikanter Interaktion sind ergänzend in Anhang 4-H abgelegt.

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung | eGFR zum Zeitpunkt des Screenings | UACR zum Zeitpunkt des Screenings | Serumkaliumwert zu Baseline | SBP zu Baseline |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|------------|--------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| <b>Gesamtmortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |            |            |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ●     | ●          | ●          | ●      | ●                                               | ●                                 | ●                                 | ●                           | ●               |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ●     | ●          | ●          | ●      | ●                                               | ●                                 | ●                                 | ●                           | ●               |
| <b>Renal bedingte Morbidität<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |            |            |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ●     | ●          | ●          | ●      | ●                                               | ●                                 | ●                                 | ●                           | ●               |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ●     | ●          | ●          | ●      | ●                                               | ●                                 | ●                                 | ●                           | ●               |
| <b>Kardiovaskulär bedingte Morbidität<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |            |            |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ●     | ●          | ●          | ●      | ●                                               | ●                                 | ●                                 | ●                           | ●               |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ●     | ●          | ●          | ●      | ●                                               | ●                                 | ●                                 | ●                           | ●               |
| <b>Gesamthospitalisierung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |            |            |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ●     | ●          | ●          | ●      | ●                                               | ●                                 | ●                                 | ●                           | ●               |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ●     | ●          | ●          | ●      | ●                                               | ●                                 | ●                                 | ●                           | ●               |
| <b>EQ-5D VAS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |            |            |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ○     | ○          | ○          | ○      | ○                                               | ○                                 | ○                                 | ○                           | ○               |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ○     | ○          | ○          | ○      | ○                                               | ○                                 | ○                                 | ○                           | ○               |
| <b>KDQoL-36</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |            |            |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| FIDELIO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ○     | ○          | ○          | ○      | ○                                               | ○                                 | ○                                 | ○                           | ○               |
| FIGARO-DKD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ○     | ○          | ○          | ○      | ○                                               | ○                                 | ○                                 | ○                           | ○               |
| <b>Unerwünschte Ereignisse<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |            |            |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| 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> |       |            |            |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung | eGFR zum Zeitpunkt des Screenings | UACR zum Zeitpunkt des Screenings | Serumkaliumwert zu Baseline | SBP zu Baseline |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|------------|--------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| <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<br>kardiovaskulären Erkrankung | eGFR zum Zeitpunkt des<br>Screenings | UACR zum Zeitpunkt des<br>Screenings | Serumkaliumwert zu Baseline | SBP zu Baseline |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| <b>Gesamtmortalität</b>                   |                                      |               |               |               |               |                                                    |                                      |                                      |                             |                 |
| Gesamtmortalität                          |                                      | 0,2408        | <b>0,0304</b> | 0,1073        | <b>0,0022</b> | <b>0,0491</b>                                      | 0,2005                               | 0,4323                               | 0,9282                      | 0,5831          |
| <b>Renal bedingte Morbidität</b>          |                                      |               |               |               |               |                                                    |                                      |                                      |                             |                 |
| Kombinierter Nierenendpunkt               |                                      | 0,9717        | 0,2310        | 0,2638        | 0,1775        | 0,2060                                             | 0,7873                               | 0,2672                               | 0,8298                      | 0,1644          |
| Beginn von Nierenversagen                 |                                      | 0,5203        | 0,1287        | 0,2964        | 0,1732        | 0,1428                                             | 0,8477                               | 0,9324                               | 0,7589                      | <b>0,0430</b>   |
| <b>Kardiovaskulär bedingte Morbidität</b> |                                      |               |               |               |               |                                                    |                                      |                                      |                             |                 |
| Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt    |                                      | 0,1315        | 0,9989        | 0,8249        | 0,2352        | 0,5154                                             | 0,4051                               | 0,9711                               | 0,4195                      | 0,4736          |
| Schwere HF-bedingte Ereignisse            |                                      | 0,2852        | 0,0871        | 0,8709        | 0,7458        | 0,3406                                             | 0,1276                               | 0,6448                               | 0,9737                      | 0,3340          |
| Myokardinfarkt                            |                                      | 0,8252        | 0,9705        | 0,8657        | 0,2587        | 0,2798                                             | <b>0,0275</b>                        | 0,7472                               | 0,4135                      | 0,1804          |
| Schlaganfall                              |                                      | 0,3391        | 0,1031        | 0,2015        | <b>0,0297</b> | 0,2753                                             | 0,3524                               | 0,2488                               | 0,2481                      | 0,9140          |
| <b>Gesamthospitalisierung</b>             |                                      |               |               |               |               |                                                    |                                      |                                      |                             |                 |
| Gesamthospitalisierung                    |                                      | 0,6808        | 0,3172        | 0,7454        | 0,6215        | 0,3627                                             | 0,6484                               | 0,8213                               | 0,5393                      | 0,8756          |
| <b>EQ-5D VAS</b>                          |                                      |               |               |               |               |                                                    |                                      |                                      |                             |                 |
| EQ-5D VAS                                 | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte | 0,2080        | 0,1349        | 0,0705        | 0,0766        | 0,3782                                             | 0,6544                               | 0,1781                               | 0,7237                      | 0,9229          |
|                                           | Verbesserung um $\geq 15$ Punkte     | <b>0,0475</b> | <b>0,0447</b> | <b>0,0493</b> | 0,2102        | 0,3475                                             | 0,0503                               | 0,5298                               | 0,8355                      | <b>0,0060</b>   |

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

|                                                          |                                      | Alter         | Geschlecht | Abstammung    | Region        | Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung | eGFR zum Zeitpunkt des Screenings | UACR zum Zeitpunkt des Screenings | Serumkaliumwert zu Baseline | SBP zu Baseline |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|------------|---------------|---------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| <b>KDQoL-36</b>                                          |                                      |               |            |               |               |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| PCS                                                      | Verschlechterung um $\geq 8$ Punkte  | 0,4523        | 0,6183     | 0,6245        | 0,9410        | 0,1855                                          | 0,9408                            | 0,4785                            | 0,8617                      | 0,5555          |
|                                                          | Verbesserung um $\geq 8$ Punkte      | 0,0758        | 0,8351     | 0,3850        | 0,1910        | 0,7343                                          | 0,8772                            | 0,5230                            | 0,1738                      | 0,5078          |
| MCS                                                      | Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte  | 0,7949        | 0,4072     | 0,2685        | 0,2298        | 0,8443                                          | 0,1453                            | 0,5366                            | 0,5345                      | 0,1301          |
|                                                          | Verbesserung um $\geq 9$ Punkte      | 0,8480        | 0,2935     | 0,7290        | 0,5333        | 0,9590                                          | 0,1485                            | 0,4944                            | 0,1544                      | 0,6947          |
| Krankheitslast der Nierenerkrankung                      | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte | 0,7670        | 0,4920     | 0,5307        | 0,1648        | 0,0818                                          | 0,7623                            | 0,2424                            | 0,8600                      | 0,9598          |
|                                                          | Verbesserung um $\geq 15$ Punkte     | 0,9628        | 0,3505     | 0,6500        | 0,6261        | 0,4741                                          | 0,6870                            | 0,2288                            | 0,3305                      | 0,8924          |
| Symptome und Probleme der Nierenerkrankung               | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte | 0,9205        | 0,7582     | <b>0,0307</b> | <b>0,0293</b> | 0,6261                                          | 0,8070                            | 0,7765                            | 0,3053                      | 0,7285          |
|                                                          | Verbesserung um $\geq 15$ Punkte     | 0,4932        | 0,9113     | 0,9601        | 0,8480        | 0,8036                                          | 0,4809                            | 0,6424                            | 0,6594                      | 0,2889          |
| Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte | 0,9626        | 0,7484     | 0,2993        | 0,1924        | 0,7987                                          | 0,2609                            | 0,1010                            | 0,3098                      | 0,5067          |
|                                                          | Verbesserung um $\geq 15$ Punkte     | 0,5793        | 0,0546     | 0,4870        | 0,8498        | 0,2276                                          | 0,8989                            | 0,2663                            | 0,9032                      | 0,7162          |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>                           |                                      |               |            |               |               |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| <b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>          |                                      |               |            |               |               |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| Jegliche UE                                              |                                      | <b>0,0428</b> | 0,2338     | 0,9288        | 0,7545        | 0,9382                                          | 0,6695                            | 0,6668                            | 0,7243                      | 0,3568          |
| Schwere UE                                               |                                      | 0,4547        | 0,8075     | 0,8722        | 0,9962        | <b>0,0151</b>                                   | 0,6222                            | 0,4196                            | 0,5317                      | 0,3046          |
| SUE                                                      |                                      | 0,4076        | 0,1196     | 0,7323        | 0,7816        | 0,7044                                          | 0,8874                            | 0,4269                            | <b>0,0092</b>               | 0,8936          |

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

|                                                                  | Alter         | Geschlecht    | Abstammung    | Region        | Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung | eGFR zum Zeitpunkt des Screenings | UACR zum Zeitpunkt des Screenings | Serumkaliumwert zu Baseline | SBP zu Baseline |
|------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| UE, die zum Therapieabbruch führen                               | 0,2321        | 0,1764        | 0,3250        | 0,4108        | 0,5104                                          | 0,2770                            | 0,0929                            | 0,8160                      | 0,0587          |
| <b>Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>          |               |               |               |               |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| SOC Herzerkrankungen                                             | 0,5170        | 0,2627        | 0,7502        | 0,9442        | 0,7790                                          | 0,0729                            | <b>0,0157</b>                     | 0,0796                      | 0,1584          |
| PT Herzinsuffizienz                                              | 0,5135        | 0,8240        | 0,5401        | 0,2475        | 0,7835                                          | 0,5687                            | 0,6005                            | 0,3066                      | 0,6276          |
| PT Herzinsuffizienz chronisch                                    | 0,6891        | 0,7737        | 0,9417        | 0,9676        | 0,9045                                          | 0,9470                            | 0,0785                            | 0,3620                      | 0,7638          |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0,0521        | 0,8649        | 0,9502        | 0,1802        | 0,1875                                          | 0,2264                            | 0,1458                            | 0,1777                      | 0,9385          |
| PT Asthenie                                                      | 0,4239        | 0,3401        | 0,8958        | 0,5071        | 0,6052                                          | 0,9438                            | 0,5926                            | 0,7882                      | 0,3307          |
| PT Ödem peripher                                                 | 0,1150        | 0,7776        | 0,9700        | 0,6580        | 0,3047                                          | 0,8012                            | <b>0,0412</b>                     | 0,5108                      | 0,8323          |
| PT Pneumonie                                                     | 0,2091        | 0,3454        | 0,2661        | 0,3882        | 0,7073                                          | 0,8812                            | 0,8044                            | 0,4018                      | 0,8555          |
| PT Verletzung der Gliedmaßen                                     | 0,1815        | <b>0,0075</b> | 0,1976        | 0,6456        | 0,7625                                          | 0,6464                            | 0,4204                            | 0,6610                      | 0,7490          |
| PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht                           | 0,3021        | 0,6031        | 0,9324        | 0,5410        | 0,2556                                          | 0,2304                            | <b>0,0178</b>                     | 0,5489                      | 0,4004          |
| PT Kalium im Blut erhöht                                         | <b>0,0112</b> | 0,6088        | 0,5062        | 0,9569        | 0,9044                                          | 0,5643                            | 0,4686                            | 0,1349                      | 0,3991          |
| PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert                        | 0,3829        | 0,8684        | 0,3205        | 0,2824        | 0,4370                                          | 0,7472                            | 0,7233                            | 0,7960                      | 0,1515          |
| SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | <b>0,0217</b> | 0,4093        | 0,3116        | 0,6803        | 0,4492                                          | 0,3908                            | 0,1191                            | 0,2950                      | 0,2139          |
| PT Diabetes mellitus                                             | 0,7015        | <b>0,0180</b> | <b>0,0274</b> | 0,1740        | 0,9223                                          | 0,4778                            | 0,3147                            | 0,0682                      | 0,4267          |
| PT Hyperkaliämie                                                 | <b>0,0050</b> | 0,3885        | <b>0,0002</b> | <b>0,0043</b> | 0,3676                                          | 0,2609                            | 0,3586                            | 0,4122                      | <b>0,0007</b>   |

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

|                                                                  | Alter  | Geschlecht | Abstammung    | Region | Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung | eGFR zum Zeitpunkt des Screenings | UACR zum Zeitpunkt des Screenings | Serumkaliumwert zu Baseline | SBP zu Baseline |
|------------------------------------------------------------------|--------|------------|---------------|--------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| PT Hypokaliämie                                                  | 0,9385 | 0,7247     | 0,9034        | 0,8096 | 0,1018                                          | 0,6518                            | 0,9193                            | 0,5039                      | 0,8198          |
| PT Bandscheibenprotrusion                                        | 0,6322 | 0,8601     | 0,9532        | 0,9071 | 0,3437                                          | 0,3998                            | 0,3071                            | 0,4792                      | 0,7158          |
| PT Synkope                                                       | 0,1735 | 0,1202     | 0,2677        | 0,1942 | 0,5719                                          | 0,3541                            | 0,7186                            | 0,1315                      | 0,4921          |
| SOC Psychiatrische Erkrankungen                                  | 0,2292 | 0,1758     | 0,0889        | 0,9756 | <b>0,0190</b>                                   | 0,7161                            | 0,8298                            | <b>0,0019</b>               | 0,1392          |
| PT Depression                                                    | 0,7007 | 0,6755     | 0,6301        | 0,0872 | 0,9025                                          | 0,2410                            | 0,2143                            | 0,1686                      | 0,4015          |
| PT Pruritus                                                      | 0,9549 | 0,7511     | 0,3560        | 0,3651 | 0,1968                                          | 0,3894                            | 0,6246                            | 0,6694                      | 0,0527          |
| PT Hypertonie                                                    | 0,1310 | 0,1829     | <b>0,0478</b> | 0,6891 | <b>0,0323</b>                                   | 0,9986                            | 0,3358                            | 0,9613                      | 0,5960          |
| PT Hypotonie                                                     | 0,1407 | 0,0935     | 0,3591        | 0,1417 | 0,0582                                          | 0,5497                            | 0,6790                            | 0,0707                      | 0,2550          |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>           |        |            |               |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| PT Pneumonie                                                     | 0,1194 | 0,1670     | 0,3465        | 0,2995 | <b>0,0226</b>                                   | 0,5830                            | 0,7005                            | 0,1922                      | 0,6943          |
| PT Hyperkaliämie                                                 | 0,2062 | 0,4741     | 0,1578        | 0,5170 | 0,2550                                          | 0,5923                            | 0,1343                            | 0,5137                      | 0,1109          |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>    |        |            |               |        |                                                 |                                   |                                   |                             |                 |
| SOC Herzerkrankungen                                             | 0,5852 | 0,0635     | 0,2971        | 0,1530 | 0,8086                                          | <b>0,0346</b>                     | 0,1128                            | 0,4300                      | 0,1295          |
| SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0,1188 | 0,9432     | 0,3956        | 0,8048 | 0,9543                                          | 0,0975                            | 0,5611                            | 0,4333                      | 0,6459          |
| PT Pneumonie                                                     | 0,2490 | 0,5774     | 0,1547        | 0,2418 | 0,4446                                          | 0,4980                            | 0,4828                            | 0,7846                      | 0,9397          |
| PT Harnwegsinfektion                                             | 0,3716 | 0,8431     | 0,8474        | 0,5563 | 0,1365                                          | 0,4662                            | 0,3112                            | 0,9655                      | 0,7629          |



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

|                                                                                                                                                          | Alter  | Geschlecht | Abstammung | Region | Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung | eGFR zum Zeitpunkt des Screenings | UACR zum Zeitpunkt des Screenings | Serumkaliumwert zu Baseline | SBP zu Baseline |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|------------|--------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| PT Hyperkaliämie                                                                                                                                         | 0,3516 | 0,2790     | 0,7080     | 0,3123 | 0,6278                                          | 0,9151                            | 0,1746                            | 0,1058                      | 0,6186          |
| SOC Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                       | 0,2799 | 0,0802     | 0,7718     | 0,7597 | 0,3565                                          | 0,8907                            | 0,6331                            | <b>0,0014</b>               | 0,4146          |
| Statistisch signifikante Interaktionen ( $p < 0,05$ ) sind durch Fettdruck gekennzeichnet.<br>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 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM.

### **Gesamtmortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Geschlecht ( $p=0,0304$ ), Region ( $p=0,0022$ ) und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung ( $p=0,0491$ ). In der Subgruppe der Patienten, die in Asien eingeschlossen wurden, besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC und in der Subgruppe der Patienten, die in anderen Regionen als Europa, Nordamerika, Asien oder Lateinamerika eingeschlossen wurden, besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC. In den anderen Subgruppenkategorien nach Region zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Hinsichtlich der Subgruppen Geschlecht und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung liegt in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor.

**Renal-bedingte Morbidität*****Kombinierter Nierenendpunkt***

Für den kombinierten Nierenendpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

***Beginn von Nierenversagen***

Für den Endpunkt Beginn von Nierenversagen zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch SBP zu Baseline ( $p=0,0430$ ). In der Subgruppe der Patienten mit einem SBP zu Baseline von  $\geq 160$  mmHg besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen Subgruppenkategorien nach SBP zu Baseline keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen.

**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 zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch eGFR zum Zeitpunkt des Screenings ( $p=0,0275$ ). In der Subgruppe der Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 25 bis  $<45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 45 bis  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

***Schlaganfall***

Für den Endpunkt Schlaganfall zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Region ( $p=0,0297$ ). In der Subgruppe der Patienten, die in Nordamerika eingeschlossen wurden, besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC und in der Subgruppe der Patienten, die in anderen Regionen als Europa, Nordamerika, Asien oder Lateinamerika eingeschlossen wurden, besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC. In den anderen Subgruppenkategorien nach Region zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

**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  $\geq 15$  Punkte keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Hinsichtlich der Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Alter ( $p=0,0452$ ), Geschlecht ( $p=0,0447$ ), Abstammung ( $p=0,0493$ ) und SBP zu Baseline ( $p=0,0060$ ). In der Subgruppe der asiatischen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen Subgruppenkategorien nach Abstammung keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen. Ebenso besteht in der Subgruppe der Patienten mit einem SBP zu Baseline von  $\geq 160$  mmHg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen Subgruppenkategorien nach SBP zu Baseline keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen. Hinsichtlich der Subgruppen Geschlecht und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung liegt in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor.

**KDQoL-36**

Für die Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 zeigen sich hinsichtlich der Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Abstammung ( $p=0,0307$ ) und Region ( $p=0,0293$ ). In der Subgruppe der asiatischen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen Subgruppenkategorien nach Abstammung keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen. Ebenso besteht in der Subgruppe der Patienten, die in Asien eingeschlossen wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen Subgruppenkategorien nach Region keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen.

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.

Hinsichtlich der Verbesserung um mindestens die jeweils als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle zeigen sich für keine der Domänen des KDQoL-36 statistisch signifikante Effektmodifikationen.

## **Unerwünschte Ereignisse**

### ***Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

Für jegliche UE zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,0428$ ), wobei in keiner der Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Für schwere UE zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung ( $p=0,0151$ ). 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.

Für SUE zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Serumkaliumwert zu Baseline ( $p=0,0092$ ). In der Subgruppe der Patienten mit einem Serumkaliumwert zu Baseline von  $>4,5$  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  $\leq 4,5$  mmol/L kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

### ***Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

Für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch UACR zum Zeitpunkt des Screenings ( $p=0,0157$ ). In der Subgruppe der Patienten mit einer UACR zum Zeitpunkt des Screenings von  $\geq 300$  mg/g (sehr hohen Albuminurie) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer UACR zum Zeitpunkt des Screenings von 30 bis  $<300$  mg/g (hohe Albuminurie) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch UACR zum Zeitpunkt des Screenings ( $p=0,0075$ ). In der Subgruppe der Patienten mit einer UACR zum Zeitpunkt des Screenings von  $\geq 300$  mg/g (sehr hohe Albuminurie) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer UACR zum Zeitpunkt des Screenings von 30 bis  $<300$  mg/g (hohe Albuminurie) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,0075$ ). In der Subgruppe der männlichen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch UACR zum Zeitpunkt des Screenings ( $p=0,0178$ ). In der Subgruppe der Patienten mit einer UACR zum Zeitpunkt des Screenings von  $\geq 300$  mg/g (sehr hohe Albuminurie) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer UACR zum Zeitpunkt des Screenings von 30 bis  $<300$  mg/g (hohe Albuminurie) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,0112$ ). In der Subgruppe der Patienten im Alter von  $\geq 65$  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.

Für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,0217$ ). In der Subgruppe der Patienten im Alter von  $\geq 65$  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.

Für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Geschlecht ( $p=0,0112$ ) und Abstammung ( $p=0,0274$ ). 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 kaukasischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen Subgruppenkategorien nach Abstammung keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen.

Für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Alter ( $p=0,0050$ ), Abstammung ( $p=0,0002$ ), Region ( $p=0,0043$ ) und SBP zu Baseline ( $p=0,0007$ ). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten, der schwarzen Patienten sowie der asiatischen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten anderer Abstammung kein statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigt. Hinsichtlich der Subgruppen Alter, Region und SBP zu Baseline liegt in allen Subgruppenkategorien ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC vor, sodass es sich hierbei um quantitative Interaktionen handelt.

Für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung ( $p=0,0190$ ) und Serumkaliumwert zu Baseline ( $p=0,0019$ ). 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 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 Hypotonie zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen durch Abstammung ( $p=0,0478$ ) und Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung ( $p=0,0323$ ). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in den anderen Subgruppenkategorien nach Abstammung keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zeigen. Ebenso besteht in der Subgruppe der Patienten mit Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung 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.

#### ***Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

Für schwere UE mit dem PT Pneumonie zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung ( $p=0,0226$ ). 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.

#### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

Für SUE aus der SOC Herzerkrankungen zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch eGFR zum Zeitpunkt des Screenings ( $p=0,0346$ ). In der Subgruppe der Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 45 bis  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC, während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von 25 bis  $<45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

Für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch Serumkaliumwert zu Baseline ( $p=0,0014$ ). In der Subgruppe der Patienten mit einem Serumkaliumwert zu Baseline von  $>4,5$  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  $\leq 4,5$  mmol/L kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigt.

