

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Finerenon (KERENDIA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4A

*Erwachsene mit einer symptomatischen chronischen
Herzinsuffizienz und $LVEF \geq 40\%$*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	12
Abkürzungsverzeichnis.....	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik.....	48
4.2.1 Fragestellung.....	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	50
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	59
4.2.5.3 Metaanalysen.....	79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	88
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	91
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	93
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	94
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	102
4.3.1.2.1.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	126
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	138
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	139
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	140

4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	144
4.3.1.3.1.2	Kardiovaskulär bedingter Tod – RCT	152
4.3.1.3.1.3	Kardiovaskulär bedingte Morbidität – RCT.....	161
4.3.1.3.1.3.1	Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte – RCT.....	161
4.3.1.3.1.3.2	Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung – RCT.....	182
4.3.1.3.1.3.3	Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite – RCT.....	191
4.3.1.3.1.3.4	Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung – RCT.....	194
4.3.1.3.1.3.5	Myokardinfarkt – RCT.....	202
4.3.1.3.1.3.6	Schlaganfall – RCT	211
4.3.1.3.1.3.7	Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern – RCT	220
4.3.1.3.1.4	Renal bedingte Morbidität – RCT	230
4.3.1.3.1.5	Gesamthospitalisierung – RCT.....	255
4.3.1.3.1.6	Neu aufgetretener Diabetes mellitus – RCT.....	272
4.3.1.3.1.7	EQ-5D VAS – RCT.....	275
4.3.1.3.1.8	PGI-S, PGI-C – RCT.....	289
4.3.1.3.1.9	KCCQ – RCT	295
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	308
4.3.1.3.1.10.1	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – RCT.....	311
4.3.1.3.1.10.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT	323
4.3.1.3.1.10.3	Fazit zu unerwünschten Ereignissen	372
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	376
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	409
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	409
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	409
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	410
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	411
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	411
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	414
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	414
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	414
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	415
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	416
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	416
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	417
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	418
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	418
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	419
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	419
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	419
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	420
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	421
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	421
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	422

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	442
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	442
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	442
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	443
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	443
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	443
4.6	Referenzliste.....	445
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		460
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		464
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		466
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		468
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		478
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		516
Anhang 4-G: Definitionen von Ereignissen und Kategorien.....		573
Anhang 4-H: Ergänzende Unterlagen		578

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon.....	28
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der gepoolten Analyse	32
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Finerenon.....	51
Tabelle 4-4: Einzeldomänen und aggregierte Skalen des KCCQ	74
Tabelle 4-5: Relevante Subgruppen	83
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS).....	110
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	112
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	114
Tabelle 4-16: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF).....	116
Tabelle 4-17: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD)	117
Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD).....	118
Tabelle 4-19: Begleitbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF).....	126

Tabelle 4-20: Begleitbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD)	134
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtmortalität	144
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	146
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	150
Tabelle 4-27: Operationalisierung von kardiovaskulär bedingter Tod	152
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär bedingter Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-29: Ergebnisse für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	154
Tabelle 4-30: Ergebnisse für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	158
Tabelle 4-31: Operationalisierung von kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte	161
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-33: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS).....	164
Tabelle 4-34: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis (ergänzende Auswertung zu wiederkehrenden Ereignissen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)	166
Tabelle 4-35: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)	167
Tabelle 4-36: Ergebnisse für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)	171
Tabelle 4-37: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	177

Tabelle 4-38: Ergebnisse für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	179
Tabelle 4-39: Operationalisierung von HF-bedingte Hospitalisierung	182
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HF-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-41: Ergebnisse für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	184
Tabelle 4-42: Ergebnisse für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	188
Tabelle 4-43: Operationalisierung von dringende HF-bedingte Visite	191
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dringende HF-bedingte Visite in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-45: Ergebnisse für dringende HF-bedingte Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)	193
Tabelle 4-46: Operationalisierung von kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung.....	194
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-48: Ergebnisse für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	196
Tabelle 4-49: Ergebnisse für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	200
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Myokardinfarkt	202
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Myokardinfarkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	205
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	209
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Schlaganfall.....	211
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlaganfall in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)	214
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	218
Tabelle 4-58: Operationalisierung von erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern.....	220

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-60: Ergebnisse für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	223
Tabelle 4-61: Ergebnisse für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	227
Tabelle 4-62: Operationalisierung von renal bedingter Morbidität	230
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renal bedingte Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-64: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	232
Tabelle 4-65: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)	236
Tabelle 4-66: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)	239
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	243
Tabelle 4-68: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	247
Tabelle 4-69: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	249
Tabelle 4-70: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	251
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	253
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung.....	255
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamthospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	258
Tabelle 4-75: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS).....	262
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	266

Tabelle 4-77: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	269
Tabelle 4-78: Operationalisierung von neu aufgetretener Diabetes mellitus	272
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für neu aufgetretener Diabetes mellitus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-80: Ergebnisse für neu aufgetretener Diabetes mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)	273
Tabelle 4-81: Operationalisierung von EQ-5D VAS	275
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-83: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)	277
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D VAS (MMRM, ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)	279
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Rücklauf der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS).....	283
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Rücklauf der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD, FAS).....	283
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Rücklauf der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD, FAS)	284
Tabelle 4-88: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	285
Tabelle 4-89: Ergebnisse für EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	288
Tabelle 4-90: Operationalisierung von PGI-S, PGI-C	289
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S, PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Tabelle 4-92: Ergebnisse für PGI-S, PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, PGI-Subpopulation)	291
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Rücklauf des PGI (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, PGI-Subpopulation).....	292
Tabelle 4-94: Operationalisierung von KCCQ.....	295
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-96: Ergebnisse für KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)	297

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Veränderung des KCCQ (MMRM, ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)	300
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Rücklauf des KCCQ (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS).....	307
Tabelle 4-99: Operationalisierung von UE	308
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	310
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set).....	311
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set).....	313
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, Safety Analysis Set).....	315
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, Safety Analysis Set)	318
Tabelle 4-105: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set) ...	323
Tabelle 4-106: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set)	345
Tabelle 4-107: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set).....	351
Tabelle 4-108: 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 (gepoolte Population, Safety Analysis Set)	355
Tabelle 4-109: 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 (gepoolte Population, Safety Analysis Set).....	366
Tabelle 4-110: 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 (gepoolte Population, Safety Analysis Set)	369
Tabelle 4-111: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	377

Tabelle 4-112: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolte Population	379
Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FINEARTS-HF	381
Tabelle 4-114: Ergebnisse für HF-bedingte Hospitalisierung (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	386
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Myokardinfarkt (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	389
Tabelle 4-116: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	391
Tabelle 4-117: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)	393
Tabelle 4-118: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)	397
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)	401
Tabelle 4-120: Ergebnisse für KCCQ (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF, FAS)	404
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Gesamtraten UE (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	405
Tabelle 4-122: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS).....	406
Tabelle 4-123: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF, FAS)	407
Tabelle 4-124: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF, FAS)	409
Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	411
Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	411
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	412

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	412
Tabelle 4-129: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	413
Tabelle 4-130: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	415
Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	416
Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	416
Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	417
Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	419
Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	420
Tabelle 4-136: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der gepoolten Analyse	427
Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	442
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FINEARTS-HF.....	479
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIDELIO-DKD.....	492
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGARO-DKD	504
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FINEARTS-HF	517
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIDELIO-DKD	536
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FIGARO-DKD	551
Tabelle 4-144 (Anhang): PT für die Definition von Vorerkrankungen von Interesse	573
Tabelle 4-145 (Anhang): PT für die Definition erkrankungsbezogener Ereignisse.....	574

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF).....	147
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	148
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	149
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	150
Abbildung 6: Metaanalyse für Gesamtmortalität aus RCT	151
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	155
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD).....	156
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	157
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population).....	159
Abbildung 11: Metaanalyse für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT	160
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	165
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	168
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD).....	169
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD).....	170
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	173
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD).....	174

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	175
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	178
Abbildung 20: Metaanalyse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT	179
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	180
Abbildung 22: Metaanalyse für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT	181
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	185
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	186
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	187
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	189
Abbildung 27: Metaanalyse für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT	190
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für dringende HF-bedingte Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	193
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	197
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	198
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	199
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	201
Abbildung 33: Metaanalyse für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT	202
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	206
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	207
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	208

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	210
Abbildung 38: Metaanalyse für Myokardinfarkt aus RCT	211
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	215
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	216
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	217
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	219
Abbildung 43: Metaanalyse für Schlaganfall aus RCT	220
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	224
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	225
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	226
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	228
Abbildung 48: Metaanalyse für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT	229
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierten Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	234
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierten Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	235
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierten Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	236
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	237
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	238
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	239
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	240

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	241
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	242
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	244
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	245
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	246
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	248
Abbildung 62: Metaanalyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT	249
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	250
Abbildung 64: Metaanalyse für anhaltende Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline aus RCT	251
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	252
Abbildung 66: Metaanalyse für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² aus RCT	253
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	254
Abbildung 68: Metaanalyse für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT ..	255
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	259
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	260
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)	261
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	263
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	264

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD).....	265
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	267
Abbildung 76: Metaanalyse für Gesamthospitalisierung aus RCT	268
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	270
Abbildung 78: Metaanalyse für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT	271
Abbildung 79: Aalen-Johansen-Kurven der kumulativen Inzidenz für neu aufgetretener Diabetes mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	274
Abbildung 80: Veränderung der EQ-5D VAS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)	280
Abbildung 81: Veränderung der EQ-5D VAS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)	281
Abbildung 82: Veränderung der EQ-5D VAS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD).....	282
Abbildung 83: Metaanalyse für EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT	286
Abbildung 84: Metaanalyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT	287
Abbildung 85: Veränderung des PGI-S (mittlere Veränderung gegenüber Baseline, Werte transformiert in Likert-Skala von 0-4) aus RCT (Studie FINEARTS-HF).....	293
Abbildung 86: Veränderung des PGI-C (mittlerer Wert pro Visite, Werte transformiert in Skala von -3 [große Verschlechterung] bis 3 [große Verbesserung]) aus RCT (Studie FINEARTS-HF).....	294
Abbildung 87: Veränderung des KCCQ – TSS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)	301
Abbildung 88: Veränderung des KCCQ – CSS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)	302
Abbildung 89: Veränderung des KCCQ – OSS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)	303
Abbildung 90: Veränderung des KCCQ – PLS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)	304
Abbildung 91: Veränderung des KCCQ – SLS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)	305
Abbildung 92: Veränderung des KCCQ – QLS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)	306
Abbildung 93: Metaanalyse für jegliche UE aus RCT	316
Abbildung 94: Metaanalyse für SUE aus RCT	317

Abbildung 95: Metaanalyse für schwere UE aus RCT	317
Abbildung 96: Metaanalyse für UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT	318
Abbildung 97: Metaanalyse für jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT	319
Abbildung 98: Metaanalyse für SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT	320
Abbildung 99: Metaanalyse für schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT	321
Abbildung 100: Metaanalyse für UE, die zum Therapieabbruch führen, unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT	322
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung (Subgruppe Alter $\leq$ Median im FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	387
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung (Subgruppe Alter $>$ Median im FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	388
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt (Subgruppe Alter $\leq$ Median im FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	390
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt (Subgruppe Alter $>$ Median im FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	391
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe männliche Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	392
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe weibliche Patientinnen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)	393
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe LVEF zu Baseline $\geq 40\%$ - $<50\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	394
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe LVEF zu Baseline $\geq 50\%$ - $<60\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	395
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe LVEF zu Baseline $\geq 60\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	396
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² (Subgruppe LVEF zu Baseline $\geq 40\%$ - $<50\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	398
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² (Subgruppe LVEF zu Baseline $\geq 50\%$ - $<60\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)	399