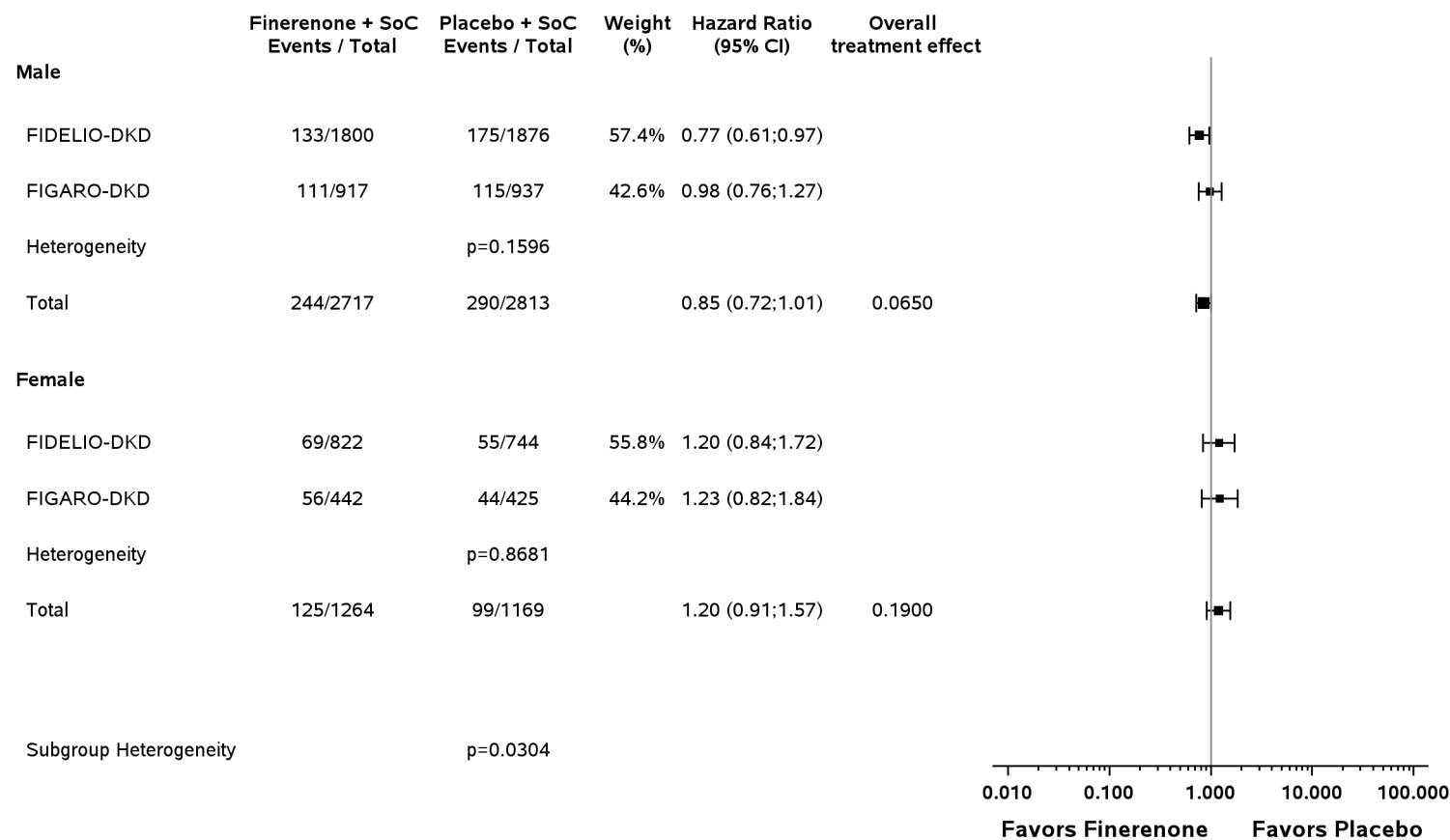
**4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität – RCT**

Abbildung 287: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

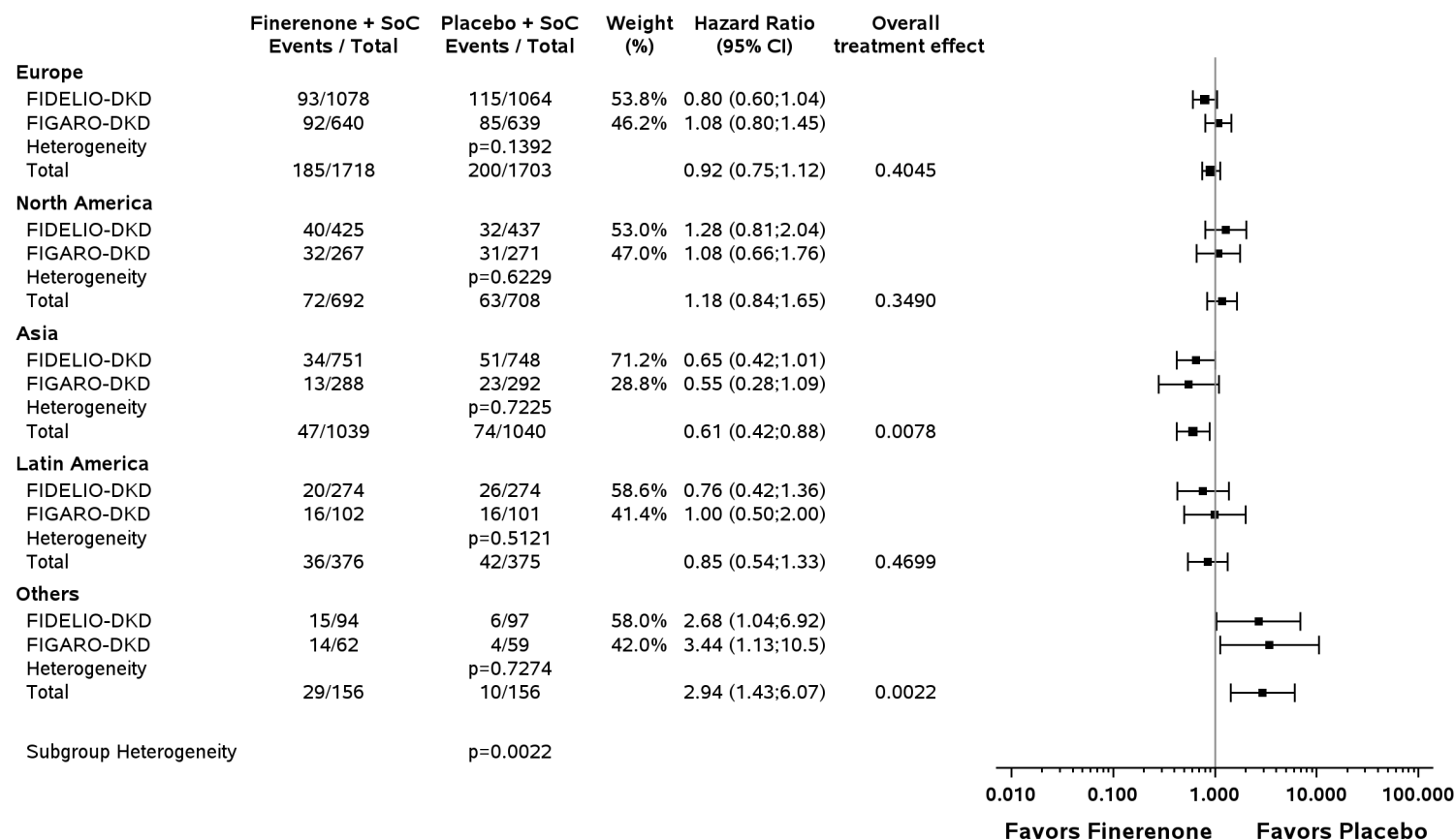


Abbildung 288: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

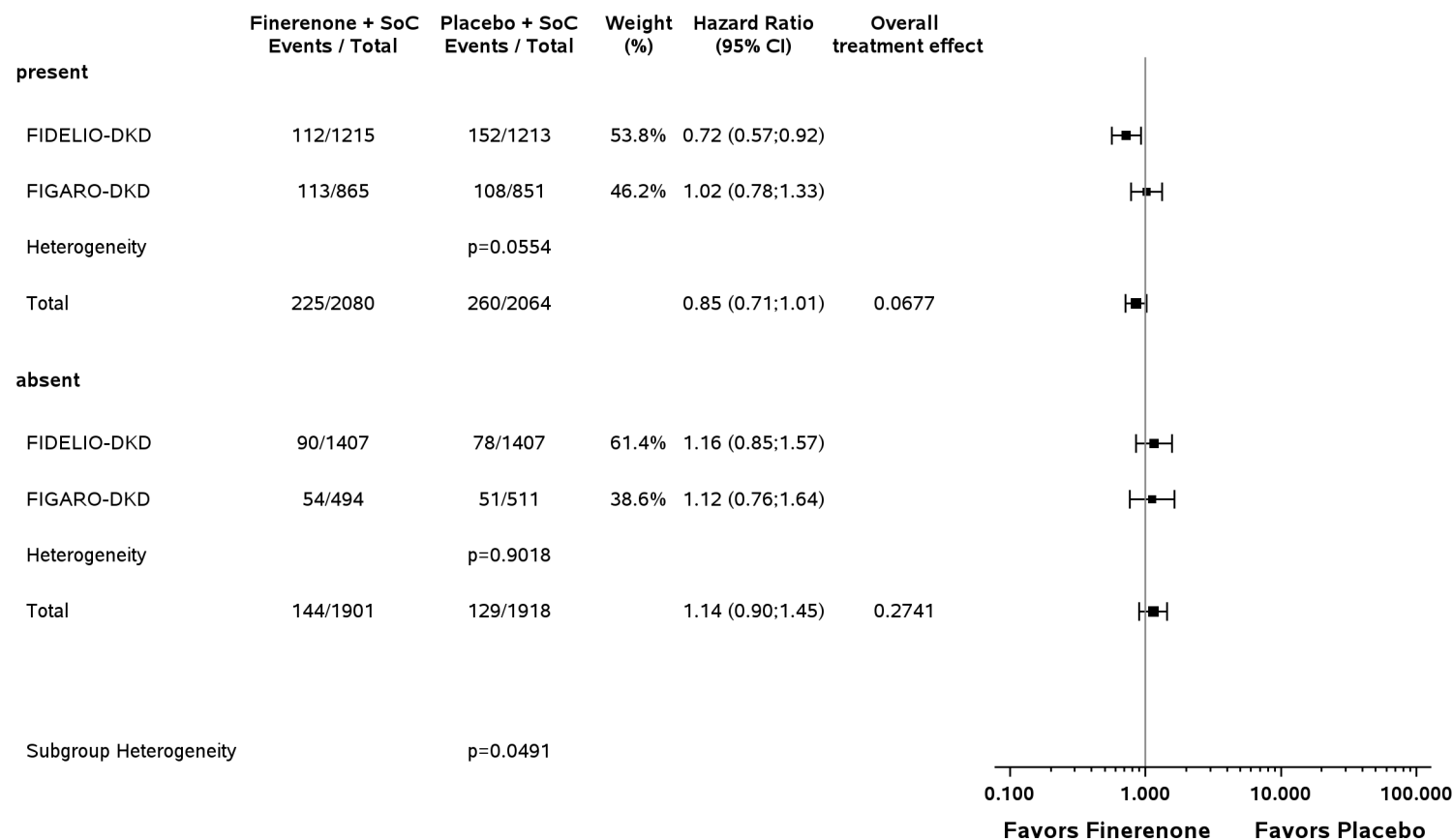


Abbildung 289: IPD-Meta-Analyse für Gesamtmortalität in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

### 4.3.1.3.2.2 Renal bedingte Morbidität – RCT

#### 4.3.1.3.2.2.1 Beginn von Nierenversagen – RCT

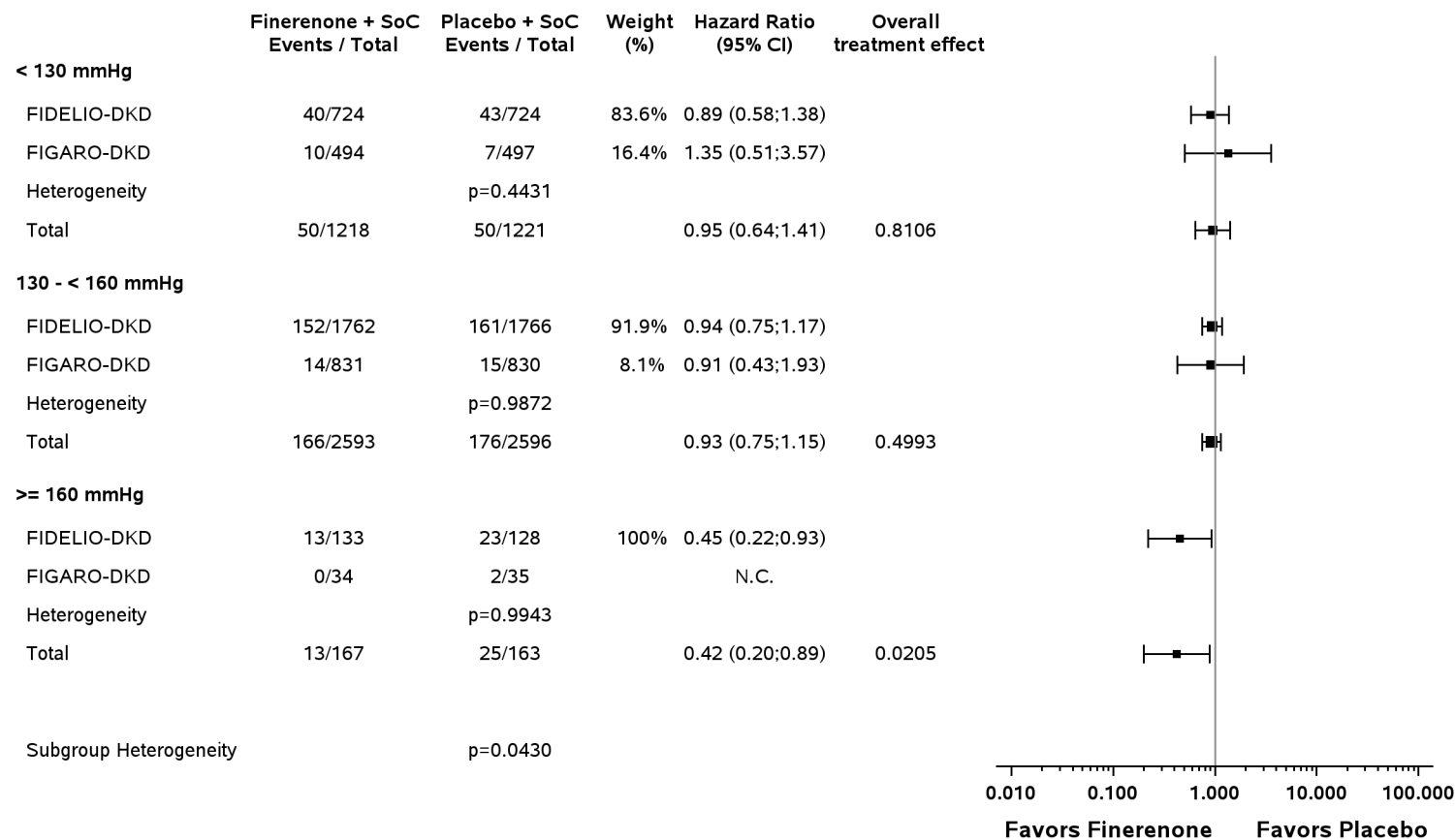


Abbildung 290: IPD-Meta-Analyse für Beginn von Nierenversagen in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

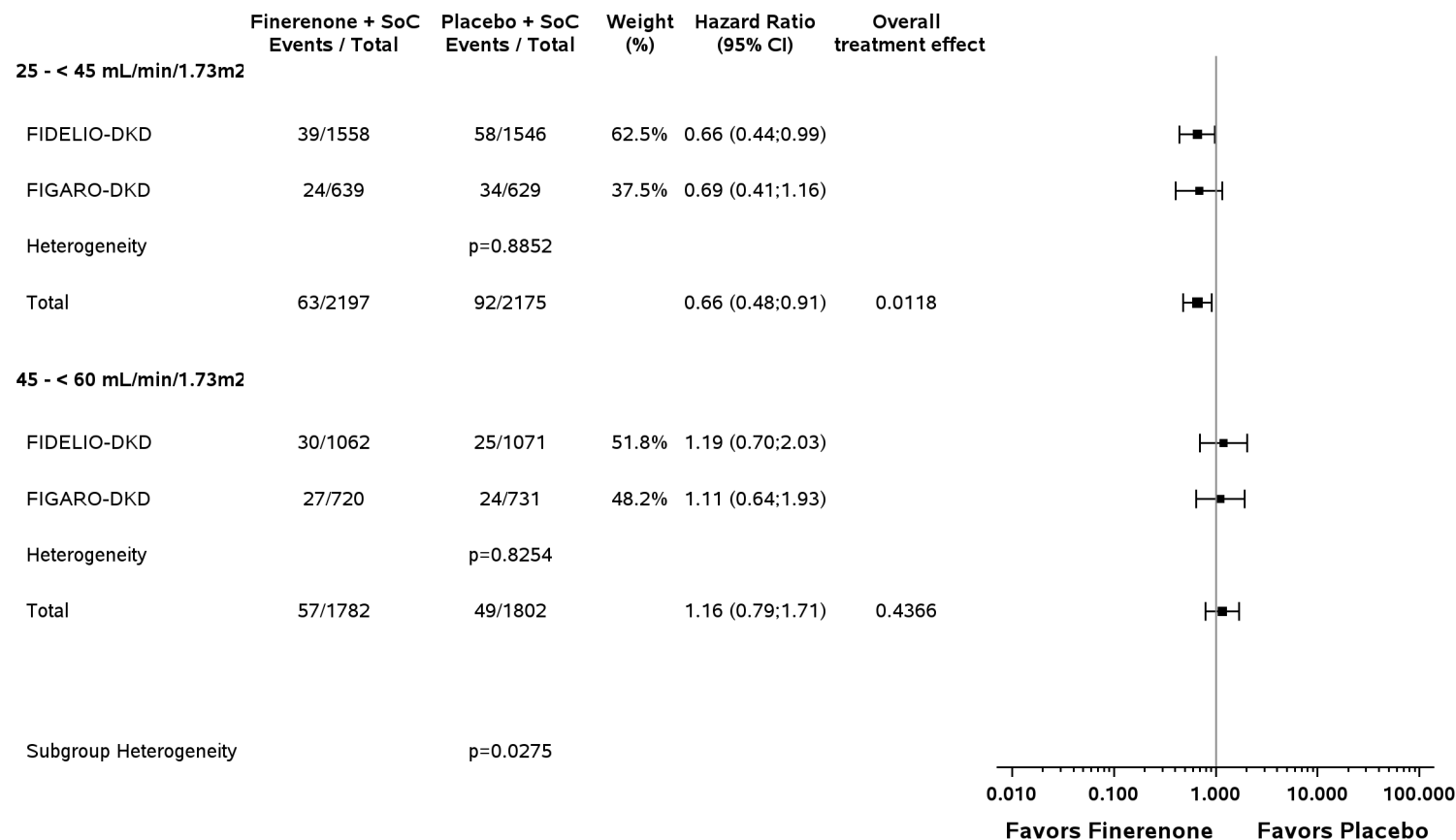
**4.3.1.3.2.3 Kardiovaskulär bedingte Morbidität – RCT****4.3.1.3.2.3.1 Myokardinfarkt – RCT**

Abbildung 291: IPD-Meta-Analyse für Myokardinfarkt in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

## 4.3.1.3.2.3.2 Schlaganfall – RCT

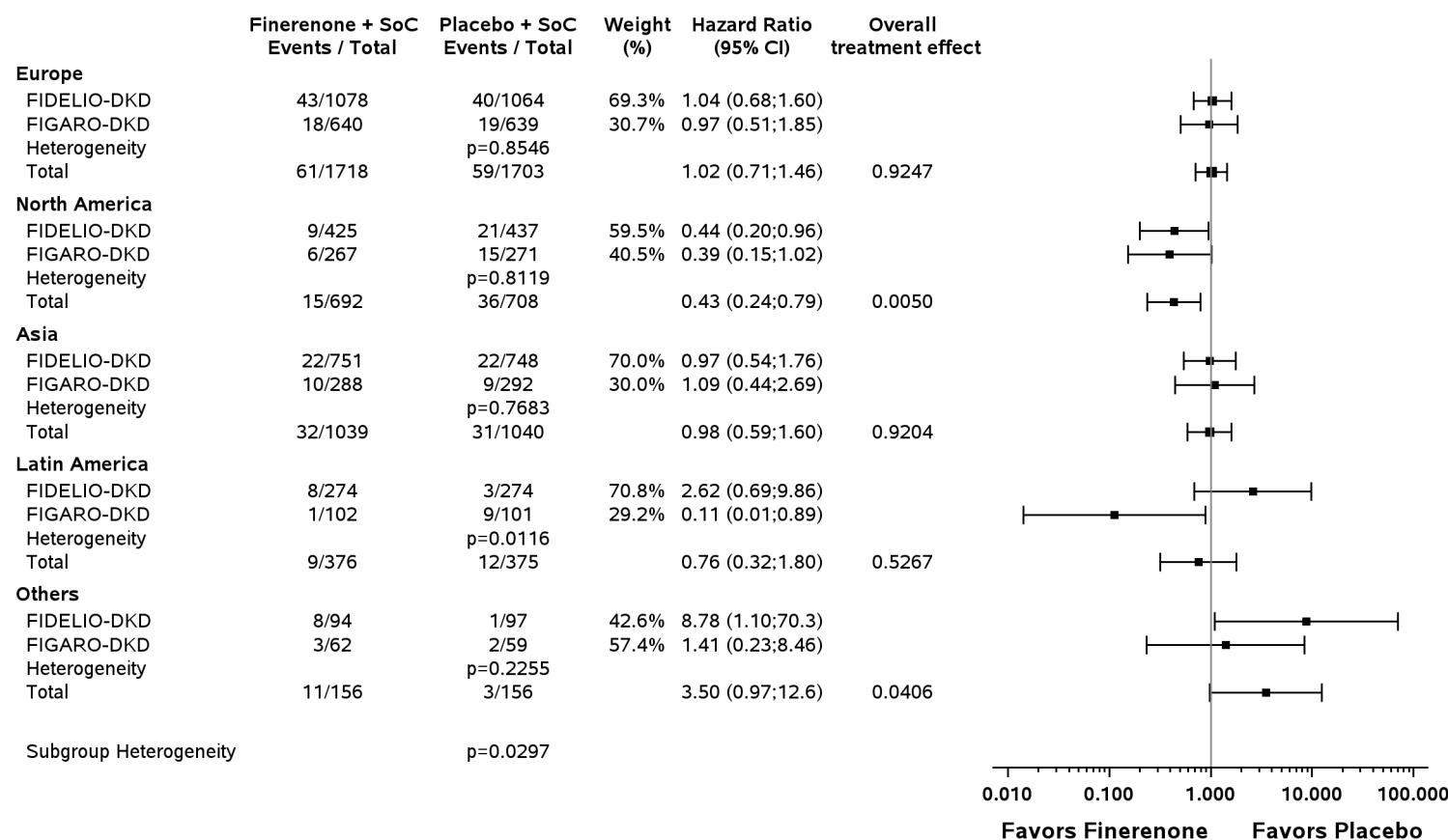


Abbildung 292: IPD-Meta-Analyse für Schlaganfall in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

## 4.3.1.3.2.4 EQ-5D VAS – RCT

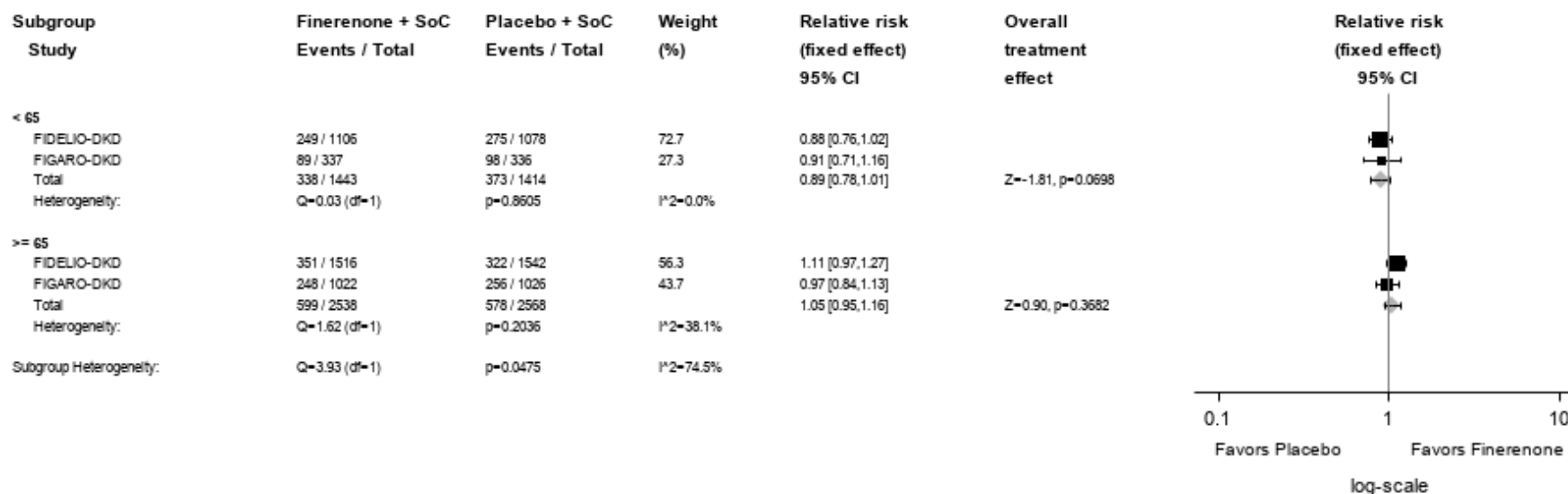


Abbildung 293: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

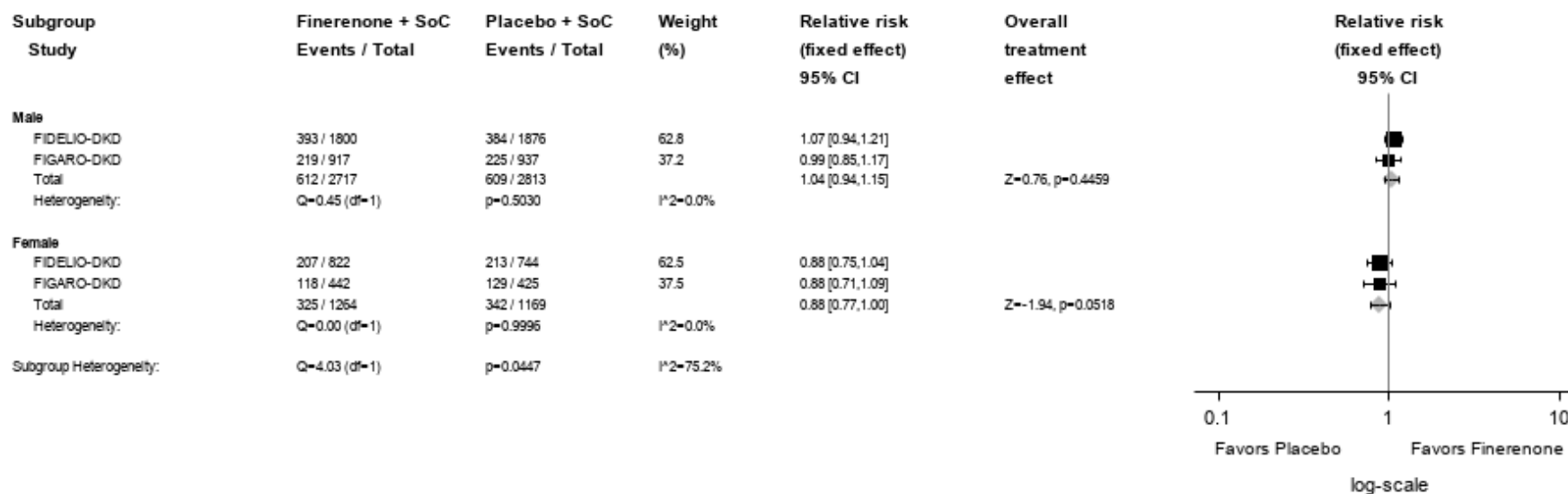
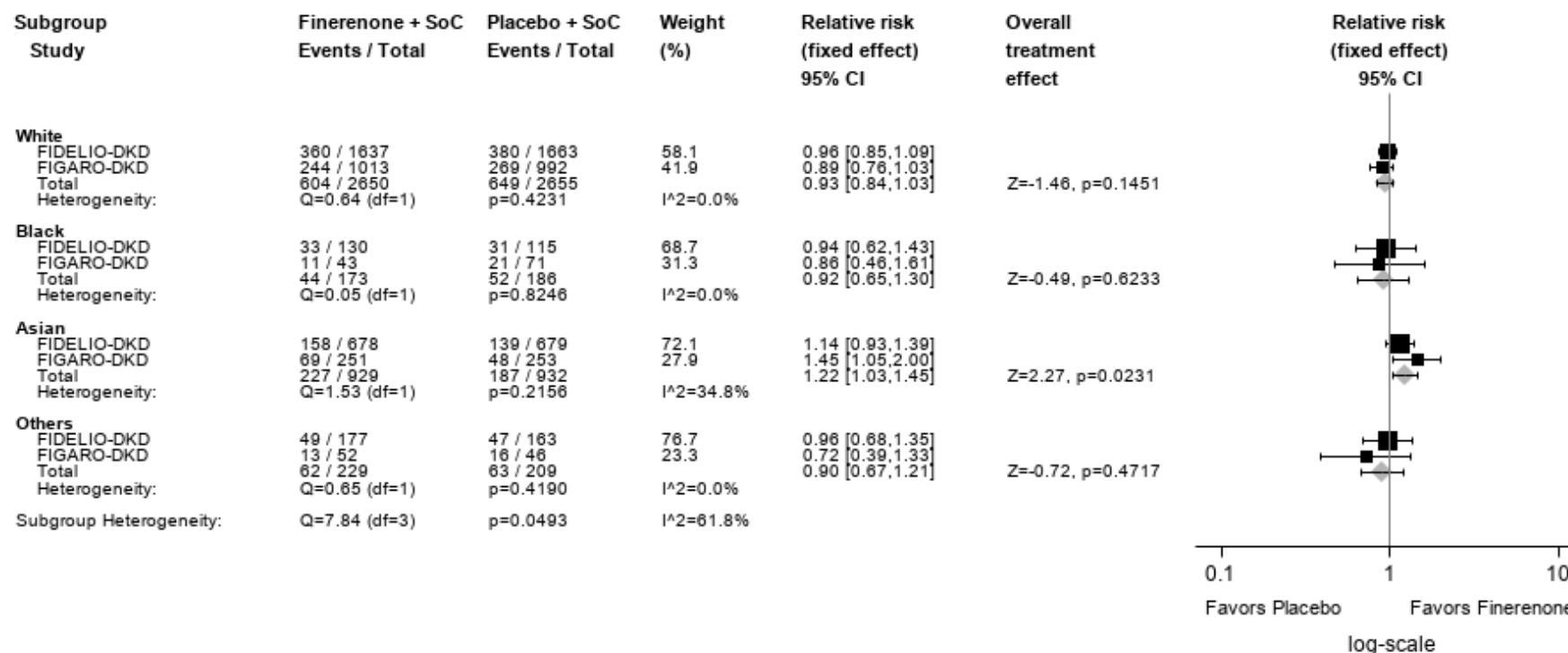


Abbildung 294: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Abbildung 295: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um  $\geq 15$  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

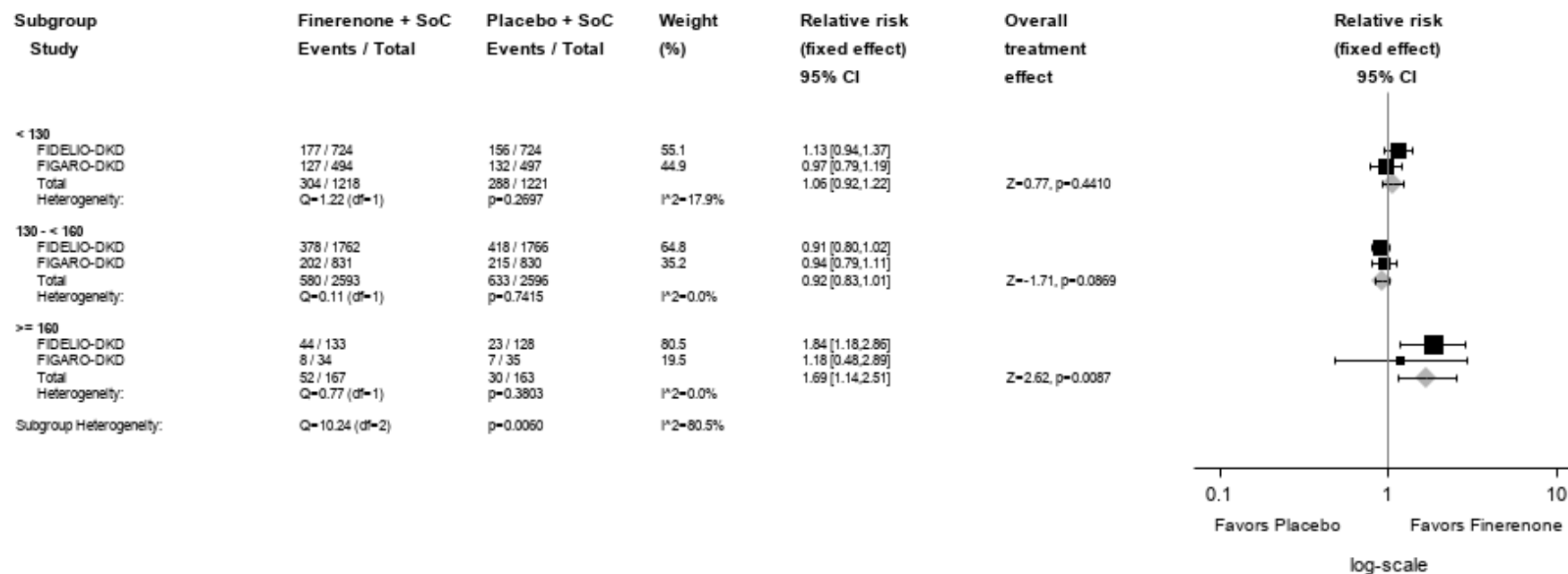
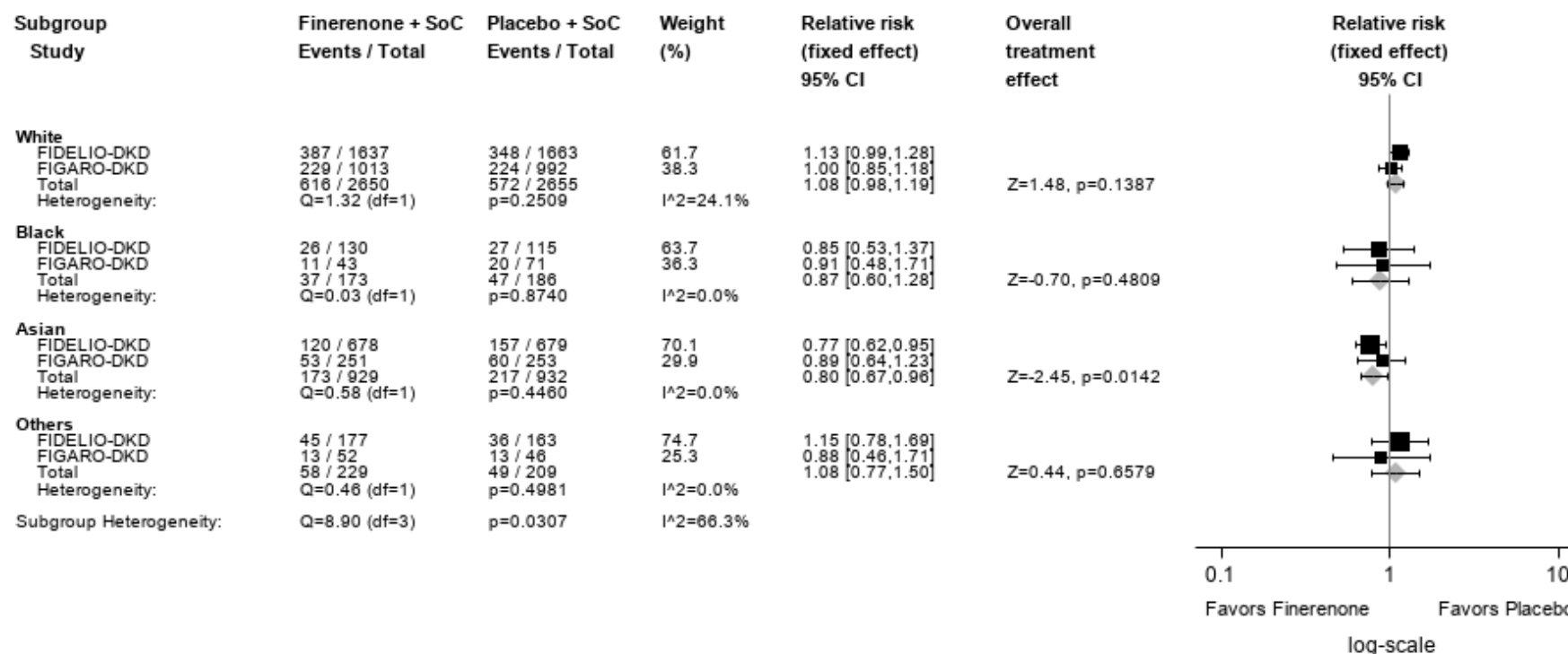


Abbildung 296: IPD-Meta-Analyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

## 4.3.1.3.2.5 KDQoL-36 – RCT

Abbildung 297: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um  $\geq 15$  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

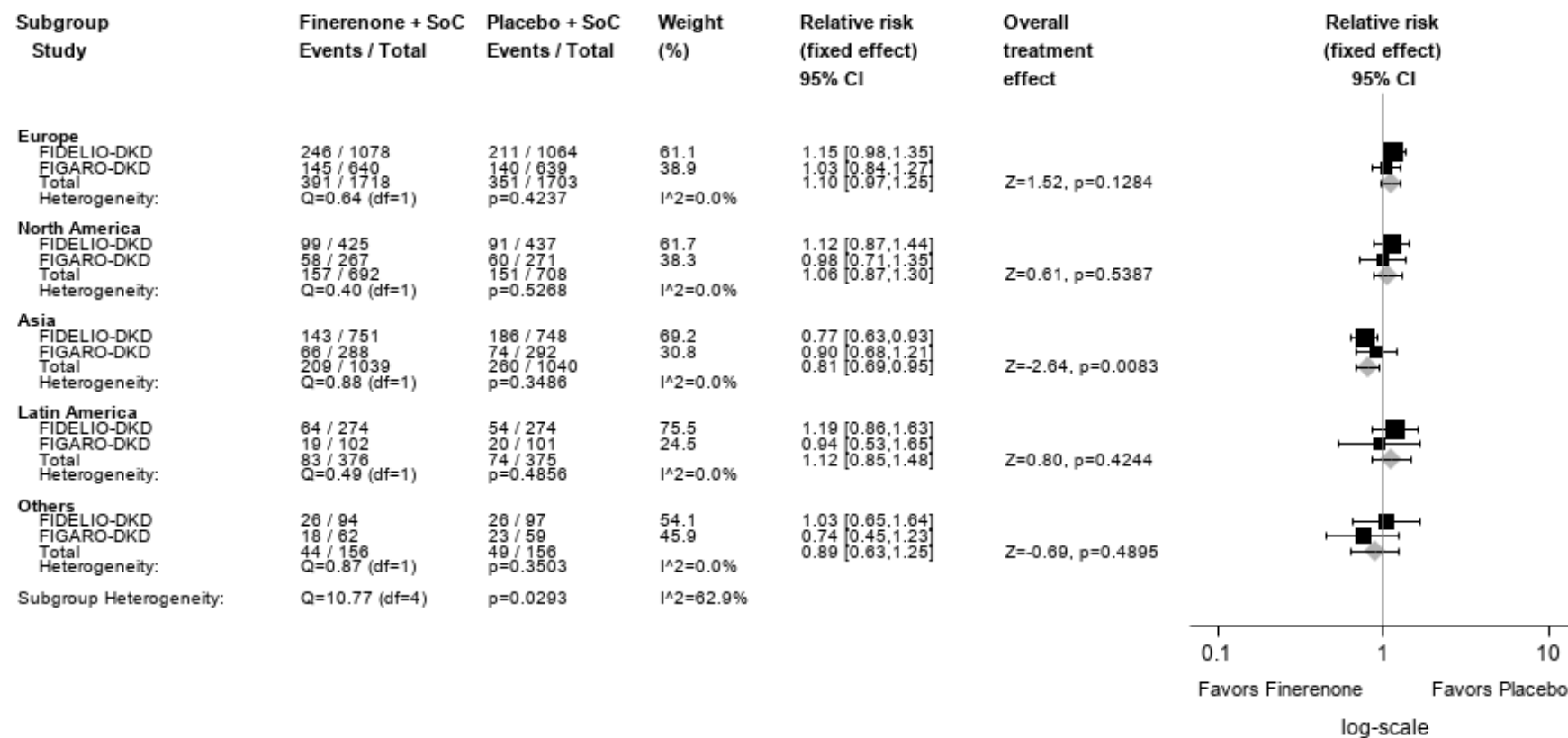


Abbildung 298: IPD-Meta-Analyse für Domäne Symptome und Probleme der Nierenerkrankung des KDQoL-36 (Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

## 4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

## Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

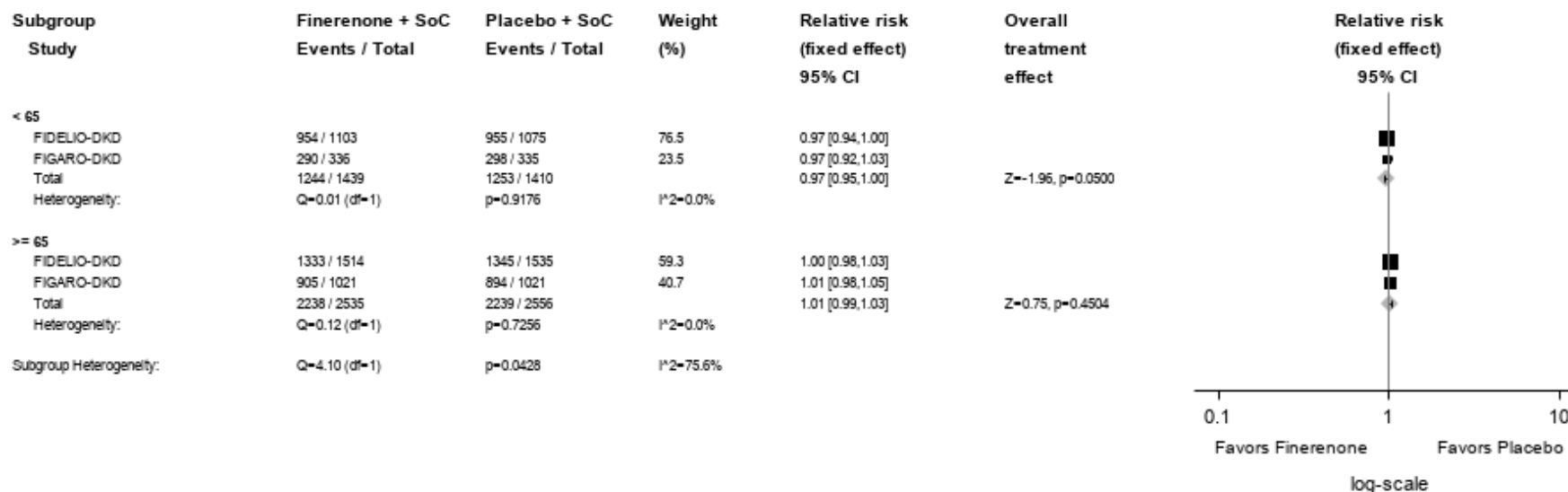


Abbildung 299: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

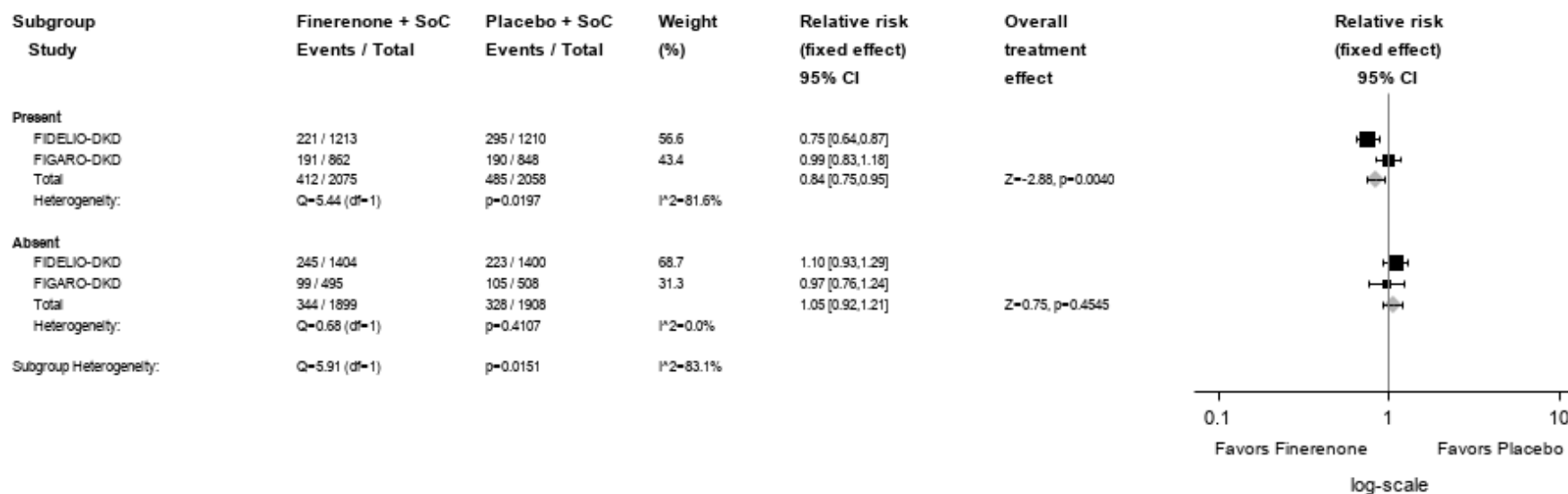


Abbildung 300: IPD-Meta-Analyse für schwere UE in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