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ² (Subgruppe LVEF zu Baseline ≥60%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF).....	400
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (Subgruppe männliche Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population).....	402
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (Subgruppe weibliche Patientinnen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population).....	403
Abbildung 115 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FINEARTS-HF.....	492
Abbildung 116 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FIDELIO-DKD.....	504
Abbildung 117 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FIGARO-DKD	515

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEi	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ARTS	MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study
ARTS-DN	MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy
ARTS-HF	MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CEC	Clinical Event Committee
CENTRAL	Central Register of Controlled Trials
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)
CSS	Clinical Summary Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials System

Abkürzung	Bedeutung
CYP	Cytochrom P450
DBP	Diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure)
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EoS	Studienende (End of Study)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FAS	Full Analysis Set
FIDELIO-DKD	Finerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease
FIGARO-DKD	Finerenone in reducinG cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease

Abkürzung	Bedeutung
FIND-CKD	Finerenone, in Addition to Standard of Care, on the Progression of Kidney Disease in Patients With Non-Diabetic Chronic Kidney Disease
FINEARTS-HF	FINERenone trial to investigate Efficacy and sAFety superioR to placebo in paTientS with Heart Failure
FINE-HEART	An Integrated Pooled Analysis of Finerenone across 3 Phase III Trials of Heart Failure and Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes
FINE-MECH	Finerenone and Cardiac Remodeling: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate The Effects of Finerenone on Ventricular Remodeling
FINE-ONE	Effects of FINERenone on the efficacy and safety in chronic kidney disease and type 1 diabetes
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonist
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction)
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction)
HR	Hazard Ratio
hs-TnT	Hochsensitives Troponin T
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat

Abkürzung	Bedeutung
i.v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Integrated Web Response System
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDQoL	Kidney Disease Quality of Life
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal Important Difference
MLG	MedDRA Labelling Group
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NB	Nicht errechenbar
n.d.	Nicht durchgeführt
NE	Nicht erreicht
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
nsMRA	Nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OSS	Overall Summary Score
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9
PGI	Patient Global Impression

Abkürzung	Bedeutung
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PLS	Einzeldomäne körperliche Einschränkung (Physical Limitation Score)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLS	Einzeldomäne psychische Lebensqualität (Quality of Life Score)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REDEFINE-HF	RandomizEd trial to DEtermine the efficacy and safety of FINerenone on morbidity and mortality among heart failure patients with left ventricular ejection fraction greater than or equal to 40% hospitalized due to an episode of acute decompensated Heart Failure
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-VoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SBP	Systolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SLS	Einzeldomäne soziale Einschränkung (Social Limitation Score)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SoC	Optimierte Standardtherapie (Standard of Care)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUSAR	Vermutete, unerwartete schwerwiegende unerwünschte Reaktion

Abkürzung	Bedeutung
	(Suspected, Unexpected Serious Adverse Reaction)
T2DM	Diabetes mellitus Typ II
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
UACR	Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visual Analogue Scale
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher, weiblicher und diverser Form verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir setzen uns für eine inklusive Sprache ein und möchten alle Menschen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität ansprechen.

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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 Erwachsener mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz (HF) und linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 40\%$. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Diese ist eine optimierte Standardtherapie (SoC) zur Behandlung Erwachsener mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$ sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen und Begleitsymptome (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Zur Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) herangezogen. Der Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zugrunde gelegt.

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 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 Clinical Trials System (CTIS) durchgeführt. Zudem wurden die Studienergebnisdatenbank Clinical Data der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie die Internetseite des G-BA nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern oder über die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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 mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$	A1	• Patienten mit abweichender Erkrankung • Patienten im Alter von <18 Jahren
Intervention	E2	Finerenon, angewendet gemäß Fachinformation	A2	Andere Intervention als Finerenon bzw. Anwendung nicht gemäß Fachinformation

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Vergleichstherapie	E3	Optimierte SoC zur Behandlung Erwachsener mit symptomatischer chronischer HF und LVEF $\geq 40\%$ sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, CKD, Dyslipoproteinämien und der Begleitsymptome	A3	Andere Vergleichstherapie als eine SoC
Endpunkte	E4	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	A4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE
Studientypen	E5	RCT	A5	Abweichender Studientyp
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	A7	• Abweichender Publikationstyp (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts) • Mehrfachpublikationen • Studienregistereintrag oder Studienergebnisdatenbank-eintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Metaanalysen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

HF mit LVEF $\geq 40\%$ ist eine chronische, fortschreitende, komplexe Erkrankung, die zu Multiorganversagen und Tod führen kann. Die Erkrankung ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, häufigen Krankenhausaufenthalten und einer verringerten körperlichen Belastungsfähigkeit und Lebensqualität verbunden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Belastungsfähigkeit und die Prognose von Patienten mit HF werden auch erheblich von Komorbiditäten beeinflusst. Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung (CKD) und Vorhofflimmern gehen bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ mit einer Verschlechterung der Prognose und einem erhöhten Risiko für HF-bedingte Krankenhausaufenthalte einher. Krankenhausaufenthalte stellen eine große Belastung für Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ dar und tragen auch zu einer erheblichen wirtschaftlichen und kapazitativen Belastung der Gesundheitssysteme bei. Im Gegensatz zur HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF; LVEF $< 40\%$) stehen Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung, bei denen eine prognoseverbessernde Wirkung nachgewiesen werden konnte. Mit der Zulassung von Finerenon steht nun ein innovativer und gänzlich neuer prognoseverbessernder Therapieansatz für die Behandlung der HF mit LVEF $\geq 40\%$ zur Verfügung. Finerenon adressiert als erster und einziger zugelassener nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (nsMRA) mit studienbelegtem HF-bezogenen Nutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang kaum berücksichtigte pathophysiologische Faktoren der Erkrankung.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon in der vorliegenden Indikation liegen die drei randomisierten, doppelblinden, parallelen, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor. Die Studie FINEARTS-HF 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 symptomatischer HF und LVEF $\geq 40\%$. Die Population der Studie FINEARTS-HF entspricht der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers. Zur Teilnahme an der Studie FINEARTS-HF waren erwachsene Patienten mit symptomatischer HF (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II-IV) mit LVEF $\geq 40\%$ berechtigt, die für ihre HF ambulant oder stationär behandelt wurden. Die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Finerenon + SoC (Interventionsarm) und Placebo + SoC (Kontrollarm) randomisiert. Die Behandlung mit

Finerenon bzw. Placebo im Rahmen der Studie FINEARTS-HF erfolgte jeweils vor dem Hintergrund einer patientenindividuell optimierten SoC in beiden Studienarmen. Die Behandlung der HF und der Komorbiditäten im Rahmen einer SoC erfolgte hierbei nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes und konnte jederzeit angepasst werden. Typische Grund- und Begleiterkrankungen im Anwendungsgebiet, wie Hypertonie, Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern, wurden entsprechend den jeweils geltenden Therapieleitlinien adäquat behandelt. Die im Rahmen der Studie umgesetzte Therapie der HF und der Grunderkrankungen entspricht damit dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und erfüllt alle Kriterien des G-BA an eine adäquate Ausgestaltung der zVT.