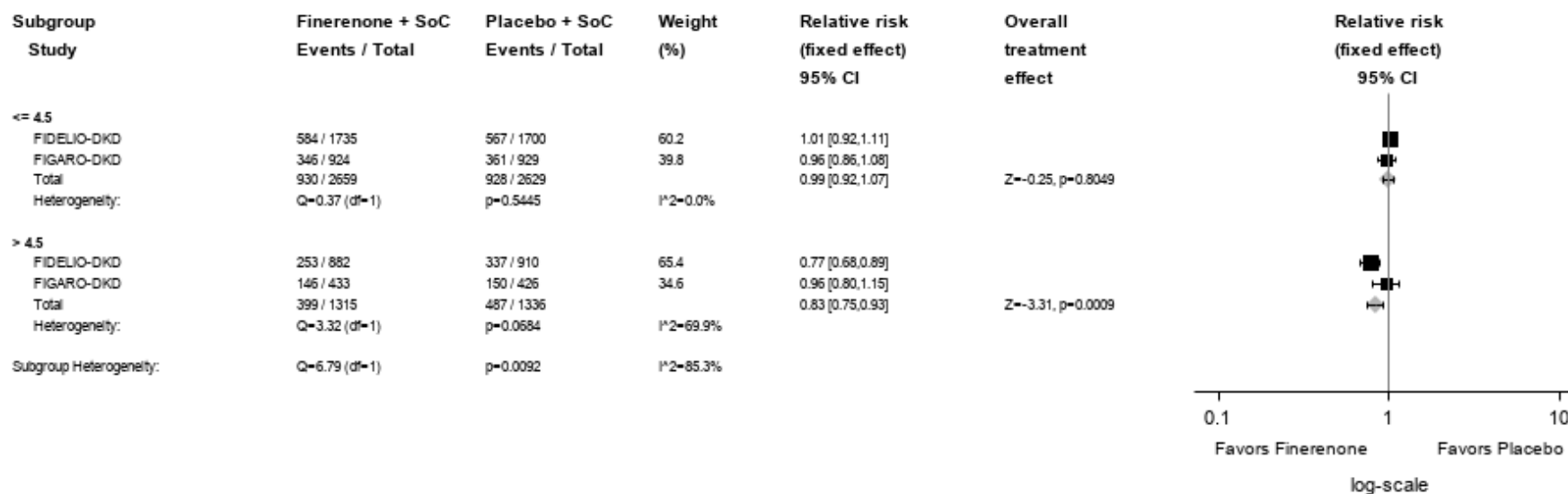


Abbildung 301: IPD-Meta-Analyse für SUE in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

### Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

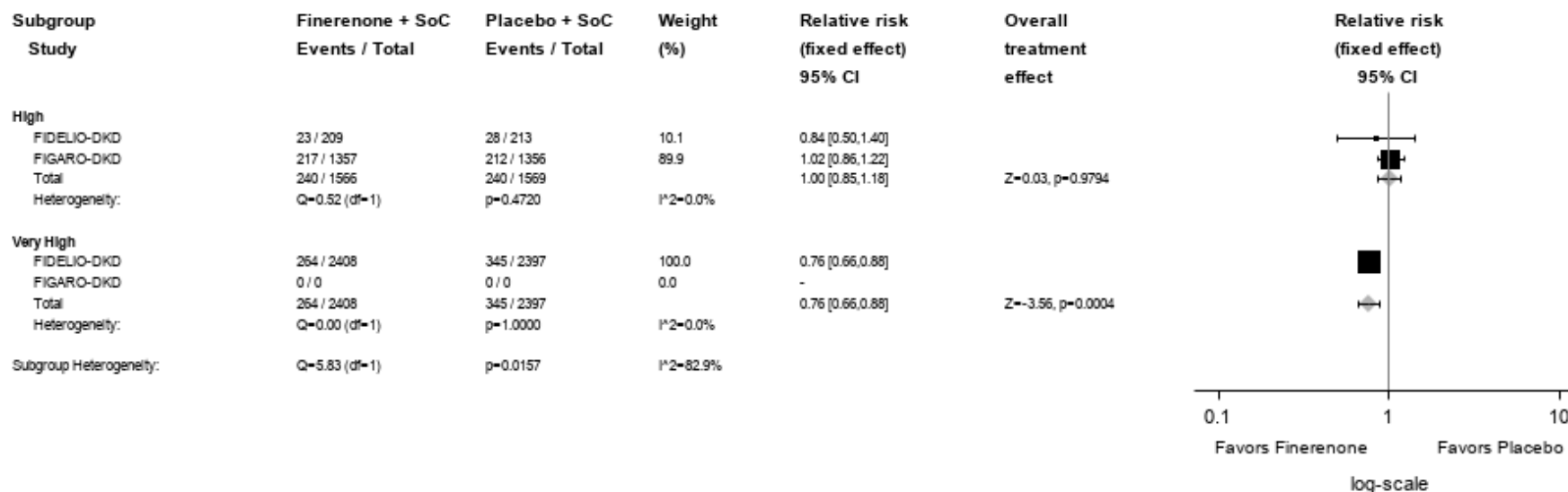


Abbildung 302: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Herzerkrankungen in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

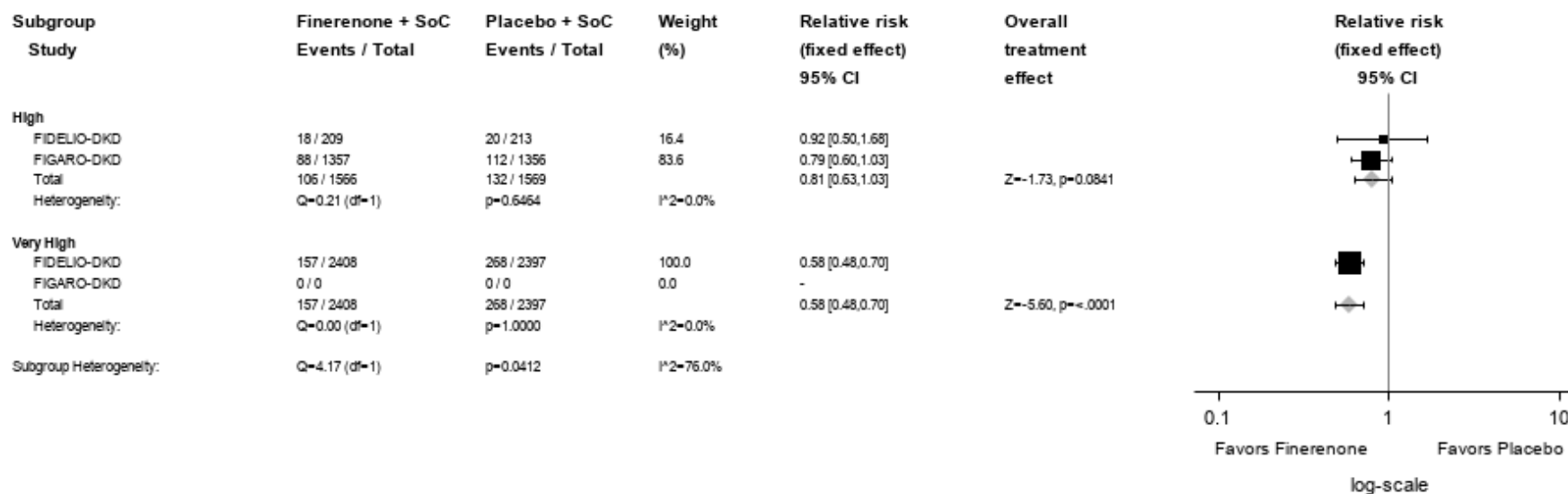


Abbildung 303: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Ödem peripher in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

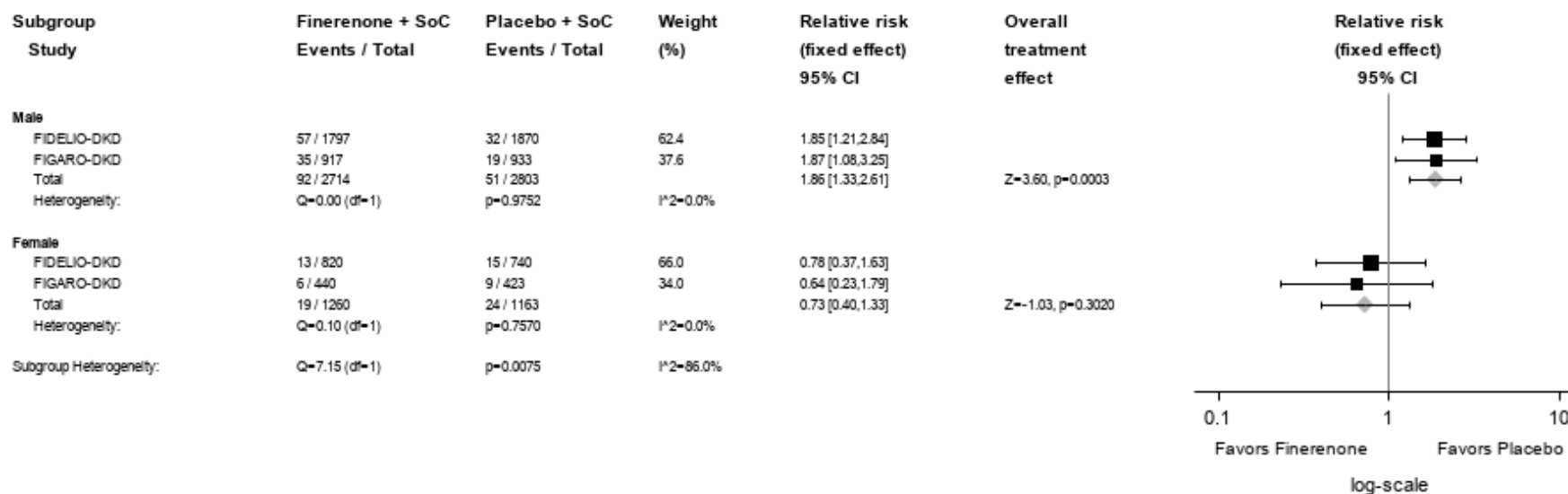


Abbildung 304: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Verletzung der Gliedmaßen in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

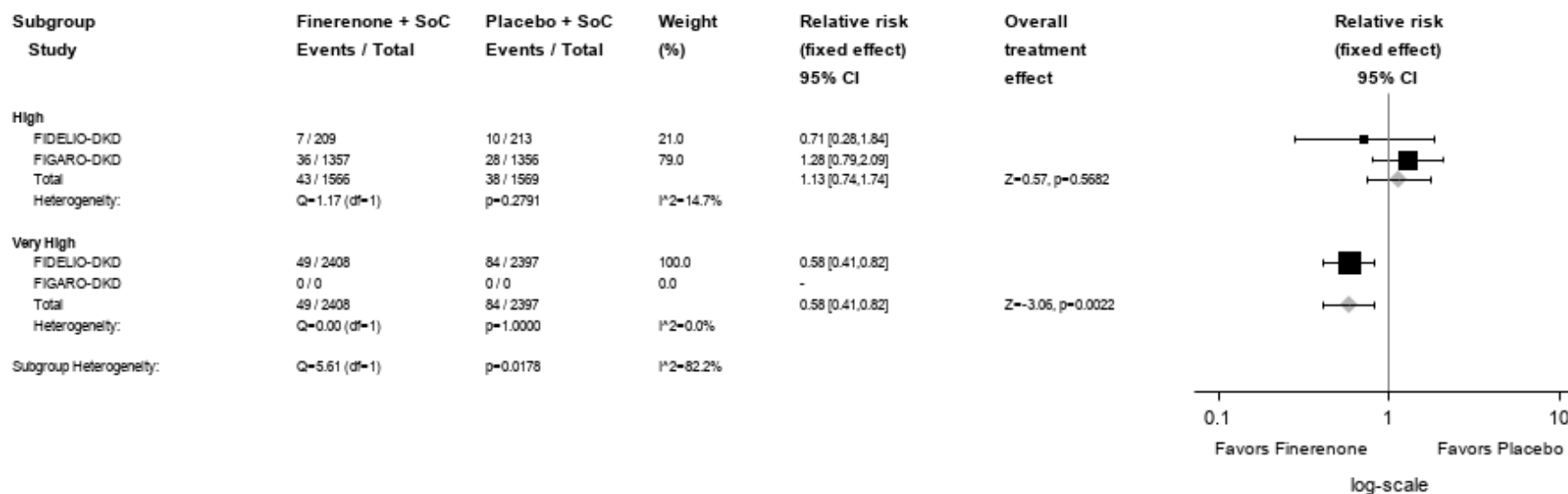


Abbildung 305: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht in der Subgruppe UACR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

| Subgroup<br>Study       | Finerenone + SoC<br>Events / Total | Placebo + SoC<br>Events / Total | Weight<br>(%)         | Relative risk<br>(fixed effect)<br>95% CI | Overall<br>treatment<br>effect |
|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>&lt; 65</b>          |                                    |                                 |                       |                                           |                                |
| FIDELIO-DKD             | 27 / 1103                          | 19 / 1075                       | 78.4                  | 1.38 [0.77,2.48]                          | Z=0.58, p=0.5634               |
| FIGARO-DKD              | 5 / 336                            | 8 / 335                         | 21.6                  | 0.62 [0.21,1.89]                          |                                |
| Total                   | 32 / 1439                          | 27 / 1410                       |                       | 1.16 [0.70,1.93]                          |                                |
| Heterogeneity:          | Q=1.57 (df=1)                      | p=0.2105                        | I <sup>2</sup> =36.2% |                                           |                                |
| <b>&gt;= 65</b>         |                                    |                                 |                       |                                           |                                |
| FIDELIO-DKD             | 45 / 1514                          | 18 / 1535                       | 57.0                  | 2.53 [1.47,4.36]                          | Z=4.76, p=<.0001               |
| FIGARO-DKD              | 38 / 1021                          | 13 / 1021                       | 43.0                  | 2.92 [1.57,5.45]                          |                                |
| Total                   | 83 / 2535                          | 31 / 2556                       |                       | 2.70 [1.79,4.06]                          |                                |
| Heterogeneity:          | Q=0.11 (df=1)                      | p=0.7352                        | I <sup>2</sup> =0.0%  |                                           |                                |
| Subgroup Heterogeneity: | Q=6.44 (df=1)                      | p=0.0112                        | I <sup>2</sup> =84.5% |                                           |                                |

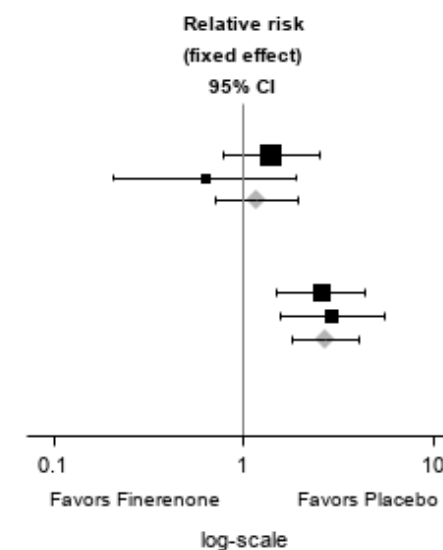


Abbildung 306: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Kalium im Blut erhöht in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

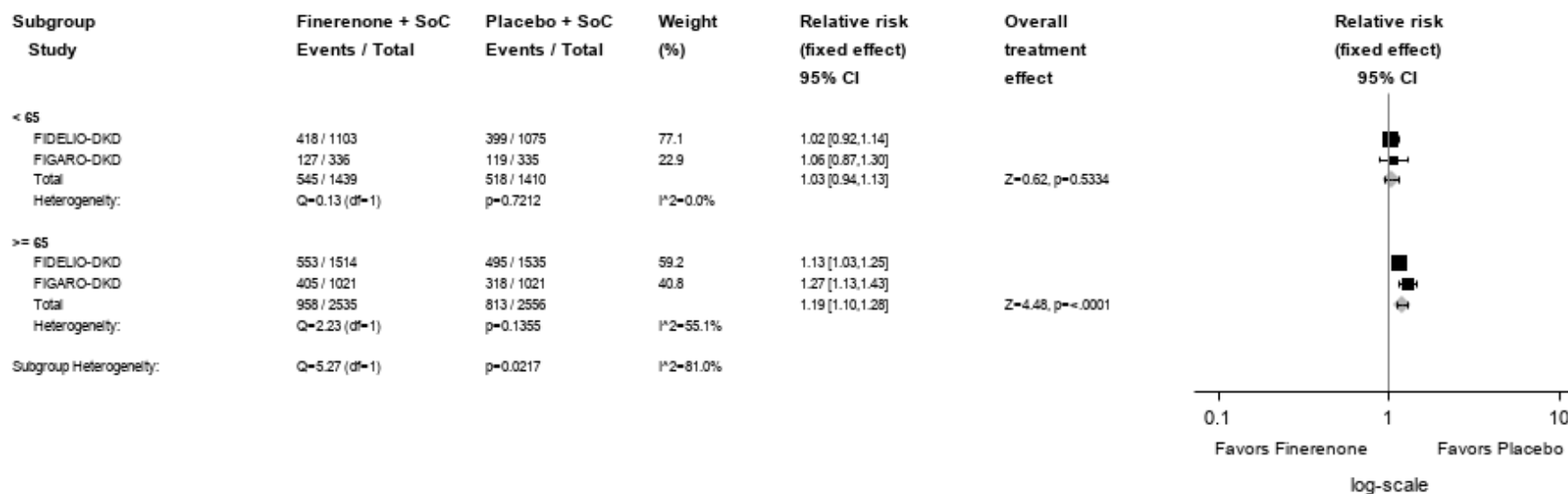


Abbildung 307: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

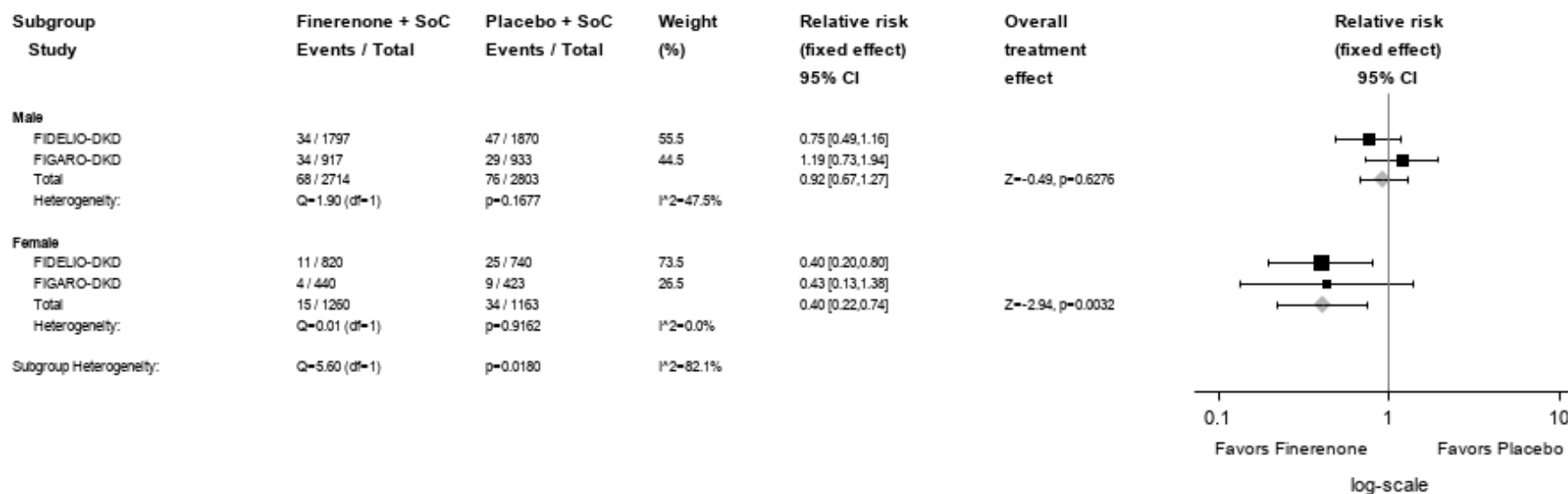


Abbildung 308: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus in der Subgruppe Geschlecht aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

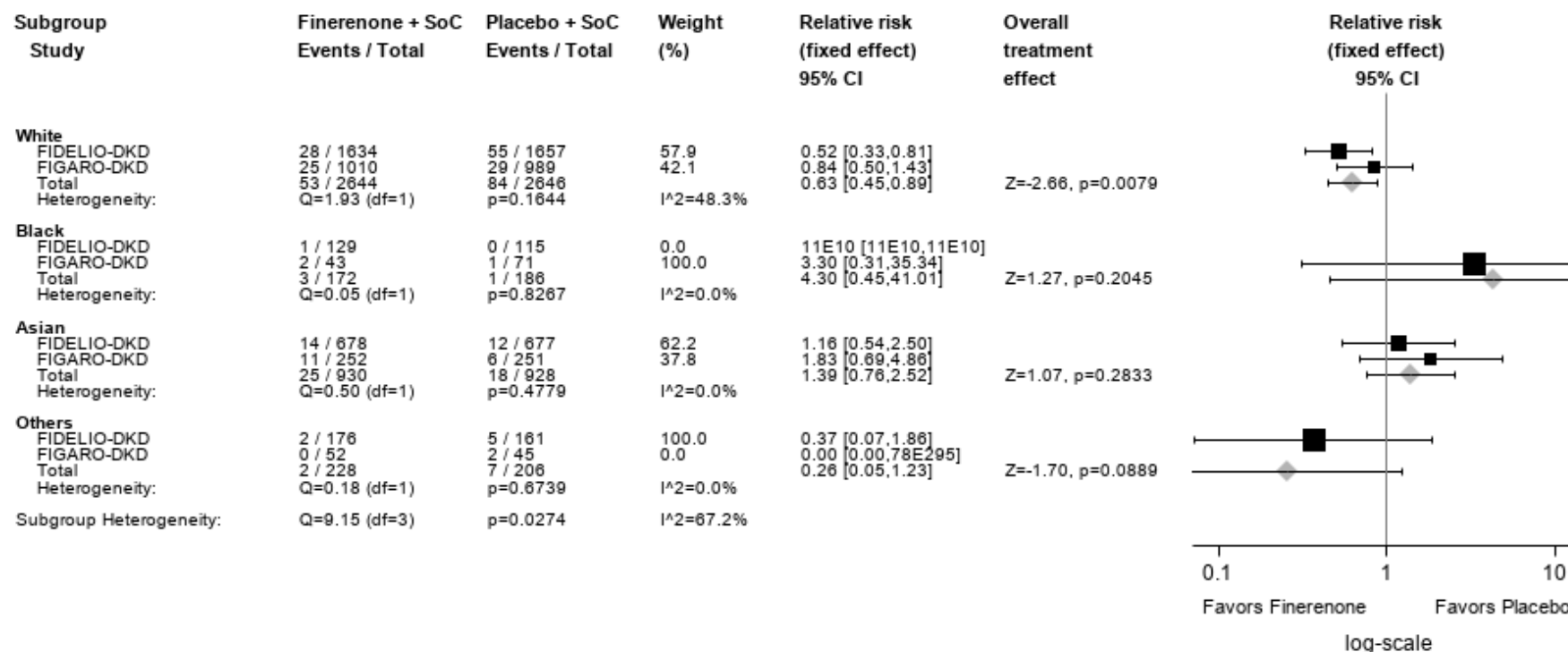


Abbildung 309: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Diabetes mellitus in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

| Subgroup<br>Study       | Finerenone + SoC<br>Events / Total | Placebo + SoC<br>Events / Total | Weight<br>(%)         | Relative risk<br>(fixed effect)<br>95% CI | Overall<br>treatment<br>effect |
|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| < 65                    |                                    |                                 |                       |                                           |                                |
| FIDELIO-DKD             | 188 / 1103                         | 106 / 1075                      | 85.1                  | 1.73 [1.38,2.16]                          | Z=4.85, p=<.0001               |
| FIGARO-DKD              | 29 / 336                           | 22 / 335                        | 14.9                  | 1.31 [0.77,2.24]                          |                                |
| Total                   | 217 / 1439                         | 128 / 1410                      |                       | 1.66 [1.35,2.04]                          |                                |
| Heterogeneity:          | Q=0.86 (df=1)                      | p=0.3526                        | I <sup>2</sup> =0.0%  |                                           |                                |
| ≥ 65                    |                                    |                                 |                       |                                           |                                |
| FIDELIO-DKD             | 240 / 1514                         | 102 / 1535                      | 61.9                  | 2.39 [1.91,2.97]                          | Z=10.08, p=<.0001              |
| FIGARO-DKD              | 157 / 1021                         | 62 / 1021                       | 38.1                  | 2.53 [1.91,3.35]                          |                                |
| Total                   | 397 / 2535                         | 164 / 2556                      |                       | 2.44 [2.05,2.90]                          |                                |
| Heterogeneity:          | Q=0.11 (df=1)                      | p=0.7433                        | I <sup>2</sup> =0.0%  |                                           |                                |
| Subgroup Heterogeneity: | Q=7.88 (df=1)                      | p=0.0050                        | I <sup>2</sup> =87.3% |                                           |                                |

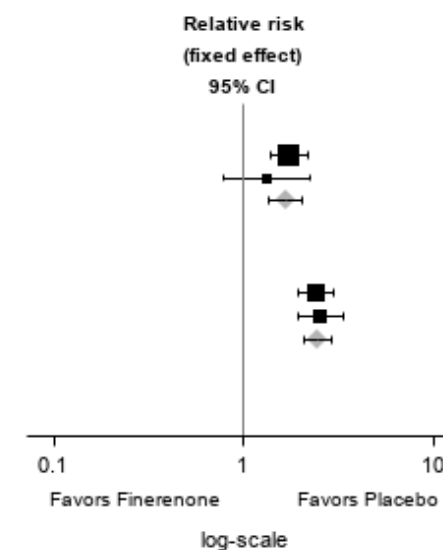


Abbildung 310: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Alter aus RCT; Intervention vs. Kontrolle  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

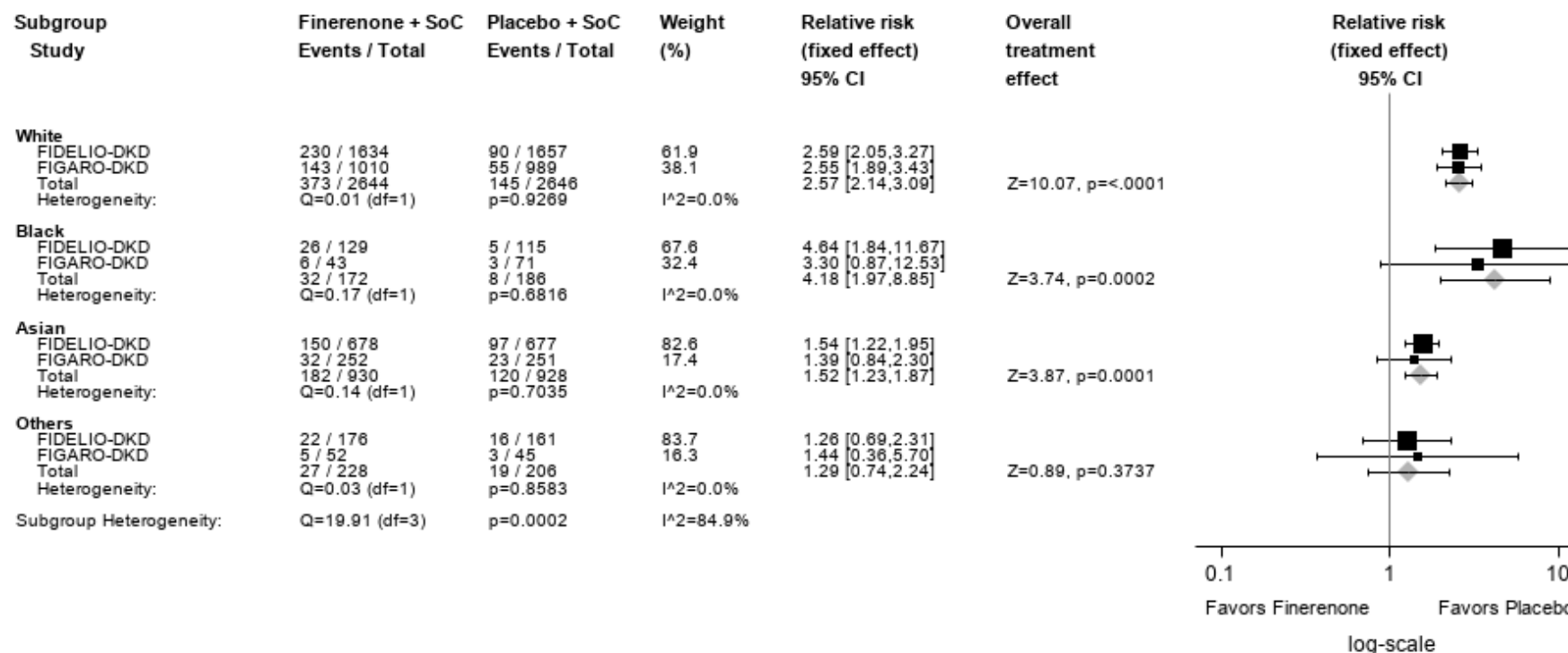


Abbildung 311: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

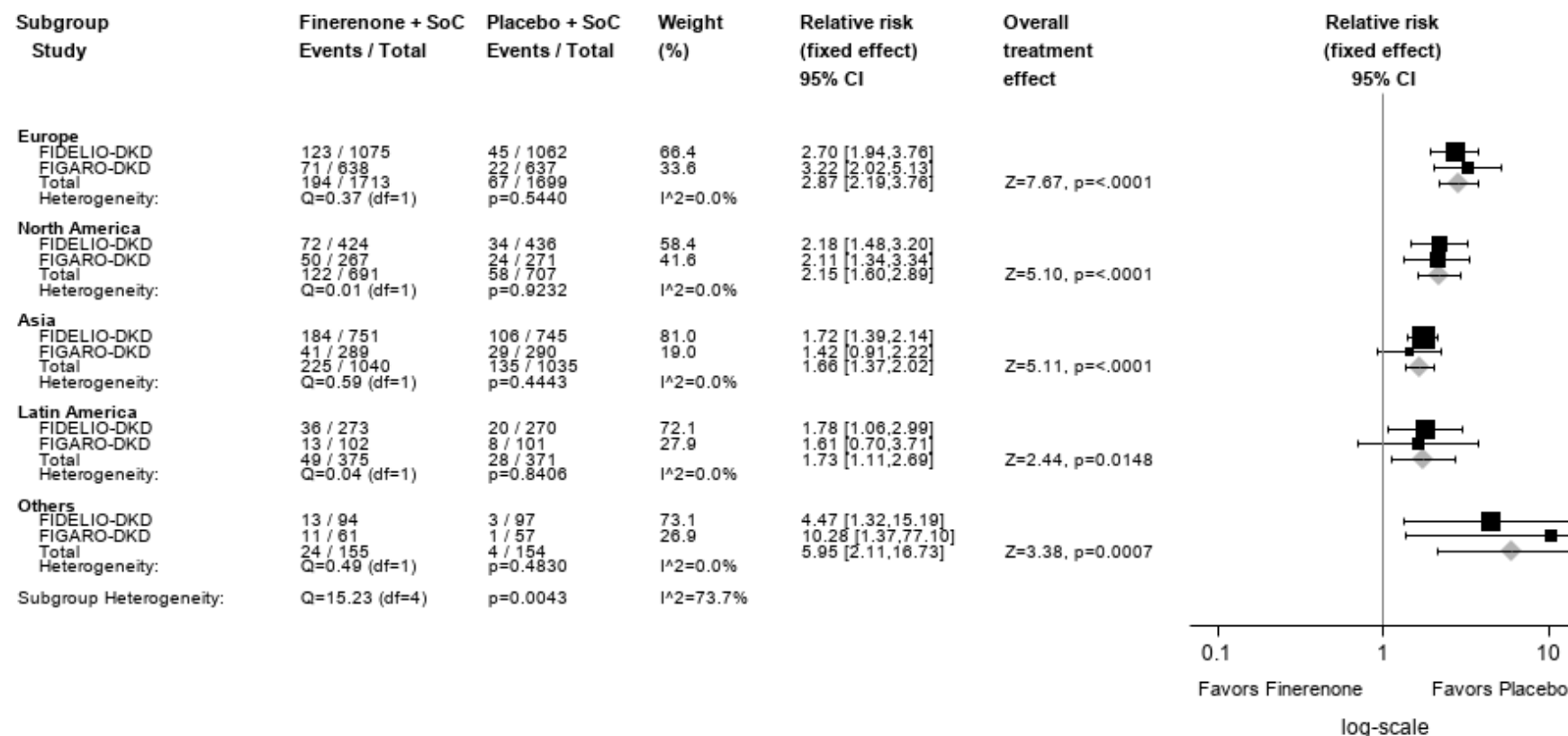


Abbildung 312: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe Region aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

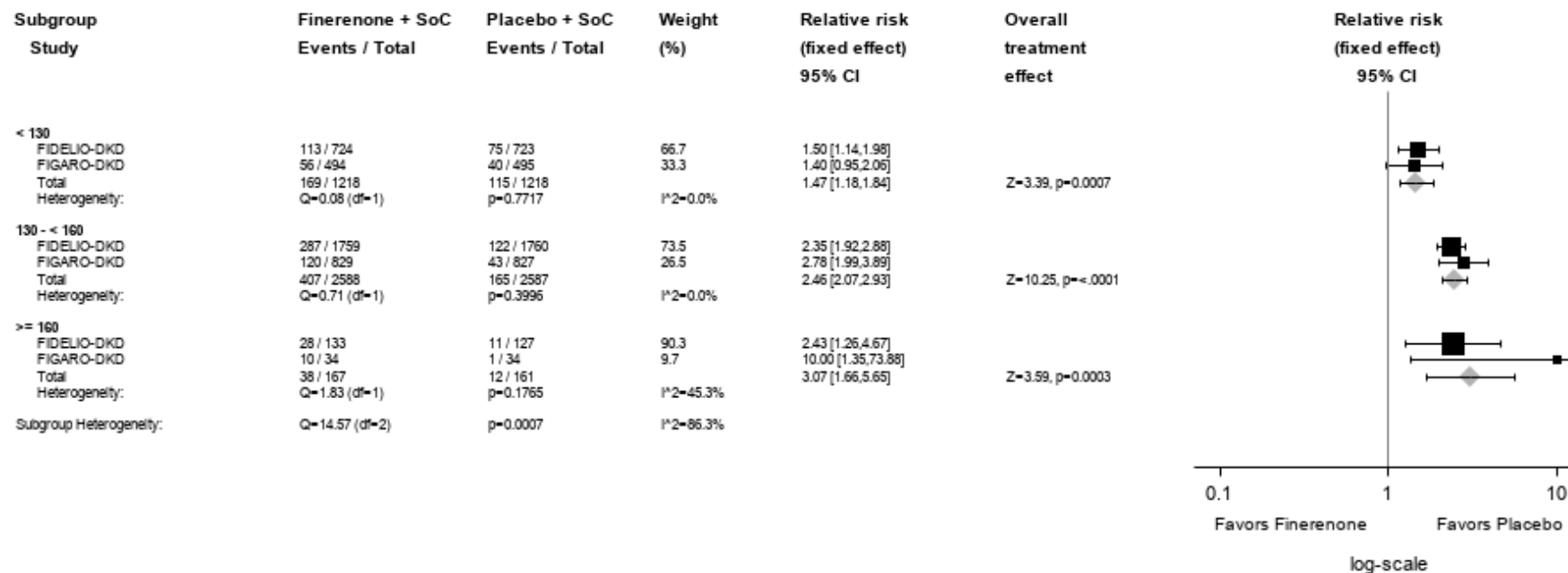


Abbildung 313: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hyperkaliämie in der Subgruppe SBP zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

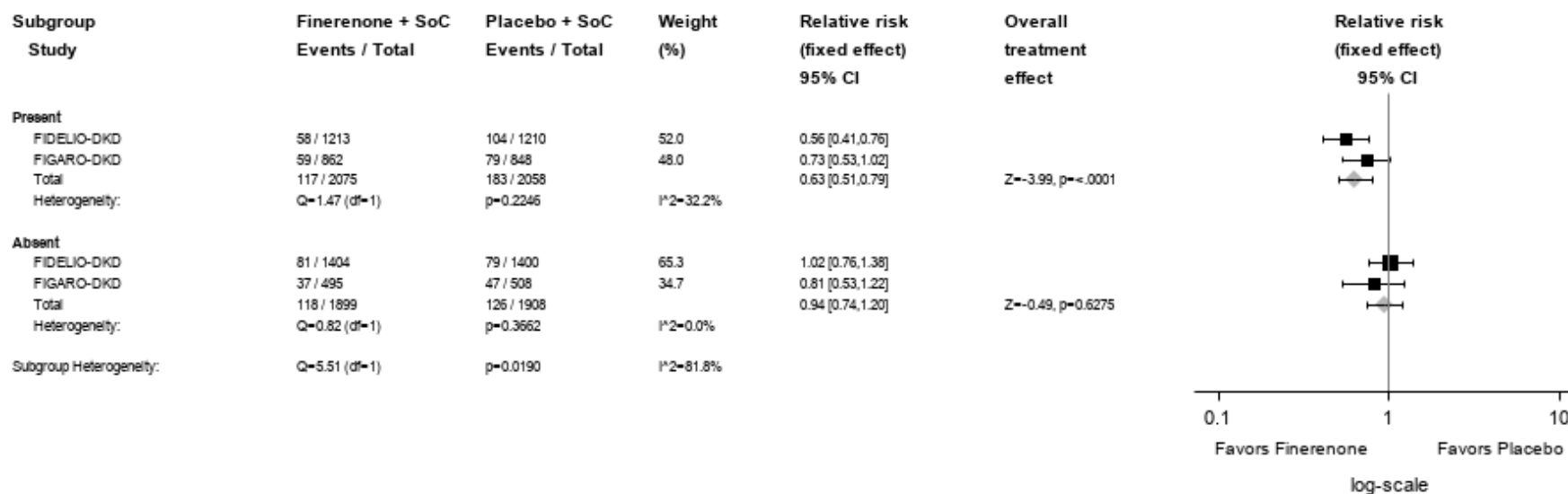


Abbildung 314: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

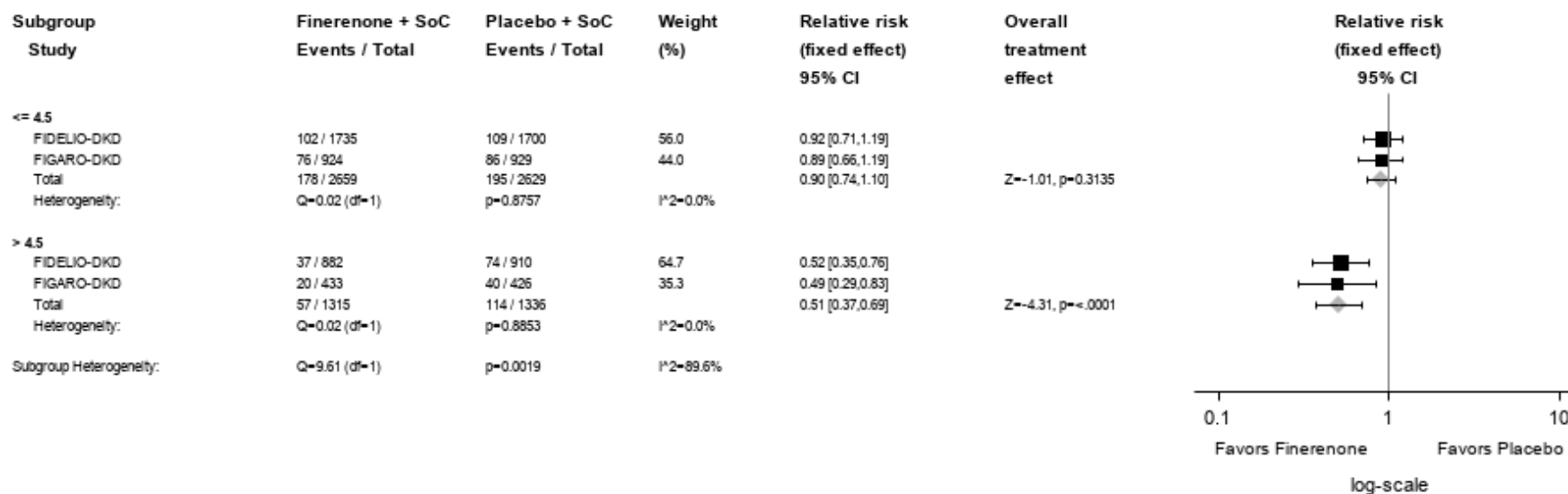


Abbildung 315: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

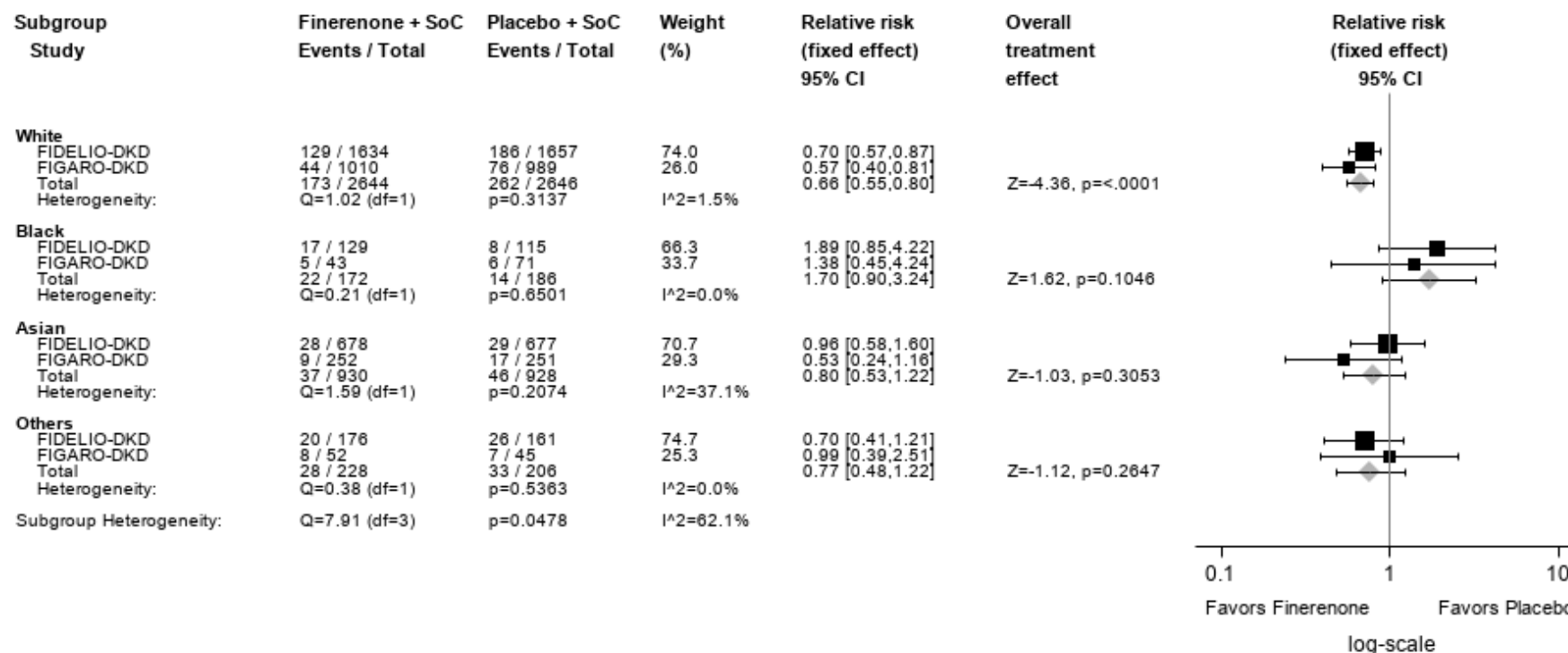


Abbildung 316: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypotonie in der Subgruppe Abstammung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

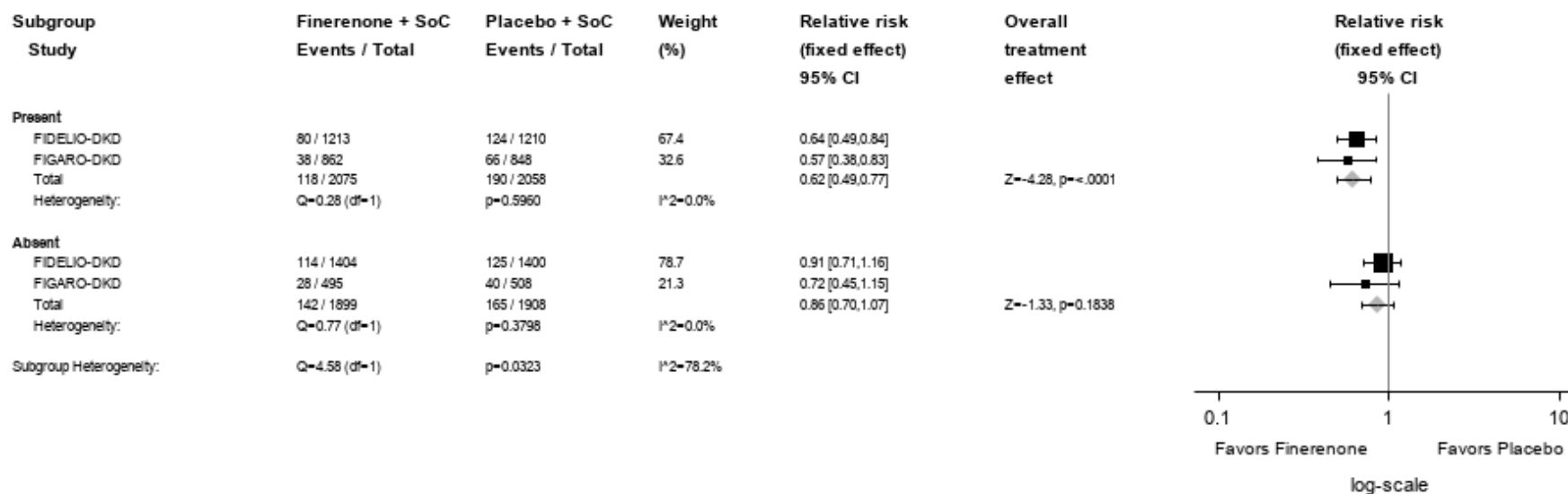


Abbildung 317: IPD-Meta-Analyse für jegliche UE mit dem PT Hypotonie in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

### Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten)

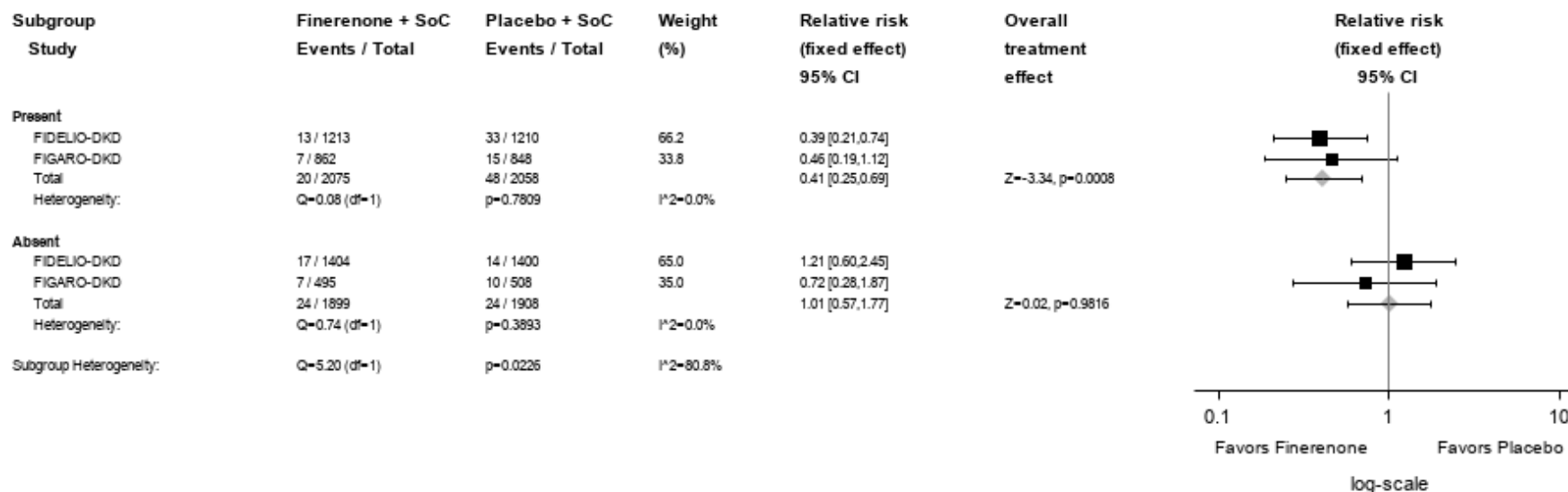


Abbildung 318: IPD-Meta-Analyse für schwere UE mit dem PT Pneumonie in der Subgruppe Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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)

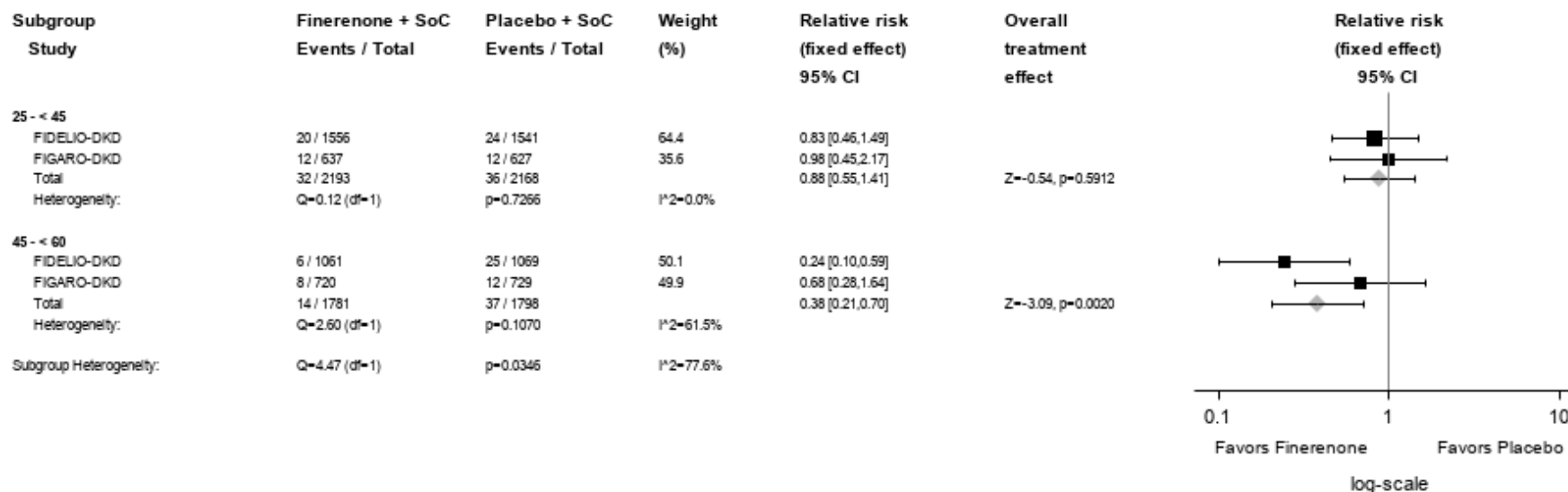


Abbildung 319: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Herzerkrankungen in der Subgruppe eGFR zum Zeitpunkt des Screenings aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



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

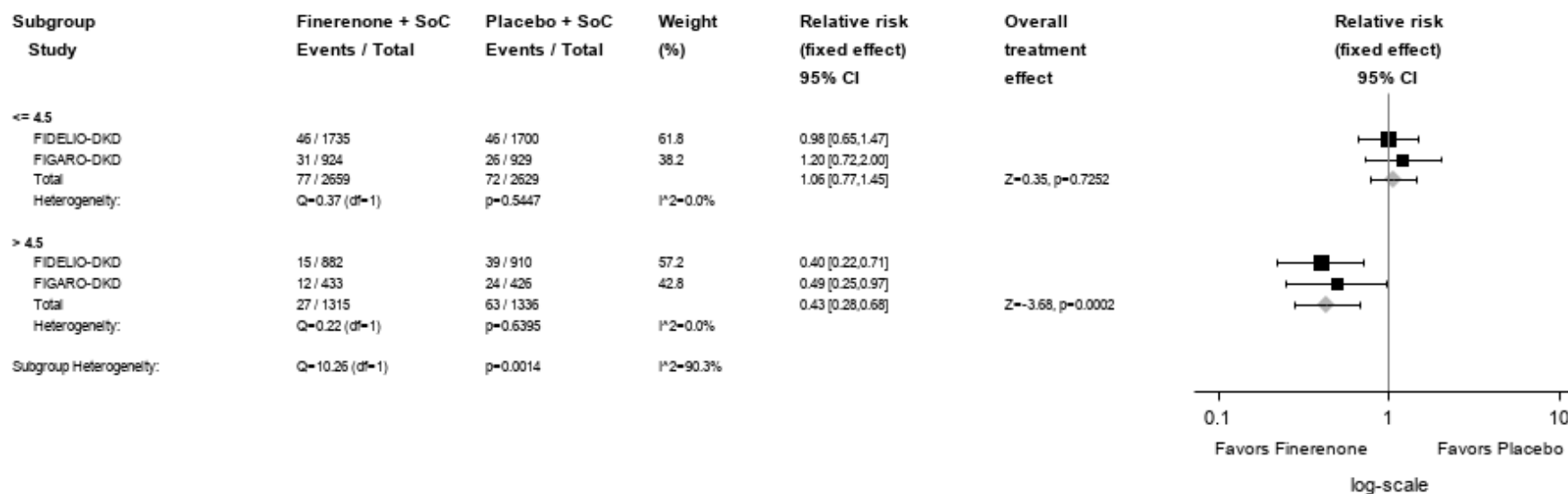


Abbildung 320: IPD-Meta-Analyse für SUE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Subgruppe Serumkaliumwert zu Baseline aus RCT; Intervention vs. Kontrolle

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)<br>Zusatzauswertungen (Bayer AG 2022a)<br>Registereinträge (ClinicalTrialsGOV 2021; EU-CTR 2021)<br>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)<br>Zusatzauswertungen (Bayer AG 2022b)<br>Registereinträge (ClinicalTrialsGOV 2022; EU-CTR 2022)<br>Publikationen und sonstige Quellen (Filippatos 2022a; Pitt 2021; Ruilope 2022b)                                                                                                 |
| FIDELITY           | CSR (Bayer AG 2021a)<br>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-<br>bezogene<br>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-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|----------------|--------------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1              | <Studie 1>               | •            |                             | •                           | •                           |
| 2              | <Studie 2><br><Studie 3> | •<br>•       |                             | •<br>•                      |                             |
| 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 &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 &lt;Endpunkt xxx&gt; 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.

#### 4.3.2.2.2 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-<br>bezogene<br>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 &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>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-<br>bezogene<br>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.

#### 4.3.2.3.3.2 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 3 und 4 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 4A untersuchte Zielpopulation umfasst Erwachsene mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 3 und 4 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. Mit zunehmender Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lage der Patienten hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität deutlich, wobei allerdings auch frühere CKD-Stadien bereits mit Einbußen der Lebenserwartung assoziiert sind (Cruz 2011; Wen 2017). 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. Besonders das gemeinsame Auftreten von CKD und T2DM ist mit einer erhöhten Morbidität und einer verringerten 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 manifestierter 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. Bei niedrigeren eGFR-Ausgangswerten, wie sie bei der im vorliegenden Modul 4A betrachteten Population der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 vorliegen, entspricht eine anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 57\%$  gegenüber Baseline einer Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 (schwere Nierenfunktionseinschränkung) oder sogar zu Stadium 5 (ESRD) 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 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 Teilpopulationen 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 3 und 4 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 <sup>a</sup>                     | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                             | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                    |
| Gesamtmortalität                          | 369/3.981 (9,3) vs. 389/3.982 (9,8)<br>HR: 0,94 [0,82; 1,09]; 0,4210                                                                                                                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| <b>Morbidität</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                    |
| Renal bedingte Morbidität                 |                                                                                                                                                                                                                                      | Beleg für einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen     |
| Kombinierter Nierenendpunkt               | 280/3.981 (7,0) vs. 341/3.982 (8,6)<br>HR: 0,82 [0,70; 0,96]; 0,0144                                                                                                                                                                 |                                                    |
| Beginn von Nierenversagen                 | 230/3.981 (5,8) vs. 251/3.982 (6,3)<br>HR: 0,90 [0,75; 1,07]; 0,2327                                                                                                                                                                 |                                                    |
| Kardiovaskulär bedingte Morbidität        |                                                                                                                                                                                                                                      | Beleg für einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen     |
| Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt    | 528/3.981 (13,3) vs. 615/3.982 (15,4)<br>HR: 0,84 [0,74; 0,94]; 0,0026                                                                                                                                                               |                                                    |
| Schwere HF-bedingte Ereignisse            | 190/3.981 (4,8) vs. 233/3.982 (5,9)<br>HR: 0,81 [0,67; 0,98]; 0,0299                                                                                                                                                                 |                                                    |
| Myokardinfarkt                            | 121/3.981 (3,0) vs. 141/3.982 (3,5)<br>HR: 0,84 [0,66; 1,08]; 0,1696                                                                                                                                                                 |                                                    |
| Schlaganfall                              | 128/3.981 (3,2) vs. 141/3.982 (3,5)<br>HR: 0,89 [0,70; 1,14]; 0,3586                                                                                                                                                                 |                                                    |
| Gesamthospitalisierung                    | 1.846/3.981 (46,4) vs. 1.914/3.982 (48,1)<br>HR: 0,95 [0,89; 1,01]; 0,1162                                                                                                                                                           | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| Gesundheitszustand: EQ-5D VAS             | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte<br>1.320/3.981 (33,2) vs. 1.304/3.982 (32,7)<br>RR: 1,01 [0,95; 1,08]; 0,6980<br><br>Verbesserung um $\geq 15$ Punkte<br>937/3.981 (23,5) vs. 951/3.982 (23,9)<br>RR: 0,98 [0,91; 1,06]; 0,6911 | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                    |
| KDQoL-36                                  |                                                                                                                                                                                                                                      | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| PCS                                       | Verschlechterung um $\geq 8$ Punkte<br>1.318/3.981 (33,1) vs. 1.358/3.982 (34,1)<br>RR: 0,97 [0,91; 1,03]; 0,3498<br><br>Verbesserung um $\geq 8$ Punkte<br>881/3.981 (22,1) vs. 850/3.982 (21,3)<br>RR: 1,04 [0,95; 1,13]; 0,3867   |                                                    |

| Endpunkt <sup>a</sup>                                          | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                               | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| MCS                                                            | Verschlechterung um $\geq 9$ Punkte<br>1.359/3.981 (34,1) vs. 1.253/3.982 (31,5)<br>RR: 1,09 [1,02;1,16]; 0,0090<br><br>Verbesserung um $\geq 9$ Punkte<br>832/3.981 (20,9) vs. 827/3.982 (20,8)<br>RR: 1,01 [0,92;1,10]; 0,8682       |                                                    |
| Krankheitslast der<br>Nierenerkrankung                         | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte<br>1.516/3.981 (38,1) vs. 1.459/3.982 (36,6)<br>RR: 1,04 [0,98;1,10]; 0,1990<br><br>Verbesserung um $\geq 15$ Punkte<br>1.164/3.981 (29,2) vs. 1.177/3.982 (29,6)<br>RR: 0,99 [0,92;1,06]; 0,7584 |                                                    |
| Symptome und Probleme                                          | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte<br>884/3.981 (22,2) vs. 885/3.982 (22,2)<br>RR: 1,00 [0,92;1,08]; 0,9589<br><br>Verbesserung um $\geq 15$ Punkte<br>491/3.981 (12,3) vs. 474/3.982 (11,9)<br>RR: 1,04 [0,92;1,17]; 0,5630         |                                                    |
| Auswirkungen der<br>Nierenerkrankung auf das<br>tägliche Leben | Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte<br>1.032/3.981 (25,9) vs. 1.011/3.982 (25,4)<br>RR: 1,02 [0,95;1,10]; 0,6178<br><br>Verbesserung um $\geq 15$ Punkte<br>630/3.981 (15,8) vs. 621/3.982 (15,6)<br>RR: 1,01 [0,92;1,12]; 0,7932     |                                                    |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |
| Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse                       |                                                                                                                                                                                                                                        | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| Jegliche UE                                                    | 3.482/3.974 (87,6) vs. 3.492/3.966 (88,0)<br>RR: 1,00 [0,98; 1,01]; 0,5623                                                                                                                                                             |                                                    |
| Schwere UE                                                     | 756/3.974 (19,0) vs. 813/3.966 (20,5)<br>RR: 0,93 [0,85; 1,01]; 0,1023                                                                                                                                                                 |                                                    |
| SUE <sup>b</sup>                                               | 1.329/3.974 (33,4) vs. 1.415/3.966 (35,7)<br>RR: 0,94 [0,88; 1,00]; 0,0378                                                                                                                                                             |                                                    |
| UE, die zum Therapieabbruch<br>führen                          | 319/3.974 (8,0) vs. 246/3.966 (6,2)<br>RR: 1,29 [1,10; 1,52]; 0,0016                                                                                                                                                                   |                                                    |

| Endpunkt <sup>a</sup>                                                  | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                    | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>d</sup>          |                                                                                                                                                                                             | Beleg für einen geringen<br>Zusatznutzen           |
| SOC Herzerkrankungen <sup>c</sup>                                      | <b>FIDELIO-DKD</b><br>287/2.617 (11,0) vs. 373/2.610 (14,3)<br>RR: 0,77 [0,66; 0,89]; 0,0003<br><b>FIGARO-DKD</b><br>217/1.357 (16,0) vs. 212/1.356 (15,6)<br>RR: 1,02 [0,86; 1,22]; 0,7989 |                                                    |
| PT Herzinsuffizienz                                                    | 49/3.974 (1,2) vs. 86/3.966 (2,2)<br>RR: 0,57 [0,40; 0,81]; 0,0015                                                                                                                          |                                                    |
| PT Herzinsuffizienz chronisch                                          | 19/3.974 (0,5) vs. 39/3.966 (1,0)<br>RR: 0,49 [0,28; 0,84]; 0,0098                                                                                                                          |                                                    |
| SOC Allgemeine Erkrankungen<br>und Beschwerden am<br>Verabreichungsort | 739/3.974 (18,6) vs. 906/3.966 (22,8)<br>RR: 0,81 [0,75; 0,89]; <0,0001                                                                                                                     |                                                    |
| PT Asthenie                                                            | 56/3.974 (1,4) vs. 83/3.966 (2,1)<br>RR: 0,67 [0,48; 0,94]; 0,0211                                                                                                                          |                                                    |
| PT Ödem peripher                                                       | 263/3.974 (6,6) vs. 400/3.966 (10,1)<br>RR: 0,66 [0,56; 0,76]; <0,0001                                                                                                                      |                                                    |
| PT Pneumonie                                                           | 176/3.974 (4,4) vs. 252/3.966 (6,4)<br>RR: 0,70 [0,58; 0,84]; 0,0002                                                                                                                        |                                                    |
| PT Kreatinphosphokinase im<br>Blut erhöht <sup>c</sup>                 | <b>FIDELIO-DKD</b><br>56/2.617 (2,1) vs. 94/2.610 (3,6)<br>RR: 0,59 [0,43; 0,82]; 0,0018<br><b>FIGARO-DKD</b><br>36/1.357 (2,7) vs. 28/1.356 (2,1)<br>RR: 1,29 [0,79; 2,09]; 0,3143         |                                                    |
| PT Diabetes mellitus <sup>b</sup>                                      | 83/3.974 (2,1) vs. 110/3.966 (2,8)<br>RR: 0,75 [0,57; 1,00]; 0,0489                                                                                                                         |                                                    |
| PT Hypokaliämie                                                        | 43/3.974 (1,1) vs. 95/3.966 (2,4)<br>RR: 0,45 [0,32; 0,65]; <0,0001                                                                                                                         |                                                    |
| PT Bandscheibenprotrusion                                              | 22/3.974 (0,6) vs. 41/3.966 (1,0)<br>RR: 0,54 [0,32; 0,90]; 0,0175                                                                                                                          |                                                    |
| PT Synkope                                                             | 54/3.974 (1,4) vs. 85/3.966 (2,1)<br>RR: 0,63 [0,45; 0,89]; 0,0083                                                                                                                          |                                                    |
| SOC Psychiatrische<br>Erkrankungen                                     | 235/3.974 (5,9) vs. 309/3.966 (7,8)<br>RR: 0,76 [0,64; 0,89]; 0,0010                                                                                                                        |                                                    |
| PT Depression <sup>b</sup>                                             | 52/3.974 (1,3) vs. 74/3.966 (1,9)<br>RR: 0,70 [0,49; 1,00]; 0,0485                                                                                                                          |                                                    |

| Endpunkt <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert    | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| PT Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 260/3.974 (6,5) vs. 355/3.966 (9,0)<br>RR: 0,73 [0,63; 0,85]; <0,0001       |                                                    |
| PT Verletzung der Gliedmaßen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 111/3.974 (2,8) vs. 75/3.966 (1,9)<br>RR: 1,48 [1,11; 1,97]; 0,0083         |                                                    |
| PT Kalium im Blut erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 115/3.974 (2,9) vs. 58/3.966 (1,5)<br>RR: 1,98 [1,45; 2,71]; <0,0001        |                                                    |
| PT Glomeruläre Filtrationsrate<br>vermindert                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 233/3.974 (5,9) vs. 175/3.966 (4,4)<br>RR: 1,33 [1,10; 1,61]; 0,0036        |                                                    |
| SOC Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1.503/3.974 (37,8) vs. 1.331/3.966 (33,6)<br>RR: 1,13 [1,06; 1,20]; <0,0001 |                                                    |
| PT Hyperkaliämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 614/3.974 (15,5) vs. 292/3.966 (7,4)<br>RR: 2,10 [1,84; 2,39]; <0,0001      |                                                    |
| PT Pruritus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 147/3.974 (3,7) vs. 102/3.966 (2,6)<br>RR: 1,44 [1,12; 1,84]; 0,0042        |                                                    |
| PT Hypotonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 200/3.974 (5,0) vs. 139/3.966 (3,5)<br>RR: 1,44 [1,16; 1,78]; 0,0008        |                                                    |
| Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                             | Zusatznutzen nicht belegt                          |
| PT Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 44/3.974 (1,1) vs. 72/3.966 (1,8)<br>RR: 0,61 [0,42; 0,89]; 0,0093          |                                                    |
| PT Hyperkaliämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 44/3.974 (1,1) vs. 10/3.966 (0,3)<br>RR: 4,39 [2,21; 8,71]; <0,0001         |                                                    |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                             | Beleg für einen geringen<br>Zusatznutzen           |
| SOC Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 46/3.974 (1,2) vs. 73/3.966 (1,8)<br>RR: 0,63 [0,44; 0,91]; 0,0131          |                                                    |
| SOC Allgemeine Erkrankungen<br>und Beschwerden am<br>Verabreichungsort                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 55/3.974 (1,4) vs. 82/3.966 (2,1)<br>RR: 0,67 [0,48; 0,94]; 0,0202          |                                                    |
| PT Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 98/3.974 (2,5) vs. 146/3.966 (3,7)<br>RR: 0,67 [0,52; 0,86]; 0,0018         |                                                    |
| PT Harnwegsinfektion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 27/3.974 (0,7) vs. 48/3.966 (1,2)<br>RR: 0,56 [0,35; 0,90]; 0,0158          |                                                    |
| SOC Erkrankungen des<br>Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 104/3.974 (2,6) vs. 135/3.966 (3,4)<br>RR: 0,77 [0,60; 0,99]; 0,0411        |                                                    |
| PT Hyperkaliämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 54/3.974 (1,4) vs. 14/3.966 (0,4)<br>RR: 3,85 [2,14; 6,91]; <0,0001         |                                                    |
| 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 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse belegt. |                                                                             |                                                    |

| Endpunkt <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intervention vs. Kontrolle<br>n/N (%)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | Wahrscheinlichkeit und<br>Ausmaß des Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| b: Der tatsächliche Wert der Obergrenze des KI ist <1,00.<br>c: Aufgrund von bedeutsamer statistischer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien werden bei der Ableitung des Zusatznutzens die Einzelstudienresultate berücksichtigt.<br>d: Dargestellt sind Ereignisse, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                                                          |                                                    |

### ***Mortalität: Gesamtmortalität***

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Gleichwohl wurde ein numerischer Vorteil durch die Behandlung mit Finerenon + SoC im Vergleich zur Behandlung mit der zVT erreicht (HR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,09]; p=0,4210).