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 klinisch diagnostizierter CKD in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ II (T2DM) bzw. zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon + SoC hinsichtlich kardiovaskulär bedingter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit klinisch diagnostizierter CKD in Verbindung mit T2DM. Die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden in beiden Studien im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Finerenon + SoC (Interventionsarm) und Placebo + SoC (Kontrollarm) randomisiert. Die Behandlung mit Finerenon bzw. Placebo im Rahmen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfolgte jeweils vor dem Hintergrund einer patientenindividuell optimierten SoC in beiden Studienarmen: Die in den Studien angewandte optimierte SoC unterlag keinen relevanten Einschränkungen insbesondere bezüglich der Behandlung der HF mit einer LVEF $\geq 40\%$ oder der Begleiterkrankungen. Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden bereits im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CKD bei T2DM (getrennt nach Stadium 1 und 2 bzw. Stadium 3 und 4) bewertet. Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden primär bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM durchgeführt, umfassen jedoch jeweils relevante Teilpopulationen des vorliegenden Anwendungsgebiets. Die Ergebnisse der Studie FINEARTS-HF und die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen der Patienten mit symptomatischer HF und LVEF $\geq 40\%$ der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst, um eine möglichst breite Basis zur Nutzenbewertung von Finerenon im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen. Somit stellt diese gepoolte Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet Erwachsener mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$ zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zVT dar. Für Endpunkte, zu denen keine Ergebnisse aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vorliegen, werden die Ergebnisse der Studie FINEARTS-HF herangezogen. In diesen Fällen stellt die Studie FINEARTS-HF die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Die Ergebnisse der gepoolten Analyse einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zVT sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtmortalität	562/3.488 (16,1)	608/3.520 (17,3)	HR 0,93 [0,83; 1,04] 0,2146	Zusatznutzen nicht belegt
Kardiovaskulär bedingter Tod	273/3.488 (7,8)	299/3.520 (8,5)	HR 0,92 [0,78; 1,09] 0,3435	
Morbidität				
Kardiovaskuläre Morbidität				
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis ^a	624/3.003 (20,8)	719/2.998 (24,0)	HR 0,84 [0,76; 0,94] 0,0020	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung	677/3.488 (19,4)	775/3.520 (22,0)	HR 0,87 [0,78; 0,96] 0,0078	
Post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt ^b	1.044/3.488 (29,9)	1.158/3.520 (32,9)	HR 0,89 [0,82; 0,97] 0,0085	
HF-bedingte Hospitalisierung	502/3.488 (14,4)	597/3.520 (17,0)	HR 0,84 [0,74; 0,94] 0,0031	
Dringende HF-bedingte Visite ^a	73/3.003 (2,4)	113/2.998 (3,8)	0,63 [0,47; 0,85] 0,0019	
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	892/3.488 (25,6)	1.003/3.520 (28,5)	HR 0,88 [0,80; 0,96] 0,0056	
Myokardinfarkt	120/3.488 (3,4)	111/3.520 (3,2)	HR 1,10 [0,85; 1,43] 0,4624	
Schlaganfall	137/3.488 (3,9)	122/3.520 (3,5)	HR 1,13 [0,89; 1,45] 0,3154	
Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern	100/1.732 (5,8)	134/1.791 (7,5)	HR 0,77 [0,59; 0,99] 0,0433	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Renale Morbidität				
Kombinierter Nierenendpunkt	67/3.488 (1,9)	68/3.520 (1,9)	HR 1,07 [0,76; 1,51] 0,6924	Zusatznutzen nicht belegt
Anhaltende Abnahme der eGFR um ≥57%	50/3.488 (1,4)	51/3.520 (1,4)	HR 1,06 [0,72; 1,58] 0,7598	
Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ²	35/3.488 (1,0)	29/3.520 (0,8)	HR 1,34 [0,81; 2,20] 0,2510	
Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation	20/3.488 (0,6)	22/3.520 (0,6)	HR 0,91 [0,49; 1,67] 0,7560	
Weitere Morbidität				
Gesamthospitalisierung	1.684/3.488 (48,3)	1.764/3.520 (50,1)	HR 0,95 [0,88; 1,01] 0,0989	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung	1.795/3.488 (51,5)	1.898/3.520 (53,9)	HR 0,93 [0,88; 1,00] 0,0408	
Neu aufgetretener Diabetes mellitus ^a	115/1.606 (7,2)	147/1.616 (9,1)	HR 0,76 [0,59; 0,97] 0,026	Ergänzend dargestellt, den Zusatznutzen unterstützend
EQ-5D VAS: Verschlechterung um ≥15 Punkte	629/3.289 (19,1)	657/3.310 (19,8)	RR 0,95 [0,86; 1,05] 0,3008	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥15 Punkte ^c	877/3.289 (26,7)	886/3.310 (26,8)	RR 1,01 [0,95; 1,07] 0,7687	
PGI-S: Verschlechterung um mind. eine Stufe ^a	192/939 (20,4)	226/946 (23,9)	RR 0,88 [0,75; 1,03] 0,1062	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PGI-S: Verbesserung um mind. eine Stufe ^a	437/939 (46,5)	407/946 (43,0)	RR 1,08 [0,98; 1,20] 0,1029	
PGI-C: Verschlechterung um mind. eine Stufe ^a	116/940 (12,3)	150/946 (15,9)	RR 0,78 [0,62; 0,97] 0,0267	
PGI-C: Verbesserung um mind. eine Stufe ^a	522/940 (55,5)	518/946 (54,8)	RR 1,01 [0,94; 1,10] 0,7194	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
KCCQ				
TSS: Verschlechterung um ≥20 Punkte ^a	363/2.846 (12,8)	385/2.834 (13,6)	RR: 0,93 [0,82; 1,07] 0,3214	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
TSS: Verbesserung um ≥20 Punkte ^a	1.227/2.846 (43,1)	1.131/2.834 (39,9)	RR: 1,08 [1,02; 1,15] 0,0137	
CSS: Verschlechterung um ≥20 Punkte ^a	364/2.847 (12,8)	390/2.835 (13,8)	RR: 0,93 [0,81; 1,06] 0,2882	
CSS: Verbesserung um ≥20 Punkte ^a	937/2.847 (32,9)	942/2.835 (33,2)	RR: 0,99 [0,92; 1,06] 0,6892	
OSS: Verschlechterung um ≥20 Punkte ^a	357/2.847 (12,5)	371/2.835 (13,1)	RR: 0,96 [0,84; 1,10] 0,5410	
OSS: Verbesserung um ≥20 Punkte ^a	922/2.847 (32,4)	913/2.835 (32,2)	RR: 1,01 [0,93; 1,08] 0,8849	
Sicherheit				
Gesamtraten der UE				Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	2.983/3.477 (85,8)	2.972/3.515 (84,6)	RR: 1,02 [1,00; 1,04] 0,1314	
SUE	1.563/3.477 (45,0)	1.611/3.515 (45,8)	RR: 0,98 [0,93; 1,03] 0,4572	
Schwere UE	913/3.477 (26,3)	971/3.515 (27,6)	RR: 0,95 [0,88; 1,03] 0,2094	
UE, die zum Therapieabbruch führen	177/3.477 (5,1)	157/3.515 (4,5)	RR: 1,15 [0,93; 1,42] 0,1887	
UE nach SOC und PT (Ergebnisse mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt)				
Jegliche UE nach SOC und PT				
PT Eisenmangelanämie	50/3.477 (1,4)	76/3.515 (2,2)	RR: 0,66 [0,47; 0,95] 0,0231	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	891/3.477 (25,6)	820/3.515 (23,3)	RR: 1,10 [1,01; 1,19] 0,0230	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT Obstipation	160/3.477 (4,6)	127/3.515 (3,6)	RR: 1,28 [1,02; 1,60] 0,0368	Zusatznutzen nicht belegt
PT Diarrhö	213/3.477 (6,1)	177/3.515 (5,0)	RR: 1,22 [1,00; 1,48] 0,0448	
PT Gastrointestinalblutung	38/3.477 (1,1)	22/3.515 (0,6)	RR: 1,76 [1,04; 2,97] 0,0337	
PT Tod	74/3.477 (2,1)	104/3.515 (3,0)	RR: 0,71 [0,53; 0,96] 0,0249	
PT Gastroenteritis	44/3.477 (1,3)	23/3.515 (0,7)	RR: 1,95 [1,18; 3,23] 0,0089	
PT Kalium im Blut erhöht	42/3.477 (1,2)	19/3.515 (0,5)	RR: 2,29 [1,33; 3,93] 0,0026	
PT Blutdruck erhöht	33/3.477 (0,9)	60/3.515 (1,7)	RR: 0,57 [0,37; 0,87] 0,0086	
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	192/3.477 (5,5)	141/3.515 (4,0)	RR: 1,38 [1,12; 1,71] 0,0026	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1.038/3.477 (29,9)	966/3.515 (27,5)	RR: 1,09 [1,01; 1,17] 0,0219	
PT Dehydratation	81/3.477 (2,3)	50/3.515 (1,4)	RR: 1,62 [1,14; 2,30] 0,0067	
PT Hyperkaliämie	351/3.477 (10,1)	161/3.515 (4,6)	RR: 2,23 [1,86; 2,67] <0,0001	
PT Hypokaliämie	127/3.477 (3,7)	244/3.515 (6,9)	RR: 0,52 [0,42; 0,65] <0,0001	
PT Hyponatriämie	78/3.477 (2,2)	42/3.515 (1,2)	RR: 1,89 [1,30; 2,74] 0,0008	
PT Osteoarthritis der Wirbelsäule	22/3.477 (0,6)	39/3.515 (1,1)	RR: 0,58 [0,35; 0,98] 0,0417	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^c	763/3.477 (21,9)	672/3.515 (19,1)	RR: 1,15 [1,05; 1,26] 0,0031	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT Akute Nierenschädigung	188/3.477 (5,4)	135/3.515 (3,8)	RR: 1,42 [1,15; 1,77] 0,0013	Zusatznutzen nicht belegt
PT Nierenversagen	98/3.477 (2,8)	64/3.515 (1,8)	RR: 1,55 [1,14; 2,12] 0,0058	
PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung	236/3.477 (6,8)	147/3.515 (4,2)	RR: 1,63 [1,33; 1,99] <0,0001	
PT Gutartige Prostatahyperplasie	58/3.477 (1,7)	39/3.515 (1,1)	RR: 1,50 [1,00; 2,25] 0,0485	
PT Epistaxis	50/3.477 (1,4)	75/3.515 (2,1)	RR: 0,67 [0,47; 0,96] 0,0281	
PT Respiratorische Insuffizienz	42/3.477 (1,2)	25/3.515 (0,7)	RR: 1,73 [1,06; 2,83] 0,0296	
PT Hypertonie	169/3.477 (4,9)	246/3.515 (7,0)	RR: 0,70 [0,58; 0,85] 0,0002	
PT Hypotonie	270/3.477 (7,8)	181/3.515 (5,1)	RR: 1,51 [1,26; 1,81] <0,0001	
SUE nach SOC und PT				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214/3.477 (6,2)	171/3.515 (4,9)	RR: 1,26 [1,04; 1,54] 0,0186	
PT Tod	74/3.477 (2,1)	104/3.515 (3,0)	RR: 0,71 [0,53; 0,96] 0,0249	
PT Sepsis	52/3.477 (1,5)	33/3.515 (0,9)	RR: 1,60 [1,04; 2,47] 0,0329	
PT Akute Nierenschädigung	94/3.477 (2,7)	67/3.515 (1,9)	RR: 1,43 [1,05; 1,95] 0,0243	
Schwere UE nach SOC und PT				
PT Tod	72/3.477 (2,1)	103/3.515 (2,9)	RR: 0,70 [0,52; 0,94] 0,0195	
PT Sepsis	38/3.477 (1,1)	22/3.515 (0,6)	RR: 1,77 [1,05; 2,99] 0,0322	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^c	124/3.477 (3,6)	95/3.515 (2,7)	RR: 1,34 [1,03; 1,74] 0,0309	Zusatznutzen nicht belegt
a: Endpunkt wurde nur für die Studie FINEARTS-HF erhoben, die Ergebnisse beziehen sich somit auf die Analyse in der Studie FINEARTS-HF. b: Der post-hoc kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt setzt sich aus den Komponenten kardiovaskulär bedingter Tod, HF-bedingte Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall zusammen. c: In der gepoolten Analyse dieses Endpunkts zeigte sich bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten. Mögliche Auswirkungen dieser Heterogenität werden untenstehend diskutiert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Mortalität

Hinsichtlich der **Gesamtmortalität** sowie hinsichtlich des Endpunkts **kardiovaskulär bedingter Tod** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Gleichwohl wurden numerische Vorteile durch die Behandlung mit Finerenon + SoC im Vergleich zur Behandlung mit der zVT erreicht. Insgesamt verstarben 16,1% der Patienten im Interventionsarm und 17,3% der Patienten im Kontrollarm in der gepoolten Population (HR [95%-KI]: 0,93 [0,83; 1,04]; p=0,2146). Der Anteil der Patienten mit kardiovaskulär bedingtem Tod lag in der gepoolten Analyse bei 7,8% im Interventionsarm und bei 8,5% im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,92 [0,78; 1,09]; p=0,3435).

Fazit zur Mortalität

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

Morbidität

Kardiovaskuläre Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt aus **kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis** (HF-bedingte Hospitalisierung oder dringende HF-bedingte Visite) – dem primären Endpunkt in der Studie FINEARTS-HF – zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,84 [0,76; 0,94]; p=0,0020). Im Interventionsarm trat bei 20,8% der Patienten ein HF-bedingtes Ereignis auf oder die Patienten verstarben aus kardiovaskulär bedingten Gründen. Im Kontrollarm lag dieser Anteil bei 24,0%. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Eintreten eines dieser Ereignisse um 16% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Für den **kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung** zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,87 [0,78; 0,96]; p=0,0078). Es trat insgesamt bei 19,4% der Patienten im Interventionsarm und bei 22,0% der

Patienten im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Eintreten eines dieser Ereignisse um 13% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC zeigt sich in der gepoolten Analyse auch im **post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkt** aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (HR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,97]; $p=0,0085$). Es trat insgesamt bei 29,9% der Patienten im Interventionsarm und bei 32,9% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Eintreten eines dieser Ereignisse um 11% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Finerenon + SoC ergeben sich in der gepoolten Analyse für die Einzelkomponenten **HF-bedingte Hospitalisierung** (HR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,94]; $p=0,0031$) sowie **kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung** (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,96]; $p=0,0056$). Auch für **dringende HF bedingte Visiten** zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47; 0,85]; $p=0,0019$).

Des Weiteren zeigt sich hinsichtlich des **erstmaligen Auftretens von Vorhofflimmern** ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC in der gepoolten Analyse (HR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 0,99]; $p=0,0433$). In der gepoolten Population lag der Anteil an Patienten, die zu Baseline kein Vorhofflimmern aufwiesen und bei denen im Studienverlauf erstmalig Vorhofflimmern auftrat, bei 5,8% im Interventionsarm und bei 7,5% im Kontrollarm. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Eintreten dieses Endpunkts um 23% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Fazit zur kardiovaskulären Morbidität

Die kombinierten Endpunkte zur kardiovaskulär bedingten Morbidität fassen die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten kardiovaskulären Ereignisse zusammen. In den kombinierten Endpunkten sind wesentliche schwere oder tödliche Ereignisse enthalten. Die Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Die Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall sind allgemein anerkannte patientenrelevante Endpunkte zur Abbildung der kardiovaskulär bedingten Morbidität. Hospitalisierungen stellen für den Patienten immer eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Den vom Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung umfassten Hospitalisierungsereignissen liegen Kriterien zugrunde, bei denen immer von einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands ausgegangen werden kann.

Im Falle HF-bedingter Hospitalisierungen ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, welches eine stationäre

Notfallbehandlung unabdingbar macht. Eine HF-bedingte Hospitalisierung entspricht somit einer schwerwiegenden Symptomverschlechterung. Neben der direkt durch den Patienten wahrgenommenen Belastung durch eine Hospitalisierung sowie der Belastung durch die Verschlechterung der Symptomatik stellen HF-bedingte Hospitalisierungen auch prognostisch äußerst ungünstige Ereignisse dar. So korreliert eine HF-bedingte Hospitalisierung stark mit der Sterblichkeit. Nach einer HF-bedingten Hospitalisierung ist das Risiko zu versterben viermal so hoch wie bei Patienten, die aufgrund ihrer HF nicht stationär behandelt werden mussten. Zudem ist für die Patienten in Folge einer HF-bedingten Hospitalisierung das Risiko für weitere Hospitalisierungen erhöht. Erneute Hospitalisierungen sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, im Krankenhaus zu versterben.