### ***Fazit zur Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** ist der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### ***Morbidität***

#### ***Renal bedingte Morbidität***

Für den kombinierten Nierenendpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,96]; p=0,0144). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für renal bedingte Ereignisse um 18% 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. Insbesondere entspricht eine anhaltende Abnahme der eGFR um  $\geq 57\%$  gegenüber Baseline bei niedrigen eGFR-Ausgangswerten, wie sie bei der im vorliegenden Modul 4A betrachteten Population der Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 vorliegen, einer Verschlechterung der CKD zu Stadium 4 oder sogar zu Stadium 5 und bildet damit eine schwere bzw. schwerwiegende Verschlechterung der Morbidität ab. Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach eine Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts sowie eine Risikoverringerung für schwere bzw. schwerwiegende renal bedingte Ereignisse erreicht werden, sodass durch Finerenon eine klinisch bedeutsame, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des medizinischen Nutzens besteht. Die durch die Behandlung mit Finerenon erzielte bedeutsame Verbesserung hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung ist von großer klinischer Bedeutung und angesichts der damit in Verbindung stehenden Folgen (Dialysepflicht, Nierenersatztherapie) unmittelbar patientenrelevant.

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 kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,94];  $p=0,0026$ ). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse um 16% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Hinsichtlich des Endpunkts schwere HF-bedingte Ereignisse zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,81 [0,67; 0,98];  $p=0,0299$ ). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des Risikos für schwere HF-bedingte Ereignisse um 19% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

#### Fazit zur kardiovaskulär bedingten Morbidität

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt bildet die für das Indikationsgebiet typischen kardiovaskulären Folgekomplikationen ab. Die durch die Behandlung mit Finerenon erreichte Verzögerung der kardiovaskulären Krankheitsprogression sowie die Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Nutzen im Sinne der Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen dar. Insbesondere kann durch die Behandlung mit Finerenon eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität im Sinne einer klinisch relevanten Vermeidung schwerer HF-bedingter Ereignisse erreicht werden. HF gehört zu den kardiovaskulären Risiken, die besonders häufig mit der CKD assoziiert sind (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 (Bayer AG 2020, 2021b). 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. Durch die Behandlung mit Finerenon kann demnach eine bedeutsame, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulär bedingten Morbidität im Sinne einer deutlichen Reduktion und Verzögerung schwerer bzw. schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse erreicht 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 Ergebnisse für die einzelnen Domänen des KDQoL-36. Hinsichtlich der Verschlechterung der Lebensqualität besteht für die Domäne MCS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 1,09 [1,02; 1,16]; p=0,0090).

***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. Der unter der Behandlung mit Finerenon beobachtete Nachteil hinsichtlich der Verschlechterung der Lebensqualität in der Domäne MCS wird durch die anderen Domänen des KDQoL-36 nicht gestützt. Da die Lebensqualität von Patienten mit CKD hauptsächlich durch renale und kardiovaskuläre Ereignisse beeinträchtigt wird und diese nachgewiesenermaßen durch die Behandlung mit Finerenon verhindert wurden, ist der Zusammenhang zwischen dem Nachteil in der Domäne MCS und dem Krankheitsgeschehen unklar. Darüber hinaus zeigt die ergänzend durchgeführte Auswertung der Veränderung des KDQoL-36 gegenüber Baseline für die Domäne PCS einen statistisch signifikanten Vorteil für Finerenon gegenüber der zVT und für alle anderen Domänen (einschließlich der Domäne MCS) 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 Gesamtraten jeglicher UE (RR [95%-KI]: 1,00 [0,98; 1,01]; p=0,5623) sowie schwerer UE (RR [95%-KI]: 0,93 [0,85; 1,01]; p=0,1023) zeigen sich für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse. Für SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,00<sup>1</sup>]; p=0,0378). Das Risiko für UE, die zum Therapieabbruch führen, war unter der Behandlung mit Finerenon + SoC hingegen statistisch signifikant erhöht (RR [95%-KI]: 1,29 [1,10; 1,52]; p=0,0016).

***Fazit zu Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

Unter der Behandlung mit Finerenon wurden im Vergleich zur Behandlung mit der zVT statistisch signifikant weniger SUE beobachtet. Die Vermeidung von SUE stellt einen für die Patienten gegenüber der zVT relevanten Zusatznutzen von Finerenon dar. Demgegenüber stehen auf Ebene der Gesamtraten der UE unter der Behandlung mit Finerenon statistisch

signifikant mehr UE, die zum Therapieabbruch führen. Insgesamt brachen in beiden Behandlungsarmen jedoch nur wenige Patienten die Behandlung aufgrund von UE ab (8,0% vs. 6,2%). Häufigste UE, die zum Therapieabbruch führen, waren UE mit dem PT Hyperkaliämie (1,9% vs. 0,6%). Bei der Hyperkaliämie handelt es sich um eine bekannte und gut behandelbare Nebenwirkung, die durch regelmäßige Verlaufskontrollen gut kontrolliert und adäquat gesteuert werden kann. In der Fachinformation von Finerenon sind entsprechende Hinweise zur Behandlung und Maßnahmen zur Risikominimierung enthalten (Bayer AG 2023).

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon hinsichtlich SUE somit die unter der Behandlung mit Finerenon häufiger beobachteten Therapieabbrüche aufgrund von UE gegenüber. Insgesamt ist in Abwägung der Ergebnisse für die **Gesamtraten der UE** der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT somit **nicht belegt**.

#### *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 Psychiatrische Erkrankungen sowie hinsichtlich UE mit den PT Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz chronisch, Asthenie, Ödem peripher, Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Bandscheibenprotrusion, Synkope, Depression 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 Verletzung der Gliedmaßen, Kalium im Blut erhöht, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Hyperkaliämie, Pruritus 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 Elektrolyt- 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 Psychiatrische Erkrankungen sowie hinsichtlich UE mit den PT Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz chronisch, Asthenie, Ödem peripher, Pneumonie, Diabetes mellitus, Hypokaliämie, Bandscheibenprotrusion, Synkope, Depression 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, Herzinsuffizienz chronisch 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 schwere UE sowie SUE mit dem PT Pneumonie (siehe folgende Abschnitte) 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 Wirkungen 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 Verletzung der Gliedmaßen, Kalium im Blut erhöht, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Hyperkaliämie, Pruritus und Hypotonie waren überwiegend leicht bis moderat. Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Finerenon hinsichtlich UE mit dem PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert ist vermutlich auf die durch die Behandlung mit Finerenon bekannte anfängliche Reduktion der eGFR zurückzuführen. 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 Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Pruritus 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 unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*

Auf Ebene der schweren UE nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich schwerer UE mit dem PT Pneumonie. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich schwerer UE mit dem PT Hyperkaliämie.

*Fazit zu schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT*

Die unter der Behandlung mit Finerenon gegenüber der zVT statistisch signifikant seltener beobachteten schweren UE mit dem PT Pneumonie stehen, wie zuvor beschrieben, möglicherweise mit den entzündungshemmenden und antifibrotischen Wirkungen von Finerenon in Zusammenhang (Pitt 2022). Insgesamt traten in beiden Behandlungsarmen nur wenige schwere UE mit dem PT Pneumonie auf (1,1% vs. 1,8%). Bei den unter Finerenon häufiger beobachteten Hyperkaliämien 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. Insgesamt traten dementsprechend in beiden Behandlungsarmen nur wenige schwere UE mit dem PT Hyperkaliämie auf (1,1% vs. 0,3%). 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).

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon hinsichtlich schwerer UE mit dem PT Pneumonie somit die unter der Behandlung mit Finerenon häufiger beobachteten schweren UE mit dem PT Hyperkaliämie gegenüber. Insgesamt ist in Abwägung der Ergebnisse für **schwere UE nach SOC und PT** der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT **nicht belegt**.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*

Auf Ebene der SUE nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich SUE aus den SOC Herzerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems sowie hinsichtlich SUE mit den PT Pneumonie und Harnwegsinfektion. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC hinsichtlich SUE mit dem PT Hyperkaliämie.

*Fazit zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT*

Die nachgewiesenen statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon hinsichtlich SUE aus den SOC Herzerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems sowie hinsichtlich SUE mit dem PT Harnwegsinfektion stehen vermutlich im Zusammenhang mit der Rolle der Nieren als zentrales Organ und unterstreichen die Vorteile, die Finerenon in Bezug auf die Verzögerung des Nierenfunktionsverlusts und die Vermeidung schwerer renaler und

kardiovaskulärer Ereignisse bietet. SUE mit dem PT Pneumonie wurden unter der Behandlung mit Finerenon im Vergleich zur Behandlung mit der zVT statistisch signifikant seltener beobachtet, wodurch die Rationale für eine entzündungshemmende und antifibrotische Wirkung von Finerenon unterstützt wird (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. Die ungünstigen Effekte in Bezug auf Hyperkaliämien zeigen sich erneut in den Auswertungen der SUE nach SOC und PT. Insgesamt traten in beiden Behandlungsarmen jedoch nur wenige schwerwiegende Hyperkaliämien auf (1,4% vs. 0,4%). Diese bekannte und gut behandelbare Nebenwirkung der Behandlung mit Finerenon kann durch regelmäßige Verlaufskontrollen gut kontrolliert und adäquat gesteuert werden. 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).

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon auf Ebene der SUE 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 schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht werden. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich in Abwägung der Ergebnisse somit für **SUE nach SOC und PT** insgesamt 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 3 und 4 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 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM basierend auf den Ergebnissen der IPD-Meta-Analyse belegt.

Finerenon weist für Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit Albuminurie in Verbindung mit T2DM durch die Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Symptome bzw. Folgekomplikationen der CKD patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der Morbidität auf.

Besonders hervorzuheben ist, dass durch Finerenon sowohl die renal bedingte als auch die kardiovaskulär bedingte Morbidität positiv beeinflusst wird.

Finerenon zeigt demnach eine deutliche Verbesserung des medizinischen Nutzens im Sinne einer deutlichen Reduktion schwerer bzw. schwerwiegender renal und kardiovaskulärer 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 schwerer UE und 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 SUE insgesamt, das Risiko für SUE aus den SOC Herzerkrankung, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankung des Nervensystems und SUE mit dem PT Harnwegsinfektion sowie das Risiko für zahlreiche UE aus verschiedenen SOC und mit verschiedenen PT 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. Dies führte zu einer statistisch signifikant erhöhten Rate an Therapieabbrüchen. Allerdings wurden schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen ausschließlich für den PT Hyperkaliämie unter Finerenon signifikant häufiger beobachtet als unter der zVT. Schwere und schwerwiegende Hyperkaliämien waren jedoch sehr selten und das Risiko für SUE insgesamt unter Finerenon sogar verringert (siehe oben).

Nach Abwägen der Ergebnisse aller nutzenbewertungsrelevanter Endpunkte sind die beträchtlichen Vorteile durch Finerenon hinsichtlich der renal bedingten sowie der kardiovaskulär bedingten Morbidität hervorzuheben. Ergänzt und bestätigt werden diese Vorteile durch weitere positive Effekte, die hinsichtlich der Vermeidung von SUE und zahlreicher spezifischer SUE und UE nach SOC und PT (insbesondere schwerer und 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 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 3 und 4 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 Stadium 3 und 4 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 2005<sup>22</sup>, Molenberghs 2010<sup>23</sup>). 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 2006<sup>24</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und 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 2006<sup>25</sup>) 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.

---

<sup>22</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>25</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 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.
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 FIGARO-DKD.*
17. Bayer AG 2023. *Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand 02.2023.*
18. Bayer Vital GmbH 2020. *Epidemiology and healthcare resource utilization of patients with type 2 Diabetes Mellitus and chronic kidney disease in Germany.*
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.



26. 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.
27. 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.
28. 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](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.
29. 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.
30. 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.
31. 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](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.
32. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf), abgerufen am: 04.01.2023.
33. EMA 2023. *Risk Management Plan Summary KERENDIA®*.
34. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000990-11), abgerufen am: 16.12.2022.
35. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000950-39), abgerufen am: 16.12.2022.
36. 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.
37. Ewnetu Tarekegn G., Derseh 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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](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.
46. 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.
47. 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](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.
48. 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](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.

49. 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](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.
50. 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/40-268-8323/2022-03-03\\_AM-RL-XII\\_Vericiguat\\_D-724\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8323/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_TrG.pdf), abgerufen am: 09.06.2022.
51. 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](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.
52. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf), abgerufen am: 04.01.2023.
53. 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.
54. 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.
55. Hays R. D., Kallich J., Mapes D. et al. 1997. *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF &trade;), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring*. RAND Corporation, Santa Monica, CA.
56. 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.
57. 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.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf), abgerufen am: 04.01.2023.
62. 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.
63. 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](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf), abgerufen am: 04.01.2023.
64. 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](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf), abgerufen am: 04.01.2023.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.

80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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](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.
88. Wanner C. und Lopau K. 2020. *Diabetische Nephropathie: Die neue Rolle der Niere*. Deutsches Ärzteblatt Online 117, S. 4–7.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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):

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>26</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 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             |

<sup>26</sup> 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**

|                        |                                                                                                                                        |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                 |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.12.2022                                                                                                                             |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis 15.12.2022                                                                                                                    |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity     |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                    | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp finerenone/                                                                                                                        | 563             |
| 2                      | (finerenon* or kerendia* or firialta* 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             |

|                        |                                                                                                                                        |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions                          |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.12.2022                                                                                                                             |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis 15.12.2022                                                                                                                    |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity     |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                    | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | (finerenon* or kerendia* or firialta* 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              |



|                        |                                                                                                                                       |                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials                                                                          |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 16.12.2022                                                                                                                            |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Dezember 2022                                                                                                                         |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Es wurde kein Filter verwendet                                                                                                        |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                   | <b>Ergebnis</b> |
| 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. | 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), 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:

|                                                      |                                                                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356                                                          |
| <b>Treffer</b>                                       | 169                                                                             |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                                                      |                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | ClinicalTrials.gov                                                                                                                                                            |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>                                                           |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 16.12.2022                                                                                                                                                                    |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Advanced Search                                                                                                                                                               |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | 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] |
| <b>Treffer</b>                                       | 25                                                                                                                                                                            |

|                                                      |                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | EU-CTR                                                                                                                                                     |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>                              |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 16.12.2022                                                                                                                                                 |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                                                                                            |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | 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 |
| <b>Treffer</b>                                       | 19                                                                                                                                                         |

|                                                      |                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | ICTRP                                                                                                                                                |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>                                                                      |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 16.12.2022                                                                                                                                           |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                                                                                      |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | 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 |
| <b>Treffer</b>                                       | 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 |
|---------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>ClinicalTrials.gov</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |
| 1)                        | NCT02957396 | Study of Finerenone to Investigate a Paediatric Formulation in Healthy Male Subjects: NCT02957396 / 2016-002813-24. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957396</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956109</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881994</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955694</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807221</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968668</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874431</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05348733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05348733</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05552339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05552339</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477707</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05254002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05254002</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908436</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457283</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05196035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05196035</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047263</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013008">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013008</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05526157</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05640180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05640180</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345656</a> , abgerufen am 16.12.2022.                                                                                                                                                                      | A4              |
| 20) | NCT01687920 | Dose Proportionality Study With BAY94-8862 IR (Immediate Release) Tablets: NCT01687920 / 2012-003055-10. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687920</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04435626</a> , 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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473108</a> , abgerufen am 16.12.2022.                                                                                                                                                                                                     | A4              |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |
| 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002071-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002071-19</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003865-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003865-20</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000306-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000306-29</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000384-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000384-23</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002168-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002168-17</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003037-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003037-11</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001911-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001911-96</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004179-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004179-38</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000421-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000421-27</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002627-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002627-15</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000301-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000301-45</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002905-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002905-89</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001661-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001661-21</a> , 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 formulation: 2016-002895-29. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002895-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002895-29</a> , 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 crushed: 2016-002813-24. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002813-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002813-24</a> , 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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000740-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000740-29</a> , abgerufen am 16.12.2022.                            | A3              |
| <b>ICTRP</b> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |
| 39)          | EUCTR2016-002813-24-DE | Phase I relative bioavailability and food effect study: 2016-002813-24. Verfügbar unter: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002813-24-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002813-24-DE</a> , 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002168-17-FI">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002168-17-FI</a> , 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000306-29-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000306-29-GB</a> , 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032071">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032071</a> , 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071210061">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071210061</a> , 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006491">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006491</a> , 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: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006406">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006406</a> , 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 <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>2b</b>          | Genaue 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3a</b>          | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3b</b>          | 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><b>Lokales Amendment 1, 18.08.2015, Japan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <p><b>Lokales Amendment 2, 29.07.2016, Türkei</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Änderung des Namens des Sponsors</li> </ul> <p><b>Amendment 3, 02.05.2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um der unerwartet niedrigen Rekrutierungsrate Rechnung zu tragen, wurden die Studiendauer und die Anzahl der weltweit</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>erforderlichen Standorte erhöht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Aktualisierung der empfohlenen Blutdruckziele nach der Randomisierung entsprechend der neuesten Literatur</li> <li>• Hinzufügen der Definition des Endpunkts Beginn von Nierenversagen</li> <li>• Administrative Änderungen (z. B. Aktualisierung des Namens des Sponsors)</li> <li>• Verbesserung der Klarheit und Korrektur von Tippfehlern oder Unstimmigkeiten</li> </ul> <p><b>Amendment 4, 26.02.2019</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Belastung für die Patienten, die Prüfbzentren 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.</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• Präzisere Formulierung der Art des Abbruchs; von besonderem Interesse sind die Auswirkungen eines dauerhaften Abbruchs des Studienmedikaments</li> <li>• Präzisierung der Definition von behandlungsbedingten UE,</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | 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"> <li>• Spezifizierung der Unterbrechung der Studienbehandlung in ähnlicher Weise wie bei der Darstellung der UE für die Analyse von Laborparametern</li> <li>• Streichung einiger Laboranalysen (absoluter Wert des Serumkaliumwerts &gt;5,0 mmol/L, relative Abnahme der eGFR um <math>\geq 25\%</math> gegenüber Baseline und Anstieg des Serumkreatinins um &gt;0,3 mg/dL und &gt;0,5 mg/dL gegenüber Baseline), die keine zusätzlichen klinisch relevanten Informationen liefern</li> <li>• Verbesserung der Klarheit und Korrektheit</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>4</b>          | Probanden/Patienten                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Einverständniserklärung, die vor allen studienspezifischen Verfahren unterzeichnet wurde</li> <li>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</li> <li>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 &gt;40 mIU/mL (nur für die USA: Spiegel des follikelstimulierenden Hormons von &gt;40 mIU/mL und Estradiol &lt;20 pg/mL) oder eine chirurgische Behandlung wie bilaterale Tubenligatur, bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie hatten.</li> <li>4. Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association</li> <li>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"> <li>• Anhaltend hohe Albuminurie, definiert als UACR von <math>\geq 30</math> mg/g (<math>\geq 3,4</math> mg/mmol) aber &lt;300 mg/g (&lt;33,9 mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Entleerungsproben und eGFR von <math>\geq 25</math> aber <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI) und Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie in der Anamnese</p> <p>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"> <li>Anhaltend sehr hohe Albuminurie, definiert als UACR von <math>\geq 300</math> mg/g (<math>\geq 33,9</math> mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von <math>\geq 25</math> aber <math>&lt; 75</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI)</li> </ul> <p>Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit einer eGFR von <math>\geq 60</math> bis <math>&lt; 75</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und sehr hoher Albuminurie wurde auf etwa 10% der Gesamtpopulation mit sehr hoher Albuminurie beim Screening begrenzt.</p> <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"> <li>Behandlung mit einem ACEi und/oder ARB für mindestens vier Wochen vor der Run-in-Visite</li> <li>Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite</li> <li>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</li> </ul> <p>7. Serumkaliumwert von <math>\leq 4,8</math> mmol/L sowohl bei der Run-in- als auch der Screening-Visite</p> <p>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><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Medizinische und chirurgische Vorgeschichte</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bekannte signifikante nicht diabetische Nierenerkrankung, einschließlich klinisch relevanter Nierenarterienstenose</li> <li>UACR von <math>&gt; 5.000</math> mg/g (<math>&gt; 565</math> mg/mmol) bei der Run-in- oder Screening-Visite</li> </ol> <p>Anmerkung: Eine erneute Bewertung war zulässig, bei einem UACR von <math>&gt; 5.000</math> mg/g in einer der drei Urinproben, die bei</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>den Run-in- und Screening-Visiten gesammelt wurden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. HbA1c von &gt;12% (&gt;108 mmol/mol) bei der Run-in- oder Screening-Visite</li> <li>4. Unkontrollierte arterielle Hypertonie mit mittlerem sitzenden SBP von <math>\geq 170</math> mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von <math>\geq 110</math> mmHg bei der Run-in-Visite oder mittlerem sitzenden SBP von <math>\geq 160</math> mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von <math>\geq 100</math> mmHg bei der Screening-Visite</li> <li>5. Mittlerer SBP von &lt;90 mmHg bei der Run-in- oder Screening-Visite</li> <li>6. Patienten mit klinischer Diagnose einer chronischen HF<sub>rEF</sub> und anhaltenden Symptomen (NYHA-Klasse II bis IV) bei der Run-in-Visite (1A-Empfehlung für MRA)</li> <li>7. Schlaganfall, transitorischer ischämischer Hirninfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite</li> <li>8. Dialyse aufgrund akuten Nierenversagens innerhalb der letzten 12 Wochen vor der Run-in-Visite</li> <li>9. Vorhandenes Nieren-Allotransplantat oder geplante Nierentransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate ab der Run-in-Visite</li> <li>10. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienbehandlung (Wirkstoff oder Hilfsstoffe)</li> <li>11. Addison-Krankheit</li> <li>12. Leberinsuffizienz klassifiziert als Child-Pugh C</li> </ol> <p>Medikation und Medikamenteneinnahme</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>14. Begleitende Therapie mit ACEi und ARB, die für den Zweck der Studie nicht abgesetzt werden konnte</li> <li>15. Begleitende Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren (mindestens sieben Tage vor der Randomisierung abzusetzen)</li> </ol> <p>Weiteres</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>17. Schwangere oder Stillende oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden</li> <li>18. Frühere Teilnahme an einer Behandlung im Rahmen dieser Studie oder der Studie FIGARO-DKD</li> <li>19. Vorherige (innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung)</li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | 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<br><br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                       | <p><b>Finerenon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC<br/>(Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zwischen 25 und &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bei der Screening-Visite)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC<br/>(Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bei der Screening-Visite)</li> </ul> <p><b>Placebo</b></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><b>Primärer Endpunkt</b></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><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, HF-bedingter Hospitalisierung und kardiovaskulär bedingtem Tod</li> <li>Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache</li> <li>Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache</li> <li>Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4</li> <li>Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um ≥57%</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod</p> <p><b>Andere explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Beginn von Nierenversagen</li> <li>• Zeit bis zur ESRD</li> <li>• Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR auf <math>&lt;15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math></li> <li>• Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline</li> <li>• Zeit bis zur einer über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um <math>\geq 57\%</math> gegenüber Baseline</li> <li>• Zeit bis zum kardiovaskulär bedingten Tod</li> <li>• Zeit bis zum nicht kardiovaskulär bedingten und nicht renal bedingten Tod</li> <li>• 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)</li> <li>• Zeit bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung</li> <li>• Zeit bis zum ersten nicht tödlichen Schlaganfall</li> <li>• Zeit bis zum ersten nicht tödlichen Myokardinfarkt</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Myokardinfarkt</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um <math>\geq 57\%</math> gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod</li> <li>• Anzahl der Patienten mit Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</li> <li>• Anzahl der Patienten mit Neudiagnose einer HF</li> <li>• Veränderung des UACR gegenüber Baseline</li> <li>• Veränderung der eGFR gegenüber Baseline</li> <li>• 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 <math>\geq 30\%</math> gegenüber Baseline</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um <math>\geq 30\%</math> gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQoL-36 und des EQ-5D</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                       | keine relevanten Änderungen der Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>7</b>          | Fallzahl                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>7a</b>         | 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> |
| <b>7b</b>         | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                      | Randomisierung mittels IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                             | <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere)</li> <li>UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis &lt;300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥300 mg/g [sehr hohe Albuminurie])</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                              | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis &lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. 45 bis &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Zuteilung mittels IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>11a</b>        | 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?    | a) ja<br>b) ja<br>c) ja<br><br>Die Verblindung wurde durch identisch aussehende Medikamente gewährleistet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                               | Verwendung von Placebo, das der aktiven Medikation optisch gleicht und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                 | <b>Primäre Analyse des primären Endpunkts</b><br>Alle Ereignisse des primären Endpunkts mussten von einem unabhängigen CEC positiv adjudiziert werden.<br>Die primäre Analyse des primären Endpunktes wurde auf Basis des FAS durchgeführt.<br>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 |

| Item <sup>a</sup> | 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><b>Primäre Analyse der sekundären Endpunkte</b></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> |
| <b>12b</b>        | 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"> <li>• Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere)</li> <li>• eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis &lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. 45 bis &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis &lt;300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥300 mg/g [sehr hohe Albuminurie])</li> <li>• Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Item <sup>a</sup>                                                                   | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumkaliumwert zu Baseline (<math>\leq 4,5</math> mmol/L vs. <math>&gt; 4,5</math> mmol/L)</li> <li>• SBP zu Baseline (<math>&lt; 130</math> mmHg vs. 130 bis <math>&lt; 160</math> mmHg vs. <math>\geq 160</math> mmHg)</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden die folgenden, üblicherweise erforderlichen, Subgruppen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Alter (<math>&lt; 65</math> Jahre vs. <math>\geq 65</math> Jahre)</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>13</b>                                                                           | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>13a</b>                                                                          | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul> | <b>Finerenon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 2.866</li> <li>b) 2.827</li> <li>c) 2.833</li> </ul> <b>Placebo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 2.868</li> <li>b) 2.831</li> <li>c) 2.841</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>13b</b>                                                                          | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                                                                                          | siehe Flow-Chart (Abbildung 321)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>14</b>                                                                           | Aufnahme/Rekrutierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>14a</b>                                                                          | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung                                                                                                                                                                                                                            | erster Patient, erste Visite: 17.09.2015<br>letzter Patient, letzte Visite: 14.04.2020<br>EoS: 14.04.2020<br>finaler Database-Lock: 29.07.2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>14b</b>                                                                          | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                                                                                                                                                                                                                                       | Die Studie wurde planmäßig beendet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| a: Nach CONSORT 2010.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