Auch dringende HF-bedingte Visiten stellen prognostisch relevante ungünstige Ereignisse dar und entsprechen einer schwerwiegenden Symptomverschlechterung. So setzt der Endpunkt dringende HF-bedingte Visiten das Auftreten von schweren Symptomen, vergleichbar mit denen einer HF-bedingten Hospitalisierung voraus. Wie HF-bedingte Hospitalisierungen ziehen dringende HF-bedingte Visiten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko nach sich. Darüber hinaus treten nachfolgende HF-bedingte Ereignisse und kardiovaskuläre Todesfälle bei Patienten nach einer dringenden HF-bedingten Visite ähnlich häufig auf wie nach einer HF-bedingten Hospitalisierung.

Die Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte zur kardiovaskulär bedingten Morbidität sind folglich als patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere zu erachten. Sowohl die kombinierten Endpunkte als auch deren Einzelkomponenten sind von großer klinischer Bedeutung, gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und stellen essenzielle Endpunkte zur Bewertung des therapierelevanten Nutzens bei Patienten im beschriebenen Anwendungsgebiet dar.

Das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern ist bei Patienten mit HF mit einer besonders ungünstigen Prognose verbunden; das Mortalitätsrisiko deutlich erhöht. Darüber hinaus weisen Patienten mit HF und Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle sowie für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und für eine Hospitalisierung aufgrund einer akuten Verschlechterung der HF auf. Das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern ist angesichts der damit einhergehenden Komplikationen und Risiken für Betroffene demnach direkt patientenrelevant.

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 bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Insbesondere kann durch die Behandlung mit Finerenon eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität im Sinne einer klinisch relevanten Reduktion des Risikos kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte, der Vermeidung schwerer HF-bedingter Ereignisse, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen sowie eine Verringerung des Risikos für das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern erreicht werden. Die Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität, die aus der Behandlung mit Finerenon resultieren,

sind von hoher klinischer Relevanz für die Patienten. Der Effekt einer Behandlung mit Finerenon konnte zusätzlich zu einer gemäß lokalen Leitlinien patientenindividuell optimierten SoC der HF gezeigt werden. Aufgrund des chronisch-progressiven Verlaufs der Erkrankung kann bereits die Vermeidung einer Verschlechterung in einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression resultieren und stellt damit einen therapierelevanten Nutzen für die betroffenen Patienten dar. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte mindestens moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **kardiovaskuläre Morbidität** somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Renale Morbidität

Hinsichtlich der **renalen Endpunkte** anhaltende Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um $\geq 57\%$, anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m², Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation sowie hinsichtlich des kombinierten Nierenendpunkts zeigen sich in der gepoolten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur renalen Morbidität

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

Weitere Morbidität

Für den **kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung** zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 1,00]; p=0,0408). Es trat insgesamt bei 51,5% der Patienten im Interventionsarm und bei 53,9% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer Verringerung des relativen Risikos für den kombinierten Endpunkt um 7% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT. Hinsichtlich der **Gesamthospitalisierung** zeigen sich in der gepoolten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des ergänzend dargestellten Endpunkts **neu aufgetretener Diabetes mellitus** zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]; p=0,026). In der Studie FINEARTS-HF trat bei 7,2% der Patienten im Interventionsarm und bei 9,1% der Patienten im Kontrollarm ein Diabetes mellitus im Studienverlauf neu auf. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Diabetes mellitus um 24% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Für die **Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens eine Stufe im Patient Global Impression of Change (PGI-C)** zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,97]; p=0,0267). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen

Verringerung des Risikos für eine Verschlechterung um mindestens eine Stufe im PGI-C um 22% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Hinsichtlich des **mittels European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) erhobenen Gesundheitszustands** zeigen sich in der gepoolten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur weiteren Morbidität

Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung fasst wesentliche schwere oder tödliche Ereignisse zusammen. Die Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Eine Hospitalisierung stellt per Definition ein patientenrelevantes Ereignis dar. Der kombinierte Endpunkt ist somit von großer klinischer Bedeutung und gemäß AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Die durch die Behandlung mit Finerenon erreichte Vermeidung von tödlichen Ereignissen oder Hospitalisierungs-Ereignissen stellt einen patientenrelevanten Nutzen im Sinne der Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte mindestens moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Aus den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für den **kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung** ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Diabetes mellitus gilt als wichtiger Prognosefaktor für den Verlauf einer chronischen HF. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist bei Patienten mit HF mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen sowie einer verringerten Lebensqualität verbunden. Die Diagnose eines Diabetes mellitus bedeutet für viele Patienten eine hohe emotionale Belastung. Angesichts der mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus einhergehenden Risiken und der psychischen Auswirkungen auf die Betroffenen ist das Auftreten eines Diabetes mellitus direkt patientenrelevant. Die statistisch signifikante Verringerung des Risikos für einen **neu aufgetretenen Diabetes mellitus** in der Studie FINEARTS-HF, die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt wird, **unterstützt den Zusatznutzen von Finerenon** hinsichtlich der weiteren Morbidität.

Der PGI-C spiegelt unmittelbar den patientenberichteten Gesundheitszustand und die Morbidität des Patienten aufgrund von Symptomen wider und ist somit direkt patientenrelevant. Aufgrund des chronisch-progressiven Verlaufs der Erkrankung stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits die Vermeidung einer Verschlechterung und somit der Erhalt des Gesundheitszustands einen therapielevanten Nutzen für die betroffenen Patienten dar. Die statistisch signifikante Verringerung des Risikos für eine Verschlechterung im PGI-C um mindestens eine Stufe in der Studie FINEARTS-HF stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Finerenon gegenüber der zVT dar. Da der PGI-C nur in der Studie FINEARTS-HF erhoben wurde, ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich. Für diesen Endpunkt liegt somit Evidenz aus einer sehr großen, qualitativ hochwertigen Studie vor. Aus den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **Verschlechterung des Gesundheitszustands**

um mindestens eine Stufe im PGI-C somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Für den **mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand** ist der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: KCCQ

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC bezüglich der **Verbesserung im Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Gesamtsymptomscore (KCCQ - TSS) um ≥ 20 Punkte** zu Monat 12 (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; $p=0,0137$). Im Interventionsarm erreichten 43,1% der Patienten eine Verbesserung im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte, im Kontrollarm hingegen 39,9%. Auch in der Einzeldomäne soziale Einschränkung (SLS) ergibt sich ein Vorteil zugunsten von Finerenon + SoC: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC in der Verbesserung des KCCQ – SLS um ≥ 20 Punkte zu Monat 12 (RR [95%-KI]: 1,07 [1,00; 1,13]; $p=0,0352$). Für alle weiteren Analysen des KCCQ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zum KCCQ

Die Verbesserung bzw. der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind zentrale Therapieziele bei Patienten mit chronischer HF. Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2025) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden. Der KCCQ – TSS beschreibt die Häufigkeit und Schwere von Symptomen, die der Patient unmittelbar wahrnimmt und die seinen Alltag erheblich beeinträchtigen. Eine Verbesserung im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte entspricht einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Lebensqualität des Patienten.

Der statistisch signifikante Vorteil in der Studie FINEARTS-HF für Finerenon gegenüber der zVT hinsichtlich der Verbesserung im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte sowie in der Einzeldomäne soziale Einschränkung stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Da der KCCQ nur in der Studie FINEARTS-HF erhoben wurde, ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich. Für diesen Endpunkt liegt somit Evidenz aus einer sehr großen, qualitativ hochwertigen Studie vor. Aus den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **mittels KCCQ erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität** somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten der UE

Für die Gesamtraten jeglicher UE (RR [95%-KI]: 1,02 [1,00; 1,04]; p=0,1314), schwerer UE (RR [95%-KI]: 0,95 [0,88; 1,03]; p=0,2094), schwerwiegende UE (SUE) (RR [95%-KI]: 0,98; [0,93; 1,03]; p=0,4572) sowie UE, die zum Therapieabbruch führen (RR [95%-KI]: 1,15 [0,93; 1,42]; p=0,1887), zeigen sich in der gepoolten Analyse der Studie FINEARTS-HF und der relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse. Es lag jeweils keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor. Jegliche UE traten im Interventionsarm bei 85,8% der Patienten auf, im Kontrollarm bei 84,6% der Patienten. SUE wurden im Interventionsarm bei 45,0% der Patienten berichtet, im Kontrollarm bei 45,8%. Schwere UE traten bei 26,3% der Patienten im Interventionsarm und bei 27,6% der Patienten im Kontrollarm auf. Die Therapieabbruchraten aufgrund von UE unterscheiden sich zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht signifikant.

UE nach SOC und PT (jegliche UE, schwere UE, SUE)

Auf Ebene jeglicher UE, schwerer UE sowie SUE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) wurden in der gepoolten Analyse im Vergleich zur zVT sowohl Ereignisse, die unter der Behandlung mit Finerenon + SoC seltener als auch solche, die häufiger auftreten, identifiziert. Aus der Gesamtschau der Ereignisse ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen für Finerenon.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC gegenüber Placebo zeigen sich in der gepoolten Analyse hinsichtlich UE mit den *PT Tod* (Kategorie jegliche UE, schwere UE, SUE), *PT Eisenmangelanämie* (Kategorie jegliche UE), *PT Hypokaliämie* (Kategorie jegliche UE), *PT Epistaxis* (Kategorie jegliche UE), *PT Osteoarthritis der Wirbelsäule* (Kategorie jegliche UE), *PT Blutdruck erhöht* (Kategorie jegliche UE) und *PT Hypertonie* (Kategorie jegliche UE). Demgegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo hinsichtlich UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Kategorie jegliche UE, SUE) mit den *PT Obstipation* (Kategorie jegliche UE), *PT Diarrhö* (Kategorie jegliche UE), *PT Gastrointestinalblutung* (Kategorie jegliche UE) und *PT Gastroenteritis* (Kategorie jegliche UE), hinsichtlich UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Kategorie jegliche UE) mit den *PT Hyperkaliämie* (Kategorie jegliche UE), *PT Hyponatriämie* (Kategorie jegliche UE), *PT Dehydration* (Kategorie jegliche UE), hinsichtlich UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Kategorie jegliche UE, schwere UE) mit den *PT Akute Nierenschädigung* (Kategorie jegliche UE, SUE), *PT Nierenversagen* (Kategorie jegliche UE), *PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung* (Kategorie jegliche UE), sowie hinsichtlich UE mit den *PT Kalium im Blut erhöht* (Kategorie jegliche UE), *PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert* (Kategorie jegliche UE), *PT Gutartige Prostatahyperplasie* (Kategorie jegliche UE), *PT Respiratorische Insuffizienz* (Kategorie jegliche UE), *PT Hypotonie* (Kategorie jegliche UE) und *PT Sepsis* (Kategorie schwere UE, SUE). Die überwiegende Zahl der

Ereignisse war selten und gut behandelbar. Die unter der Behandlung mit Finerenon statistisch signifikant häufiger aufgetretenen UE nach SOC und PT sind überwiegend leicht bis moderat.

Fazit zu UE

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. In klinischen Studien werden jedoch sämtliche Anzeichen, Symptome oder Krankheiten berücksichtigt, welche ab Behandlungsbeginn auftreten oder sich verschlechtern. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einzelnen, in klinischen Studien berichteten UE und der Behandlung muss daher nicht zwingend bestehen.

In Bezug auf die Gesamtraten weist Finerenon ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Placebo auf. Insgesamt wird Finerenon gut vertragen. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in keiner der Gesamtraten der gepoolten Analyse. Die Therapieabbruchraten aufgrund von UE sind zwischen Finerenon und Placebo in der gepoolten Analyse ähnlich. Unterschiede ergeben sich in der Betrachtung der UE nach SOC und PT. Diese Unterschiede lassen sich jedoch durch den Wirkmechanismus von Finerenon oder durch andere Erklärungsansätze begründen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2).

Die Wirkweise von Finerenon als selektiver nsMRA beruht auf der Bindung an den Mineralokortikoidrezeptor (MR), wodurch eine Überaktivierung des Rezeptors verhindert und die Expression von proinflammatorischen und profibrotischen Mediatoren inhibiert wird. Neben seiner Bedeutung in der Regulierung inflammatorischer und fibrotischer Prozesse ist der MR entscheidend an der Regulierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts im Körper sowie der Regulierung des Blutdrucks beteiligt. Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon hinsichtlich UE mit den *PT Tod*, *Eisenmangelanämie*, *Hypokaliämie*, *Epistaxis*, *Hypertonie* und *Blutdruck erhöht* stehen daher in Zusammenhang mit dem medizinischen Nutzen, den Finerenon aufgrund seines Wirkmechanismus bietet. Der statistisch signifikante Unterschied im *PT Tod* zugunsten von Finerenon ist konsistent mit dem numerischen Vorteil zugunsten von Finerenon in der Gesamtmortalität.

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo + SoC zeigen sich unter anderem in Bezug auf UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und hinsichtlich UE mit dem *PT Akute Nierenschädigung*. In Übereinstimmung mit der blutdrucksenkenden Wirkung von Finerenon kommt es nach Behandlungsbeginn zu einem anfänglichen, hämodynamisch begründeten Rückgang der eGFR sowie zu einer leichten Erhöhung der Serumkreatininspiegel. Die Veränderungen in der eGFR und den Serumkreatininspiegeln schreiten nicht weiter fort, sondern stabilisieren sich unter der Behandlung mit Finerenon mit der Zeit. Nach Beendigung der Therapie normalisieren sich die Parameter (Rebound-Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2). Dies bestätigt auch der Verlauf der eGFR-Kurven (eGFR Slope) ab Monat 3 bis zum Studienende in verschiedenen großen klinischen Studien mit Finerenon. Zudem reduziert Finerenon signifikant und anhaltend die Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin (UACR) um ca. 30% im Vergleich zu Placebo, was sich langfristig nephroprotektiv auswirkt. Die Stabilisierung und Reversibilität der anfänglichen

Veränderungen der eGFR sowie die Reduktion der UACR belegen, dass die beobachteten Effekte auf die eGFR hämodynamischer Natur sind und nicht mit strukturellen Veränderungen oder einer langfristigen Schädigung der Nieren in Zusammenhang stehen. UE bezüglich einer Verschlechterung der Nierenfunktion sind unter Finerenon nur sehr selten mit klinischen Konsequenzen wie einem permanenten Therapieabbruch verbunden. Weder in der gepoolten Analyse noch in der Studie FINEARTS-HF zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Beginns einer Dialyse oder Nierentransplantation. Darüber hinaus können auch bei der Behandlung einer dekompensierten HF bestimmte therapeutische Maßnahmen, wie beispielsweise die Gabe hoher Dosen von Schleifendiuretika, Kreatininveränderungen durch hämodynamische Mechanismen verursachen, ohne dass es zu einer Schädigung der Nieren kommt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) spielt hämodynamischer Stress eine wesentliche Rolle. Volumenverteilung, insbesondere Hypovolämie, und gestörte Relaxation des Herzens dominieren das klinische Bild, oft bei erhaltener Nierenperfusion bis in späte Stadien. Die Patienten reagieren entsprechend sensibel auf jegliche hämodynamische Schwankungen, die sich in vorübergehenden Veränderungen der eGFR widerspiegeln können und in klinischen Studien als UE mit dem *PT Akute Nierenschädigung* erfasst werden. Darüber hinaus erweisen sich Patienten während oder unmittelbar nach einer Phase der Dekompensation der HF, die etwa die Hälfte des Studienkollektivs der Studie FINEARTS-HF ausmachen, als besonders hämodynamisch sensibel. In der Gesamtschau sind schwere klinisch relevante Nierenereignisse bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ im Zusammenhang mit Finerenon selten.

In Bezug auf die *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo. Es ist zu vermuten, dass der beobachtete Unterschied unter anderem auf bestehende Komorbiditäten oder Begleitmedikationen zurückzuführen ist, die teilweise ein deutlich erhöhtes Potenzial für Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts aufweisen und beim vorliegenden multimorbiden Patientenkollektiv mit gastrointestinalen Beschwerden in Zusammenhang stehen können.

In Bezug auf schwere UE und SUE im *PT Sepsis* zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo (schwere UE: 1,1% vs. 0,6%; SUE: 1,5% vs. 0,9%). Zur umfassenden Bewertung eines möglichen Behandlungsunterschieds hinsichtlich des Auftretens von Sepsis-Ereignissen wurden Ereignisse in der Standardised MedDRA Query (SMQ) Sepsis (gemäß MedDRA Version 27.0) für alle Populationen über den gesamten Studienzeitraum untersucht (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2). Es ist nicht davon auszugehen, dass eine Behandlung mit Finerenon mit einem erhöhten Risiko für Sepsis-Ereignisse einhergeht.

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon auf Ebene der UE nach SOC und PT statistisch signifikante Nachteile gegenüber. Eine genauere Betrachtung der Ereignisse aus den verschiedenen SOC und PT, welche im Zusammenhang mit Finerenon dokumentiert wurden, zeigt, dass in den meisten Fällen entweder Begleitumstände vorliegen, die diese Ereignisse auslösen bzw. deren Auftreten begünstigen, oder dass eine andere klinische

Rationale besteht. Aus der Gesamtschau der Ereignisse ergibt sich für die Nutzendimension UE kein Beleg für einen Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der gepoolten Analyse der Zulassungsstudie FINEARTS-HF sowie der relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Mit den Ergebnissen der gepoolten Analyse liegt der Nutzenbewertung valide Evidenz aus drei qualitativ hochwertigen RCT zugrunde. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon stellt die gepoolte Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ dar. Für Endpunkte, zu denen keine Ergebnisse aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vorliegen, werden die Ergebnisse der Studie FINEARTS-HF herangezogen. Das Patientenkollektiv der gepoolten 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 HF und LVEF $\geq 40\%$ basierend auf den Ergebnissen der gepoolten Analyse belegt.**

Finerenon weist für Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ durch die Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome der HF patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität auf. Insbesondere können durch die Behandlung mit Finerenon gegenüber der zVT Verbesserungen hinsichtlich einer klinisch relevanten Reduktion des Risikos kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte, der Vermeidung schwerer HF-bedingter Ereignisse, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen sowie einer Verringerung des Risikos für das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern erzielt werden. Finerenon zeigt demnach in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität bisher nicht erreichte mindestens moderate und nicht nur geringfügige Verbesserungen des therapielevanten Nutzens, die einen geringen Zusatznutzen von Finerenon belegen.

Weitere positive Effekte von Finerenon zeigen sich in statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung sowie hinsichtlich des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. So wird durch die Behandlung mit Finerenon gegenüber der zVT das Risiko für das Eintreten des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung reduziert. Des Weiteren wird durch die Behandlung mit Finerenon gegenüber der zVT eine Verringerung des Risikos für eine Verschlechterung in der PGI-C um mindestens eine Stufe und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Verbesserungen im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte sowie in der SLS erreicht. Finerenon zeigt demnach in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung, in Bezug auf den Gesundheitszustand und in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bisher nicht erreichte moderate und nicht

nur geringfügige Verbesserungen des therapielevanten Nutzens, die jeweils auf einen geringen Zusatznutzen von Finerenon hinweisen. Der Zusatznutzen von Finerenon wird durch eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus in der Studie FINEARTS-HF gestützt.

In der Nutzendimension UE wurden auf Ebene der SOC und PT sowohl Ereignisse, die unter der Behandlung mit Finerenon seltener auftreten, als auch solche, die häufiger auftreten, identifiziert. Auf Ebene der Gesamtraten weist Finerenon ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Placebo auf. Obwohl Finerenon zusätzlich zur bisherigen SoC verabreicht wurde, war das Auftreten von UE in beiden Studienarmen vergleichbar.

Nach Abwägen der Ergebnisse aller nutzenbewertungsrelevanter Endpunkte sind die Vorteile durch Finerenon hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität hervorzuheben. Ergänzt und bestätigt werden diese Vorteile durch weitere positive Effekte hinsichtlich des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. In der Dimension UE überwiegen in der Gesamtschau weder die positiven noch die negativen Effekte.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine Abschwächung schwerwiegender Symptome im Sinne der AM-NutzenV erreicht werden. In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse ergibt sich somit für Patienten mit LVEF $\geq 40\%$ ein **Beleg für einen geringen 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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Hintergrund

Finerenon (Handelsname KERENDIA®) ist ein neuartiger, selektiver nsMRA, der als erster Vertreter dieser Substanzklasse zur Behandlung von symptomatischer chronischer HF mit

LVEF $\geq 40\%$ bei Erwachsenen zugelassen ist (Bayer AG, 2026a). Die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer chronischer HF und LVEF $\geq 40\%$ wurde auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudie FINEARTS-HF erteilt. Darüber hinaus ist Finerenon zur Behandlung von Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM zugelassen. Die Zulassung in der Indikation CKD in Verbindung mit T2DM beruht auf den Ergebnissen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, in die auch Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets eingeschlossen wurden.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon bei der Behandlung Erwachsener mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT. Diese ist eine optimierte SoC zur Behandlung Erwachsener mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$ sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen und Begleitsymptome (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Zur Bewertung des Zusatznutzens 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.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Finerenon. Finerenon liegt als Filmtablette in den Wirkstärken 10, 20 und 40 mg vor. Bei Patienten mit symptomatischer chronischer HF und LVEF $\geq 40\%$ beträgt die empfohlene Tagesdosis gemäß Fachinformation 40 mg (eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m²) bzw. 20 mg (eGFR ≥ 25 -<60 mL/min/1,73 m²) Finerenon einmal täglich oral. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg Finerenon einmal täglich. Eine Therapie kann begonnen werden, sofern der Serumkaliumwert $\leq 5,0$ mmol/L beträgt. Die Einleitung der Behandlung erfolgt mit 10 mg (eGFR ≥ 25 -<60 mL/min/1,73 m²) bzw. 20 mg Finerenon (eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m²). Die Dosierung bei Dauerbehandlung ist von der eGFR und dem Serumkaliumwert abhängig (siehe Modul 3A). Bei Patienten mit einer eGFR von <25 mL/min/1,73 m² wird die Einleitung der Behandlung mit Finerenon nicht empfohlen (Bayer AG, 2026a).

Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 07.05.2025 (Vorgangsnummer: 2025-B-058) festgelegten zVT, definiert als „optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare

Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, Dyslipoproteinämien und der Begleitsymptome“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b).

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$	A1	• Patienten mit abweichender Erkrankung • Patienten im Alter von <18 Jahren
Intervention	E2	Finerenon, angewendet gemäß Fachinformation	A2	Andere Intervention als Finerenon bzw. Anwendung nicht gemäß Fachinformation
Vergleichstherapie	E3	Optimierte SoC zur Behandlung Erwachsener mit symptomatischer chronischer HF und LVEF $\geq 40\%$ sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, CKD, Dyslipoproteinämien und der Begleitsymptome	A3	Andere Vergleichstherapie als eine SoC
Endpunkte	E4	Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	A4	Keine Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE
Studientypen	E5	RCT	A5	Abweichender Studientyp
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	A7	• Abweichender Publikationstyp (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts) • Mehrfachpublikationen • Studienregistereintrag oder Studienergebnisdatenbank-eintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Metaanalysen
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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden.

Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Recherche erfolgt über die Suchplattform OVID in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS)

(<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Suche in Studienregistern erfolgt in den medizinischen Portalen ClinicalTrials.gov, EU-CTR und über CTIS. 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 wird die Studienergebnisdatenbank Clinical Data der EMA 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 Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht

veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die über die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert wurden (vgl. Tabelle 4-6).

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

¹ 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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die im Zuge der bibliografischen Recherche 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 Recherche 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.

Bei der Selektion werden nur Studien berücksichtigt, die im vorliegenden Anwendungsgebiet Erwachsener mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$ durchgeführt wurden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgt zunächst endpunktübergreifend auf Basis der eingeschlossenen Studien und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt mithilfe 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Informationen aus Studienprotokollen (CSP), statistischen Analyseplänen (SAP) und Studienberichten (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 (zum Beispiel 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Patientencharakteristika

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

- Demografische Merkmale
 - Geschlecht
 - Alter
 - Abstammung

- Region
- Prognostische und krankheitsspezifische Merkmale
 - LVEF zu Baseline
 - NYHA-Klasse zu Baseline
 - Zeitpunkt des Index-HF-Ereignisses vor Randomisierung
 - Body-Mass-Index (BMI)-Kategorie
 - N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) zu Baseline
 - eGFR zu Baseline
 - Serumkaliumwert zu Baseline
 - UACR zu Baseline
 - Vorerkrankungen anhand der medizinischen Vorgeschichte

Darüber hinaus werden 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
 - Kardiovaskulär bedingter Tod
- Morbidität
 - Kardiovaskulär bedingte Morbidität
 - Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis (HF-bedingte Hospitalisierung oder dringende HF-bedingte Visite)
 - Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung
 - Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (kurz: post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt)
 - HF-bedingte Hospitalisierung
 - Dringende HF-bedingte Visite

- Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern
- Renal bedingte Morbidität
 - Kombiniertes Endpunkt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, anhaltender Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (kurz: kombinierter Nierenendpunkt)
- Gesamthospitalisierung sowie kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung
- Neu aufgetretener Diabetes mellitus
- Gesundheitszustand
 - EQ-5D VAS
 - Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
 - PGI-C
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - KCCQ
- 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.

Mortalität

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 Kapitel 5 § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025a) des G-BA und wurde infolgedessen vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet in

diversen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Kardiovaskulär bedingter Tod

Der Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär bedingten Tod, wobei alle Ereignisse durch ein Clinical Event Committee (CEC) adjudiziert wurden.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts kardiovaskulär bedingter Tod ergibt sich wie beim Endpunkt Gesamtmortalität unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025a). Infolgedessen wurde dieser vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet in diversen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Morbidität

Kardiovaskulär bedingte Morbidität

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei Patienten mit HF erhöht. Kardiovaskuläre Ursachen liegen rund der Hälfte aller Todesfälle bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ zugrunde (Chioncel et al., 2017). Eine stationäre Behandlung von Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ ist häufig erforderlich (Chioncel et al., 2017). Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern oder koronare Herzkrankheit (KHK) sind bei Patienten mit HF weit verbreitet und mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen verbunden (Tomasoni et al., 2024).

Die kardiovaskuläre Morbidität wird im vorliegenden Dossier anhand verschiedener kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte sowie deren Einzelkomponenten bewertet. Die Patientenrelevanz der kombinierten Endpunkte ergibt sich aus der Patientenrelevanz der Einzelkomponenten. Die Patientenrelevanz und die Validität der Einzelkomponenten werden bei der Beschreibung der jeweiligen Einzelkomponente unter Mortalität bzw. Morbidität dargelegt.

Folgende kombinierte Endpunkte werden im vorliegenden Dossier dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis (HF-bedingte Hospitalisierung oder dringende HF-bedingte Visite)

Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und (erstmaligem oder wiederkehrendem) HF-bedingtem Ereignis (HF-bedingte Hospitalisierung oder dringende HF-bedingte Visite) wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Ereignis. Eine Analyse von wiederkehrenden Ereignissen wird ergänzend dargestellt. In die Analysen flossen nur Ereignisse ein, die durch ein CEC adjudiziert wurden.

- Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung

Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär bedingten Tod oder bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch ein CEC adjudiziert wurden.

- Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt)

Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines dieser Ereignisse. Kardiovaskulär bedingte Todesfälle und HF-bedingte Hospitalisierungen wurden durch ein CEC adjudiziert.

Die kombinierten Endpunkte zur kardiovaskulär bedingten Morbidität fassen die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten kardiovaskulären Ereignisse zusammen. In den kombinierten Endpunkten sind wesentliche schwere oder tödliche Ereignisse enthalten. Die zusammengefasste Betrachtung der patientenrelevanten Einzelkomponenten anhand der kombinierten Endpunkte ermöglicht eine umfassende Bewertung der Verschlechterung der kardiovaskulären Gesundheit. Die kombinierten Endpunkte sind somit von großer klinischer Bedeutung und gemäß AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant anzusehen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2025). Auch die EMA nennt die Reduktion kardiovaskulär bedingter Todesfälle sowie das Verhindern einer Verschlechterung des klinischen Zustands sowie von Hospitalisierungen im vorliegenden Anwendungsgebiet als primäre Therapieziele (European Medicines Agency (EMA), 2017). Die EMA nennt dabei einen kombinierten Endpunkt bestehend aus einer Komponente zur Mortalität sowie einer Komponente zum Erfassen eines Ereignisses, das eine Verschlechterung des klinischen Status abbildet, als Option für primäre Endpunkte klinischer Studien im Anwendungsgebiet.

Anhand der kombinierten Endpunkte werden Ereignisse gemeinschaftlich betrachtet, die in einem engen kausalen und mitunter auch temporären Zusammenhang stehen. So sind HF-bedingte Hospitalisierungen beispielsweise mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskulär bedingte Todesfälle verbunden (Linden et al., 2023). Die Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte stellen schwerwiegende Ereignisse dar, die mit starken physischen und psychischen Belastungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten einhergehen. Die Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte zur kardiovaskulär bedingten Morbidität sind demnach als patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere zu erachten. Die kombinierten Endpunkte zur Bewertung der kardiovaskulär bedingten Morbidität sind daher als nutzenbewertungsrelevant einzustufen.

HF-bedingte Hospitalisierung

Der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung wurde als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Ereignis operationalisiert. In die Analysen flossen nur Ereignisse ein, die durch ein CEC adjudiziert wurden.

Als HF-bedingte Hospitalisierung wurden solche Hospitalisierungen eingestuft, bei denen eine HF als Primärdiagnose bei Aufnahme vorlag und die mindestens 24 Stunden andauerte. Der Patient musste neu aufgetretene oder sich verschlechternde HF-bedingte Symptome aufweisen, es mussten objektive Anzeichen einer neuen oder sich verschlechternden HF nachgewiesen werden und im Zuge der Hospitalisierung wurde eine HF-spezifische Behandlung initiiert oder eine bestehende Behandlung intensiviert.

Generell stellt eine Hospitalisierung jedweder Ursache für den Patienten immer eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Im Fall HF-bedingter Hospitalisierungen ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, welches eine stationäre Behandlung unabdingbar macht. Somit kann eine HF-bedingte Hospitalisierung als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c). Der Endpunkt erlaubt folglich Rückschlüsse auf die krankheitsspezifische Morbidität und ist somit als direkt patientenrelevant zu erachten.

Neben der direkt durch den Patienten wahrgenommenen Belastung einer Hospitalisierung sowie der zugrundeliegenden Symptomatik, stellen HF-bedingte Hospitalisierungen auch prognostisch äußerst ungünstige Ereignisse dar. So korreliert eine HF-bedingte Hospitalisierung stark mit der Sterblichkeit (Setoguchi et al., 2007; Solomon et al., 2007; Bello et al., 2014; Arundel et al., 2016; Swindle et al., 2016; Linden et al., 2023). Nach einer HF-bedingten Hospitalisierung ist das Risiko zu versterben viermal so hoch wie bei Patienten, die aufgrund ihrer HF nicht stationär behandelt werden mussten (Linden et al., 2023). Zudem ist für die Patienten in Folge einer HF-bedingten Hospitalisierung das Risiko für weitere Hospitalisierungen erhöht (Krumholz et al., 2009; Dharmarajan et al., 2013; Lam et al., 2021). Erneute Hospitalisierungen sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, im Krankenhaus zu versterben (Jha et al., 2022).

Der G-BA hat den Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits als patientenrelevant anerkannt und zur Nutzenbewertung herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Dringende HF-bedingte Visite

Der Endpunkt dringende HF-bedingte Visite wurde als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Ereignis operationalisiert. In die Analysen flossen nur Ereignisse ein, die durch ein CEC adjudiziert wurden.

Als dringende HF-bedingte Visite werden dringende, außerplanmäßige Arztpraxisbesuche oder der Besuch einer Notaufnahme mit Primärdiagnose HF gezählt, die nicht den Kriterien einer HF-bedingten Visite bzgl. der besuchten Einrichtung und Dauer der Aufnahme genügen. Der Patient musste neu aufgetretene oder sich verschlechternde HF-bedingte Symptome aufweisen, und eine Therapie mit intravenösen (i.v.) Diuretika musste initiiert werden. Intensivierung einer Therapie mit oral verabreichten Diuretika war hierbei kein ausreichendes Kriterium für eine dringende HF-bedingte Visite.

Unterschiede in den Kriterien zur Berücksichtigung als HF-bedingte Hospitalisierung bzw. als dringende HF-bedingte Visite ergeben sich vor allem aus

- der Art der aufgesuchten Einrichtung: Besuch eines Krankenhauses oder einer Notaufnahme (HF-bedingte Hospitalisierung) bzw. Besuch einer Arztpraxis oder einer Notaufnahme (dringende HF-bedingte Visite),
- der Dauer der Aufnahme: mindestens 24 Stunden (HF-bedingte Hospitalisierung) bzw. keine Mindestdauer (dringende HF-bedingte Visite),
- Unterschiede in den Kriterien neu initiiert oder intensivierter Behandlungen (Neuinitiiierung oder Intensivierung mindestens einer der folgenden Behandlungen):
 - Für HF-bedingte Hospitalisierung: Intensivierung einer HF-spezifischen Behandlung oder Intensivierung einer bestehenden Behandlung
 - Für dringende HF-bedingte Visite: Initiierung einer Therapie mit i.v. Diuretika

Unabhängig von der Art der aufgesuchten Einrichtung stellen HF-bedingte Ereignisse, d. h. sowohl HF-bedingte Hospitalisierungen als auch dringende HF-bedingte Visiten, ein Maß für die Verschlechterung der Symptome und ein prognostisch relevantes Ereignis dar. Anhand des Endpunkts dringende HF-bedingte Visiten werden analog zum Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierungen erforderliche Notfallbehandlungen erfasst, wenn im Fall auftretender starker Symptomatik dringend eine ärztliche Intervention angezeigt ist. Somit können dringende HF-bedingte Visiten ebenfalls als Annäherung an den klinischen Zustand einer Symptomverschlechterung angesehen werden. Wie HF-bedingte Hospitalisierungen ziehen dringende HF-bedingte Visiten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko nach sich. Darüber hinaus treten nachfolgende HF-bedingte Ereignisse und kardiovaskuläre Todesfälle bei Patienten nach einer HF-bedingten Hospitalisierung bzw. einer dringenden HF-bedingten Visite ähnlich häufig auf (Greene et al., 2018; Mentz & Rao, 2021; Vaduganathan et al., 2021). Zudem setzt der Endpunkt dringende HF-bedingte Visiten das Auftreten von schweren Symptomen, vergleichbar mit denen einer HF-bedingten Hospitalisierung voraus. Der Endpunkt dringende HF-bedingte Visite ergänzt demnach die Erfassung der HF-bedingten Hospitalisierungen um Ereignisse, die in ähnlichem Maße mit schwerer Symptomatik einhergehen und einen prognostisch ungünstigen Verlauf aufzeigen. Damit wird die gesamtheitliche Betrachtung aller im Studienverlauf aufgetretenen HF-bedingten Notfallbehandlungen ermöglicht. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich aus der

unmittelbar durch den Patienten wahrgenommen Intensivierung der Symptomatik sowie dem erhöhten Risiko eines prognostisch ungünstigeren Verlaufs nach einer dringenden HF-bedingten Visite.

Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung

Der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung.

Als kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung wurden in der Studie FINEARTS-HF jene Hospitalisierungen gewertet, die gemäß Prüfarzt als HF-bedingt eingeschätzt wurden, sowie Hospitalisierungen mit Ursache in den folgenden SMQ: HF, Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), ischämische Herzkrankheit, Myokardinfarkt, supraventrikuläre Tachyarrhythmien. In der in den Studienunterlagen präspezifizierten Definition einer kardiovaskulären Hospitalisierung wurden auch dringende HF-bedingte Visiten, eingeschätzt durch den Prüfarzt, eingeschlossen. Für das vorliegende Nutzendossier werden diese Ereignisse nicht berücksichtigt.

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD galten folgende Ereignisse, die mit einer Hospitalisierung verbunden waren, als kardiovaskuläre Hospitalisierung: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, HF-bedingte Hospitalisierung, erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern, andere kardiovaskuläre Hospitalisierung, nicht-tödlicher Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke.

Grundsätzlich sind Hospitalisierungen jedweder Ursache als patientenrelevant zu bewerten, da für Hospitalisierungen immer von einer erheblichen Belastung für den Patienten ausgegangen werden kann. Den vom Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung umfassten Hospitalisierungsereignissen liegen zudem Kriterien zugrunde, bei denen immer von einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands ausgegangen werden kann.

Myokardinfarkt

Der Endpunkt Myokardinfarkt wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht-tödlichen oder bis zum tödlichen Myokardinfarkt. In der Studie FINEARTS-HF wurden tödliche Myokardinfarkte durch ein CEC adjudiziert, nicht-tödliche Myokardinfarkte wurden durch den behandelnden Prüfarzt bewertet. In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden sowohl tödliche als auch nicht-tödliche Myokardinfarkte durch ein CEC adjudiziert.

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 im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Schlaganfall

Der Endpunkt Schlaganfall wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht-tödlichen oder bis zum tödlichen Schlaganfall. In der Studie FINEARTS-HF wurden tödliche Schlaganfälle durch ein CEC adjudiziert, nicht-tödliche Schlaganfälle wurden durch den behandelnden Prüfarzt bewertet. In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden sowohl tödliche als auch nicht-tödliche Schlaganfälle durch ein CEC adjudiziert.

Der Endpunkt Schlaganfall ist ebenfalls allgemein anerkannt und wird auch seitens des G-BA regelhaft zur Beurteilung der kardiovaskulär bedingten Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern

Der Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten, die zuvor kein Vorhofflimmern aufwiesen. Der Endpunkt wurde durch ein CEC anhand Elektrokardiogramm (EKG) bewertet.

Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern zählen zu den häufigen Begleiterkrankungen einer HF, die zudem mit einer ungünstigen Prognose einhergehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Symptomatisch macht sich das Vorliegen von Vorhofflimmern durch Herzasen, Palpitationen, Atemnot oder Leistungsminderung bemerkbar. Je nach Ausprägung der Symptome können Patienten in ihren Alltagstätigkeiten stark beeinträchtigt sein. Häufig sind Patienten mit Vorhofflimmern aufgrund ihrer Erkrankung auch psychisch belastet. Aufgrund der eingeschränkten Vorhofkontraktionen ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht; hämodynamische Veränderungen begünstigen kardiovaskuläre Ereignisse (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2025). Das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern ist als schwerwiegendes medizinisches Ereignis einzustufen. Das Mortalitätsrisiko ist bei Patienten mit HF und Vorhofflimmern gegenüber Patienten ohne Vorhofflimmern signifikant erhöht (Anter et al., 2009; Diaz et al., 2022). Insbesondere das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern scheint bei Patienten mit HF mit einer ungünstigen Prognose verbunden zu sein (Anter et al., 2009; Matsumoto et al., 2025a). Darüber hinaus weisen Patienten mit HF und Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle sowie für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und für eine Hospitalisierung aufgrund einer akuten Verschlechterung der HF auf (Oluleye et al., 2014; Diaz et al., 2022). Das IQWiG sieht Vorhofflimmern als wesentlichen Aspekt beim Monitoring der HF im Rahmen des Disease-Management-Programms (DMP) HF; dementsprechend sollte im Rahmen der regelmäßigen körperlichen Untersuchung besonders auf Herzrhythmus und Herzfrequenz (insbesondere als Hinweis auf neu aufgetretenes Vorhofflimmern) geachtet werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2021). Das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern ist angesichts der damit einhergehenden Komplikationen und Risiken für Betroffene direkt patientenrelevant. Auch der G-BA bestätigte für das vorliegende Anwendungsgebiet die

Patientenrelevanz von Herzrhythmus-Störungen (z. B. (Neu)auftreten von Vorhofflimmern) im Rahmen des Beratungsgesprächs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b).

Renal bedingte Morbidität

Patienten mit chronischer HF weisen oft eine beeinträchtigte Nierenfunktion auf. Die CKD zählt zu den häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer HF, wobei sich die Erkrankungsbilder in ihrer Pathogenese gegenseitig begünstigen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Eine chronische Niereninsuffizienz gilt als einer der stärksten Prädiktoren für erhöhte Mortalität bei Patienten mit chronischer HF (Damman et al., 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Zudem ist eine CKD bei Patienten mit HF unter anderem mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskulär bedingte Mortalität, Hospitalisierungen sowie HF-bedingte Hospitalisierungen verbunden (Hillege et al., 2006; Hakopian et al., 2019). Der Erhalt der Nierenfunktion bzw. eine Verringerung des Fortschreitens des Nierenfunktionsverlust ist daher für Patienten mit HF von direkter Relevanz.

Die renal bedingte Morbidität wird mittels eines kombinierten Nierenendpunkts abgebildet:

- Kombinierter Endpunkt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, anhaltender Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (kurz: kombinierter Nierenendpunkt)

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

- Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (entspricht einer Verdopplung des Serumkreatinins), wobei die Abnahme der eGFR über mindestens vier Wochen andauern muss
- 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 musste
- Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (terminale Niereninsuffizienz)

Die durch den kombinierten Nierenendpunkt zusammengefassten Einzelkomponenten spiegeln patientenrelevante Veränderungen der renalen Krankheitsprogression wider. Die Patientenrelevanz und die Validität der Einzelkomponenten werden nachfolgend dargelegt. Anhand des kombinierten Nierenendpunkts werden drei Ereignisse von vergleichbarer Schwere betrachtet, die in einem kausalen sowie temporären Zusammenhang stehen und eine patientenrelevante Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. eine Progression der Niereninsuffizienz zu einem terminalen Stadium widerspiegeln. Der kombinierte Nierenendpunkt ist daher grundsätzlich als nutzenbewertungsrelevant einzustufen. Darüber hinaus bestätigte der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die Patientenrelevanz von Endpunkten, die auf eine Nierenerkrankung im Endstadium hinweisen, im Rahmen des Beratungsgesprächs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b).

Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline

Die anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline wird operationalisiert als anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, wobei die Abnahme der eGFR über mindestens vier Wochen andauern muss. Die Abnahme der eGFR wurde anhand zentraler Labormessungen ermittelt.

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, 2024). Eine verminderte Nierenfunktion geht mit zahlreichen, für den Betroffenen spürbaren Symptomen und Komplikationen einher. 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 (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium et al., 2010). Eine andauernde Reduktion der eGFR, die über zufällige Schwankungen hinausgeht, ist angesichts der damit einhergehenden Komplikationen und Risiken für Betroffene demnach direkt patientenrelevant.

Eine anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline entspricht einer Verdopplung des Serumkreatinins. 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 patientenrelevanten Verschlechterung der Nierenfunktion dar. Eine anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline steht in direktem Zusammenhang mit einem erheblich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) (Coresh et al., 2014; Inker et al., 2014; Levey et al., 2014).

Selbst bei einem Ausgangswert der eGFR im Normalbereich von $>90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ bedeutet eine Reduktion der eGFR um $\geq 57\%$ meist das Abrutschen in das CKD-Stadium 3b oder schlechter, was gemäß Leitlinie der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) einer moderat bis schwer eingeschränkten Nierenfunktion entspricht (KDIGO, 2024). Bei niedrigeren Ausgangswerten geht die Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ entsprechend mit einer noch stärker eingeschränkten Nierenfunktion einher. So ist eine anhaltende Reduktion der eGFR um $\geq 57\%$ für Patienten in CKD-Stadium 3, die per Definition eGFR-Ausgangswerte von $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ aufweisen, 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, 2024). 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 $\geq 57\%$ gleichbedeutend mit dem Erreichen des CKD-Stadiums 5 und damit dem Nierenversagen.

Bei Patienten mit CKD in den Stadien 3 und 4 wurde der Endpunkt anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline vom G-BA bereits als patientenrelevant anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d).

Anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

Der Endpunkt anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ist operationalisiert als die 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 musste.

Ab einer eGFR von $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ liegt ein Nierenversagen vor, das in der Regel eine Nierenersatztherapie (lebenslange Dialyse oder Nierentransplantation) erfordert (KDIGO, 2024).

Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation

Der Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines dieser Ereignisse. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch ein CEC adjudiziert wurden.

Der Beginn einer Dialyse oder eine Nierentransplantation spiegeln für Betroffene spürbare Veränderungen der Lebenssituation durch die Progression der CKD wider. Durch eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation wird die Lebensqualität der Patienten im Endstadium der Nierenerkrankung stark eingeschränkt (KDIGO, 2024). Das Eintreten einer der Komponenten dieses Endpunkts ist demnach unmittelbar patientenrelevant (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025a). Darüber hinaus bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz von Endpunkten, die auf eine Nierenerkrankung im Endstadium hinweisen, wie chronische Dialyse-Behandlung oder Nierentransplantation, für das vorliegende Anwendungsgebiet im Rahmen des Beratungsgesprächs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b).

Gesamthospitalisierung, sowie kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache. Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung wird operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder 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 im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits als patientenrelevant anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts ergibt sich aus der Patientenrelevanz der Einzelkomponenten. Die Patientenrelevanz der Einzelkomponente Gesamtmortalität wird unter Mortalität dargelegt. Anhand des kombinierten Endpunkts werden Ereignisse gemeinschaftlich

betrachtet, die in einem engen kausalen und mitunter auch temporären Zusammenhang stehen. So ist das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ bereits nach einer Hospitalisierung um das Vierfache erhöht (Linden et al., 2023). Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung sind als patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere zu erachten. Der kombinierte Endpunkt ist daher als nutzenbewertungsrelevant einzustufen.

Neu aufgetretener Diabetes mellitus

Der Endpunkt neu aufgetretener Diabetes mellitus wird für die Studie FINEARTS-HF ergänzend dargestellt. Entsprechend einer präspezifizierten Analyse wird der Endpunkt operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Diabetes mellitus, definiert als ein glykierter Hämoglobin (HbA1c)-Wert $\geq 6,5\%$ bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten oder eine neu begonnene Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff. In die Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, die kein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte aufwiesen und bei denen zu Baseline ein HbA1c-Wert $< 6,5\%$ gemessen wurde (Butt et al., 2025e).

Diabetes mellitus ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit HF und gilt als wichtiger Prognosefaktor für den Verlauf einer chronischen HF (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Die beiden Erkrankungen sind pathophysiologisch eng miteinander verknüpft: So ist Diabetes mellitus zum einen ein Risikofaktor für die Manifestation von HF, zum anderen ist das Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln bei Patienten mit HF höher als in der Allgemeinbevölkerung (Dunlay et al., 2019; Pop-Busui et al., 2022).

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöht bei Patienten mit HF das Mortalitätsrisiko. Zudem ist das Risiko für Hospitalisierungen bei Patienten mit HF und Diabetes mellitus bis zu 50% höher als bei Patienten mit HF ohne Diabetes. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit HF ist bei Vorliegen eines Diabetes mellitus schlechter als bei Patienten ohne diese Begleiterkrankung (Dunlay et al., 2019).

Das Auftreten eines Diabetes mellitus bedeutet für viele Patienten eine hohe emotionale Belastung (Diabetic Distress), die mit der Bewältigung und dem Management der Erkrankung einhergeht. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Diabeteserkrankung denken die Betroffenen im Schnitt alle zwölf Minuten an ihre Erkrankung. Die Umsetzung der erforderlichen medikamentösen Therapie, die Kontrolle der Blutzuckerspiegel, die Umstellung von Ernährung und Lebensgewohnheiten sowie das Risiko von Langzeitkomplikationen führen bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig zu Sorgen, Ängste, Schuldgefühle, Frustration oder Traurigkeit. Im Zusammenhang mit der erstmaligen Diagnose eines Diabetes mellitus ist die emotionale Belastung oft besonders hoch (Speight et al., 2025).

Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus ist angesichts der damit einhergehenden Belastungen und Risiken für die Betroffenen direkt patientenrelevant. Die Patientenrelevanz des Endpunkts wurde vom G-BA in einer anderen Indikation bereits anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024).

Gesundheitszustand

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 Gesundheitszustands 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, 2025). Höhere Werte auf der VAS entsprechen dabei einem besseren Gesundheitszustand.

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

Der Endpunkt EQ-5D VAS wird operationalisiert als Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 15% der Skalenspannweite zu Monat 12 gegenüber Baseline.

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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025a). Auch seitens des G-BA wird die EQ-5D VAS als valide und patientenrelevant angesehen und regelhaft zur Beurteilung des Gesundheitszustands im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Der PGI-S ist ein patientenberichtetes Messinstrument zur Einschätzung des Gesundheitszustands. Der patientenberichtete Fragebogen dient der Bewertung der Schwere der HF-Symptomatik. Der PGI-S besteht hierbei aus einer Frage zur HF-Symptomatik der letzten zwei Wochen mit den fünf Antwortmöglichkeiten „keine Symptome“, „milde Symptome“, „moderate Symptome“, „schwere Symptome“ und „sehr schwere Symptome“. Der PGI-S wird vom G-BA grundsätzlich als geeignetes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustands eingeschätzt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b).

Der PGI-S wurde in der Studie FINEARTS-HF in einer Teilpopulation an ausgewählten Zentren erhoben. Die Patienten beantworteten die Frage zur Schwere der HF-Symptomatik zu Baseline, nach sechs Monaten, nach neun Monaten und nach zwölf Monaten.

Der PGI-S spiegelt unmittelbar die Morbidität des Patienten aufgrund von Symptomen wider und ist somit direkt patientenrelevant. Der PGI-S wurde vom G-BA bereits als valider und patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c). Der G-BA bestätigte für das vorliegende Anwendungsgebiet

die Patientenrelevanz des PGI-S im Rahmen des Beratungsgesprächs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b).

Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Analog zum PGI-S erfolgt anhand des PGI-C eine Einschätzung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Der patientenberichtete Fragebogen dient der Beurteilung der Veränderung der HF-Symptomatik im Vergleich zu Behandlungsbeginn. Für den PGI-C wird der Patient nach seiner Einschätzung zum Grad der Veränderung der HF-Symptomatik im Vergleich zu Behandlungsbeginn gebeten, wobei folgende Antworten möglich sind: „große Verbesserung“, „Verbesserung“, „kleine Verbesserung“, „gleichgebliebene Symptomatik“, „kleine Verschlechterung“, „Verschlechterung“, „große Verschlechterung“. Der PGI-C wird vom G-BA grundsätzlich als geeignetes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustands eingeschätzt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b).

Der PGI-C wurde in der Studie FINEARTS-HF in einer Teilpopulation an ausgewählten Zentren erhoben. Die Patienten beantworteten die Frage zur Schwere der HF-Symptomatik nach sechs Monaten, nach neun Monaten und nach zwölf Monaten.

Der PGI-C spiegelt unmittelbar die Morbidität des Patienten aufgrund von Symptomen wider und ist somit direkt patientenrelevant. Der G-BA bestätigte für das vorliegende Anwendungsgebiet die Patientenrelevanz des PGI-C im Rahmen des Beratungsgesprächs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten, der bereits vielfach in Studien in der Indikation HF eingesetzt wurde (Green et al., 2000). Er besteht aus 23 Fragen, die folgenden Domänen zugeordnet werden (Faller et al., 2005).

- Körperliche Einschränkung (6 Fragen): Grad der Beeinträchtigung durch die HF bei Alltagsaktivitäten
- Symptome: Häufigkeit (4 Fragen) und Schwere (3 Fragen) der HF-Symptomatik. Der Mittelwert aus Häufigkeit und Schwere der HF-Symptomatik bildet den TSS
- Symptomstabilität (1 Frage): Ausmaß der Veränderung der Beschwerden im Zeitraum von zwei Wochen
- Soziale Einschränkung (4 Fragen): Beeinträchtigung durch die HF bei sozialen Aktivitäten
- Selbstwirksamkeit (2 Fragen): Wissen über Handlungsmöglichkeiten

- Psychische Lebensqualität (3 Fragen): Lebensfreude, Zufriedenheit, (negativ gewichtet) Depressivität

Die Patienten geben jeweils auf einer fünf- bis siebenstufigen Likert-Skala an, wie die Erkrankung in den vergangenen zwei Wochen ihr Leben beeinflusste. Der Wertebereich der Skalen in den einzelnen Domänen umfasst jeweils eine Spanne von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Bewertung des Patienten indizieren (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Zur Erleichterung der Interpretation quantifiziert der KCCQ die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich zu den Skalen der Einzeldomänen durch aggregierte Skalen (siehe Tabelle 4-4):

- Der KCCQ – TSS entspricht der Einzeldomäne Symptome und ergibt sich aus dem Mittelwert der Subskalen Symptommhäufigkeit und Symptomschwere.
- Der KCCQ – CSS ergibt sich aus dem Mittelwert der TSS und der körperlichen Einschränkung. Der KCCQ – CSS wurde ursprünglich als „KCCQ functional status score“ und in der Publikation zur Validierung der deutschen Version des Fragebogens als „funktionaler Status“ bezeichnet (Faller et al., 2005). Nach der derzeit aktuellen Terminologie ist jedoch die Bezeichnung KCCQ – CSS üblich (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016; Hejjaji et al., 2021).
- Der KCCQ – OSS (Overall Summary Score [OSS]) ergibt sich aus dem Mittelwert der Einzelskalen des TSS, der körperlichen Einschränkung, der sozialen Einschränkung und der psychischen Lebensqualität. Der KCCQ – OSS wurde ursprünglich als „KCCQ Clinical Summary Score“ und in der Publikation zur Validierung der deutschen Version des Fragebogens als „klinische Zusammenfassung“ bezeichnet (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Nach der derzeit aktuellen Terminologie ist jedoch die Bezeichnung KCCQ – OSS üblich (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016; Hejjaji et al., 2021).

Tabelle 4-4: Einzeldomänen und aggregierte Skalen des KCCQ

Einzeldomänen	Total Symptom Score (TSS)^a	Clinical Summary Score (CSS)^b	Overall Summary Score (OSS)^c
Symptome:			
• Häufigkeit (4 Fragen)	X	X	X
• Schwere (3 Fragen)	X	X	X
Körperliche Einschränkung (6 Fragen)		X	X
Psychische Lebensqualität (3 Fragen)			X
Soziale Einschränkung (4 Fragen)			X
Selbstwirksamkeit (2 Fragen)			

Einzeldomänen	Total Symptom Score (TSS)^a	Clinical Summary Score (CSS)^b	Overall Summary Score (OSS)^c
Symptomstabilität (1 Frage)			
a: Der KCCQ – TSS entspricht der Einzeldomäne „Symptome“. b: Der KCCQ – CSS wird in der Publikation zur Validierung der deutschen Version des Fragebogens als „funktionaler Status“ bezeichnet (Faller et al., 2005). c: Der KCCQ – OSS wird in der Publikation zur Validierung der deutschen Version des Fragebogens als „klinische Zusammenfassung“ bezeichnet (Faller et al., 2005). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Die Einzeldomänen Selbstwirksamkeit (als Maß für das Wissen des Patienten um die Vermeidung von HF-Exazerbationen) und Symptomstabilität (als Maß für die Veränderung der HF-Symptomatik innerhalb der vergangenen zwei Wochen) werden nicht als geeignet angesehen, Behandlungseffekte zu ermitteln.

Der KCCQ ist als Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert. Dies gilt sowohl für die Einzeldomänen als auch für die aggregierten Skalen (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Vom G-BA wird der KCCQ als geeignetes Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit chronischer HF erachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b). Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA bestätigt, dass die Domänen „Körperliche Einschränkung“, „Symptome“ (entspricht dem KCCQ – TSS), „soziale Einschränkung“ und „Lebensqualität“, sowie die Summenskala „Funktionaler Status“ (entspricht dem KCCQ – CSS) und „Klinische Zusammenfassung“ (entspricht dem KCCQ – OSS) des KCCQ als validiert angesehen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b). Im vorliegenden Dossier werden der TSS, der CSS, der OSS sowie die Einzeldomänen körperliche Einschränkung (PLS), psychische Lebensqualität (QLS) und SLS dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der KCCQ – TSS wurde in der Studie FINEARTS-HF als sekundärer Endpunkt erhoben. Der KCCQ – CSS und der KCCQ – OSS wurden post-hoc analysiert. Eine Responderanalyse mit Schwellenwert 20 Punkte war für den KCCQ – TSS präspezifiziert. Veränderungen um mindestens 20 Punkte werden als große bis sehr große klinisch bedeutsame Veränderungen angesehen (Spertus et al., 2020). Da dies einer Veränderung um mehr als 15% der Skalenspannweite entspricht, wird dieser Schwellenwert gemäß den Vorgaben des G-BA zur Darstellung im Dossier herangezogen.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Operationalisierungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung von mindestens 20 Punkten zu Monat 12 gegenüber Baseline
- Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung von mindestens 20 Punkten zu Monat 12 gegenüber Baseline

Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2025) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden. Die Verbesserung bzw. der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind zentrale Therapieziele bei Patienten mit chronischer HF (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Aufgrund des chronisch-progressiven Verlaufs der Erkrankung mit zunehmender Verschlechterung der Symptomatik und Einschränkung der Leistungsfähigkeit ist bereits die Vermeidung einer Verschlechterung der Lebensqualität als patientenrelevant zu erachten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden deshalb sowohl eine klinisch bedeutsame Verbesserung von mindestens 20 Punkten als auch eine klinisch bedeutsame Verschlechterung von mindestens 20 Punkten unabhängig voneinander als bewertungsrelevant erachtet.

Der KCCQ – TSS beschreibt die Häufigkeit und Schwere der Symptome Knöchelschwellungen, Ermüdung und Atemnot sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen (paroxysmale nächtliche Dyspnoe) (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Dies sind Symptome, die der Patient unmittelbar wahrnimmt und die seinen Alltag erheblich beeinträchtigen. Daher ist der TSS als patientenrelevant anzusehen.

Der KCCQ – CSS bietet eine dreidimensionale Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