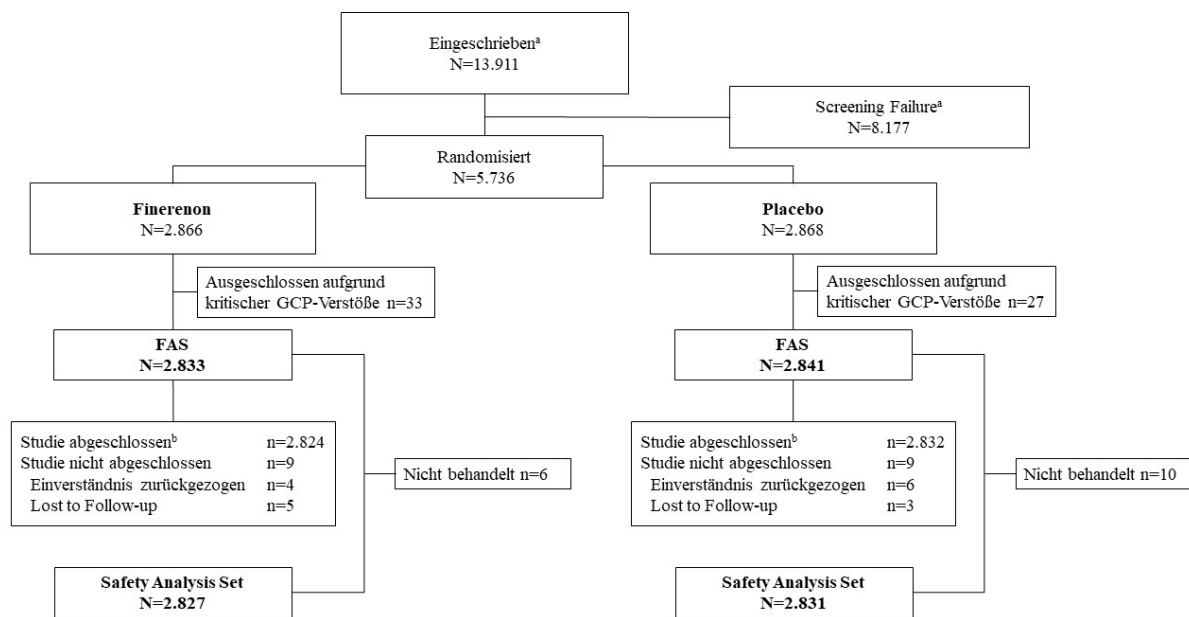


Abbildung 321 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FIDELIO-DKD

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 <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>2b</b>          | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3a</b>          | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3b</b>          | 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><b>Lokales Amendment 1, 18.08.2015, Japan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <p><b>Lokales Amendment 2, 29.07.2016, Türkei</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Änderung des Namens des Sponsors</li> </ul> <p><b>Amendment 3, 02.05.2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um der unerwartet niedrigen Rekrutierungsrate Rechnung zu tragen, wurden die Studiendauer und die Anzahl der weltweit erforderlichen Standorte erhöht.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>Um eine Aufdosierung des Studienmedikaments zu jedem</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | 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"> <li>• Aktualisierung der empfohlenen Blutdruckziele nach der Randomisierung entsprechend der neuesten Literatur</li> <li>• Hinzufügen der Definition des Endpunkts Nierenversagen und der Definition des Stratifizierungsfaktors kardiovaskuläre Vorgeschichte</li> <li>• Administrative Änderungen (z. B. Aktualisierung des Namens des Sponsors)</li> <li>• Verbesserung der Klarheit und Korrektur von Tippfehlern oder Unstimmigkeiten.</li> </ul> <p><b>Amendment 4, 12.03.2019</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Belastung für die Patienten, die Prüfbzentren 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 beeinträchtigte weder die Sicherheit der Patienten noch den wissenschaftlichen Wert.</li> <li>• 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</li> <li>• 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 drei auf 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments verlängert</li> <li>• Präzisere Formulierung der Art des Abbruchs; von besonderem Interesse sind die Auswirkungen eines dauerhaften Abbruchs des Studienmedikaments</li> <li>• Präzisierung der Definition von behandlungsbedingten UE, um zulässige Unterbrechungen der Studienmedikation (d. h. vorübergehende Unterbrechungen) zu berücksichtigen, die über längere Zeiträume erfolgt sein können</li> <li>• Spezifizierung der Unterbrechung der Studienbehandlung in ähnlicher Weise wie bei der Darstellung der UE für die Analyse von Laborparametern</li> <li>• Streichung einiger Laboranalysen (absoluter Wert des Serumkaliumwerts &gt;5,0 mmol/L, relative Abnahme der eGFR um <math>\geq 25\%</math> gegenüber Baseline und Anstieg des Serumkreatinins um &gt;0,3 mg/dL und &gt;0,5 mg/dL gegenüber Baseline), die keine zusätzlichen klinisch relevanten Informationen liefern</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                 | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Verbesserung der Klarheit und Korrektheit</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>4</b>          | Probanden/Patienten                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Schriftliche Einverständniserklärung, die vor allen studienspezifischen Verfahren unterzeichnet wurde</li> <li>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</li> <li>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 <math>&gt;40</math> mIU/mL (nur für die USA: Spiegel des follikelstimulierenden Hormons von <math>&gt;40</math> mIU/mL und Estradiol <math>&lt;20</math> pg/mL) oder eine chirurgische Behandlung wie bilaterale Tubenligatur, bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie hatten.</li> <li>Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association</li> <li>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"> <li>Anhaltend hohe Albuminurie, definiert als UACR von <math>\geq 30</math> mg/g (<math>\geq 3,4</math> mg/mmol) aber <math>&lt;300</math> mg/g (<math>&lt;33,9</math> mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von <math>\geq 25</math> aber <math>\leq 90</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI)<br/>Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit eGFR von <math>\geq 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und hoher Albuminurie wurde auf etwa 10% der Gesamtpopulation mit hoher Albuminurie beim Screening begrenzt.</li> </ul> </li> </ol> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anhaltende sehr hohe Albuminurie, definiert als UACR von <math>\geq 300</math> mg/g (<math>\geq 33,9</math> mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von <math>\geq 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI)</li> </ul> <p>Anmerkung: Eine erneute Bestimmung der eGFR und des</p> |

| Item <sup>a</sup> | 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"> <li>• Behandlung mit einem ACEi und/oder ARB für mindestens vier Wochen vor der Run-in-Visite</li> <li>• Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite</li> <li>• 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</li> </ul> <p>7. Serumkaliumwert von <math>\leq 4,8</math> mmol/L sowohl bei der Run-in- als auch der Screening-Visite<br/>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><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Medizinische und chirurgische Vorgeschichte</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte signifikante nicht diabetische Nierenerkrankung, einschließlich klinisch relevanter Nierenarterienstenose</li> <li>2. UACR von <math>&gt;5000</math> mg/g (<math>&gt;565</math> mg/mmol) bei der Run-in- oder Screening-Visite<br/>Anmerkung: Eine erneute Bewertung war zulässig, bei einem UACR von <math>&gt;5.000</math> mg/g in einer der drei Urinproben, die bei den Run-in- und Screening-Visiten gesammelt wurden.</li> <li>3. HbA1c von <math>&gt;12\%</math> (<math>&gt;108</math> mmol/mol) bei der Run-in- oder Screening-Visite</li> <li>4. Unkontrollierte arterielle Hypertonie mit mittlerem sitzenden SBP von <math>\geq 170</math> mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von <math>\geq 110</math> mmHg bei der Run-in-Visite oder mittlerem sitzenden SBP von <math>\geq 160</math> mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von <math>\geq 100</math> mmHg bei der Screening-Visite</li> <li>5. Mittlerer SBP von <math>&lt;90</math> mmHg bei der Run-in- oder Screening-Visite</li> <li>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)</li> <li>7. Schlaganfall, transitorischer ischämischer Hirninfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | 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> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                 | Interventionen<br><br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                       | <b>Finerenon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>10 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC<br/>(Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zwischen 25 und &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bei der Screening-Visite)</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>20 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC<br/>(Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bei der Screening-Visite)</li> </ul> <b>Placebo</b><br>Placebo, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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 | <b>Primärer Endpunkt</b><br>Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, HF-bedingter Hospitalisierung und kardiovaskulär bedingtem Tod<br><b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache</li> <li>Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache</li> <li>Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4</li> <li>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</li> </ul> <b>Andere explorative Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zum Beginn von Nierenversagen</li> <li>Zeit bis zur ESRD</li> <li>Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥40% gegenüber Baseline</li> <li>Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline</li> <li>Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR auf &lt;15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>Zeit bis zum kardiovaskulär bedingten Tod</li> <li>Zeit bis zum nicht kardiovaskulär bedingten und nicht renal bedingten Tod</li> <li>Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung (entweder HF-bedingte Hospitalisierung, andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung oder ein diagnostiziertes kardiovaskuläres Ereignis in Verbindung mit</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                 | <p>einer Hospitalisierung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten nicht tödlichen Myokardinfarkt</li> <li>• Zeit bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung</li> <li>• Zeit bis zum ersten nicht tödlichen Schlaganfall</li> <li>• Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich oder nicht tödlich)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich oder nicht tödlich)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod aufgrund von HF und HF-bedingter Hospitalisierung</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung und nicht tödlichem Myokardinfarkt</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Myokardinfarkt</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um <math>\geq 57\%</math> gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod</li> <li>• Anzahl der Patienten mit Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</li> <li>• Anzahl der Patienten mit Neudiagnose einer HF</li> <li>• Veränderung des UACR gegenüber Baseline</li> <li>• Veränderung der eGFR gegenüber Baseline</li> <li>• 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 <math>\geq 30\%</math> gegenüber Baseline</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um <math>\geq 30\%</math> gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline</li> <li>• Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQoL-36 und des EQ-5D</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | keine relevanten Änderungen der Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>7</b>          | Fallzahl                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                             | Die Berechnung der Stichprobengröße wurde durch den primären Endpunkt bestimmt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Item <sup>a</sup> | 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> |
| <b>7b</b>         | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                      | Randomisierung mittels IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                             | <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere)</li> <li>• UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis &lt;300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥300 mg/g [sehr hohe Albuminurie])</li> <li>• eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis &lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. 45 bis &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)                           | Zuteilung mittels IVRS/IWRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>11a</b>        | 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<br>e) ja<br>f) ja<br><br>Die Verblindung wurde durch identisch aussehende Medikamente gewährleistet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                            | Verwendung von Placebo, das der aktiven Medikation optisch gleicht und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                              | <p><b>Primäre Analyse des primären Endpunkts</b></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 <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                            | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                             | <p>Kurven werden dargestellt.</p> <p><b>Primäre Analyse der sekundären Endpunkte</b></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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>12b</b>        | 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"> <li>• Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere)</li> <li>• eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis &lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. 45 bis &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis &lt;300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥300 mg/g [sehr hohe Albuminurie])</li> <li>• Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>• Serumkaliumwert zu Baseline (≤4,5 mmol/L vs. &gt;4,5 mmol/L)</li> <li>• SBP zu Baseline (&lt;130 mmHg vs. 130 bis &lt;160 mmHg vs. ≥160 mmHg)</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden die folgenden, üblicherweise erforderlichen, Subgruppen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Alter (&lt;65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die | <p><b>Finerenon</b></p> <p>d) 3.723</p> <p>e) 3.686</p> <p>f) 3.686</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Item <sup>a</sup>                                                                   | Charakteristikum                                                                                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <b>Placebo</b><br>d) 3.714<br>e) 3.658<br>f) 3.666                                                                                             |
| <b>13b</b>                                                                          | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                | siehe Flow-Chart (Abbildung 322)                                                                                                               |
| <b>14</b>                                                                           | Aufnahme/Rekrutierung                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                |
| <b>14a</b>                                                                          | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung                                                                  | erster Patient, erste Visite: 17.09.2015<br>letzter Patient, letzte Visite: 02.02.2021<br>EoS: 02.02.2021<br>finaler Database-Lock: 19.04.2021 |
| <b>14b</b>                                                                          | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                                                                             | Die Studie wurde planmäßig beendet.                                                                                                            |
| a: Nach CONSORT 2010.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

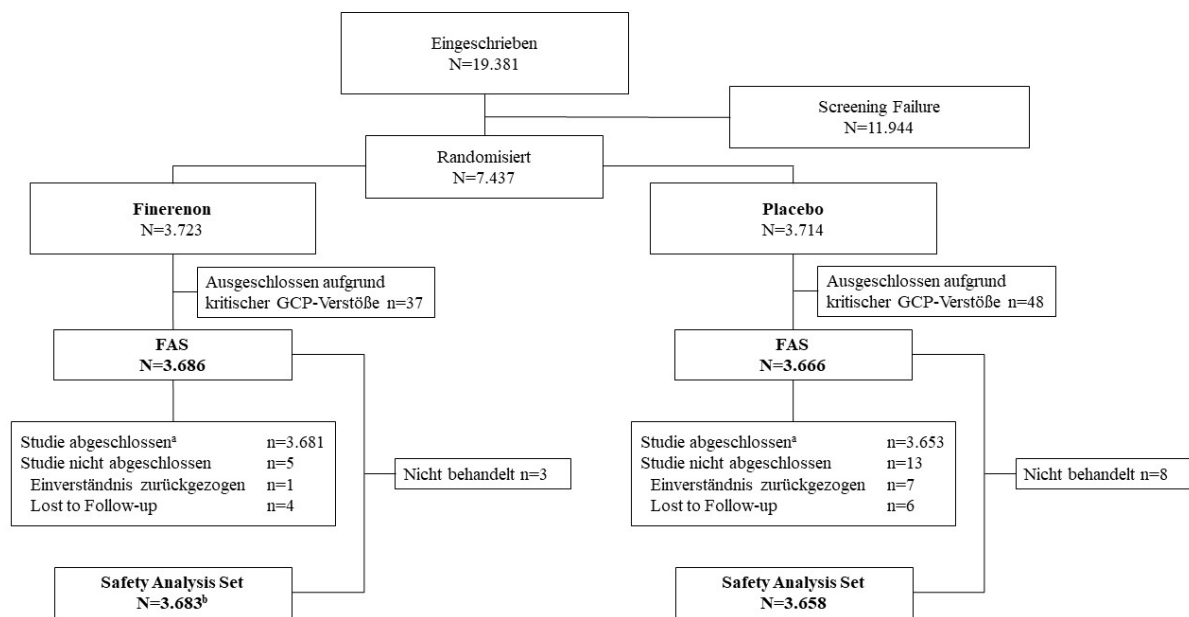


Abbildung 322 (Anhang): Flussdiagramm der Studien FIGARO-DKD

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. Quellspezifische 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

| Genaue 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 kardiovaskuläres 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in Stadium 3 oder 4 zum Zeitpunkt des Screenings, 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

| Genaue 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 kardiovaskuläres 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in den Stadien 3 und 4 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 Patienten<sup>18</sup> mit CKD in Stadium 3 oder 4 zum Zeitpunkt des Screenings, 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 erhalten<sup>27</sup>  
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 EoS 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  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  für mindestens 30 Tage) oder asymptomatischer Urämie (eGFR von  $<8 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) indiziert, aber nicht verfügbar oder zugänglich ist, abgelehnt oder als aussichtslos betrachtet wird; die ESRD wird dann auch ohne Einleitung einer Nierenersatztherapie diagnostiziert
- Akute Nierenschädigungen, 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 ist, 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.

---

<sup>27</sup> 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  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$** 

Die anhaltende Abnahme der eGFR auf  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  über mindestens vier Wochen ist definiert als eine Abnahme der eGFR auf  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , 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  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  zeigte, durchzuführen. Eine Abnahme der eGFR auf  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , 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  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  zeigte, verstorben war oder eine Nierenersatztherapie erhalten hat.

Das Datum des Auftretens der anhaltenden Abnahme der eGFR auf  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  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 <sup>a</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>Tod infolge eines Verfahrens zur Behandlung eines Myokardinfarkts (perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Operation) oder zur Behandlung einer Komplikation infolge eines Myokardinfarkts</li> <li>Tod infolge eines elektiven Koronareingriffs zur Behandlung einer Myokardischämie (d. h. einer chronischen stabilen Angina)</li> <li>Tod aufgrund eines Myokardinfarkts, der als direkte Folge einer kardiovaskulären Untersuchung/Prozedur/Operation eintritt</li> </ul> |
| 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"> <li>Bezeugter Tod, der sofort und ohne neue oder sich verschlimmernde Symptome eintritt</li> <li>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</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



| Ereignis                                       | Definition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Tod nach erfolgloser Wiederbelebung bei Herzstillstand</li> <li>• Tod nach erfolgreicher Wiederbelebung bei Herzstillstand und ohne Identifikation einer spezifischen Ätiologie</li> <li>• Nicht bezeugter Tod ohne Hinweise auf eine spezifische nicht kardiovaskuläre Todesursache bei Patienten, die <math>\leq 24</math> Stunden zuvor lebend und klinisch stabil beobachtet wurden</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tod aufgrund unbestimmter Ursache <sup>b</sup> | 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 <sup>c</sup>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.<br/>Neue oder sich verschlechternde Symptome und/oder Anzeichen einer HF umfassen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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</li> <li>○ Symptome oder Anzeichen von HF, die eine intravenöse Therapie oder chronische Verabreichung von Sauerstoff bei Hypoxie aufgrund eines Lungenödems erfordern</li> <li>○ Bettlägerigkeit vorwiegend aufgrund von Symptomen der HF</li> <li>○ Lungenödem, das Tachypnoe und Atemnot verursacht und nicht im Zusammenhang mit einem akuten Myokardinfarkt, einer Verschlechterung der Nierenfunktion oder als Folge einer Arrhythmie eintritt</li> <li>○ Kardiogener Schock, der nicht im Zusammenhang mit einem akuten Myokardinfarkt oder als Folge einer Arrhythmie eintritt</li> </ul> </li> <li>• Plötzlicher Tod, der während einer Aufnahme wegen einer sich verschlimmernden HF eintritt</li> <li>• Tod aufgrund einer fortschreitenden HF oder kardiogenem Schock nach der Implantation eines mechanischen Hilfsgeräts</li> <li>• Tod aufgrund eines kardiogenen Schocks, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SBP von &lt;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"> <li>▪ Kühle, klamme Haut</li> <li>▪ Oligurie (Urinausscheidung von &lt;30 ml/Stunde)</li> <li>▪ Verändertes Sensorium</li> <li>▪ Kardialer Index von &lt;2,2 L/min/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |

| Ereignis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Definition                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SBP von &lt;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</li> </ul> |
| Tod aufgrund eines Schlaganfalls <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 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 <sup>e</sup> , 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. &gt;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 elektrokardiographischen 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"> <li>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</li> <li>Anzeichen einer Myokardischämie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Symptome einer Ischämie</li> <li>Elektrokardiografische Veränderungen, die auf eine neue Ischämie hinweisen</li> <li>Entwicklung pathologischer Q-Wellen im Elektrokardiogramm</li> <li>Nachweis eines neuen Verlusts von lebensfähigem Myokard oder einer neuen regionalen Wandbewegungsanomalie aus der Bildgebung</li> <li>Identifizierung eines intrakoronaren Thrombus durch Angiographie</li> </ul> </li> </ul> |
| Früherer Myokardinfarkt                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pathologische Q-Wellen mit oder ohne Symptome, wenn keine ischämischen Ursachen vorliegen</li> <li>Nachweis eines Bereichs mit Verlust von lebensfähigem Myokard, das verdünnt ist und nicht kontrahiert aus der Bildgebung, wenn keine ischämischen Ursachen vorliegen</li> <li>Pathologischer Befund eines ausgeheilten oder heilenden Myokardinfarkts</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 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 Hämatoome 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. S<sub>3</sub>-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.           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |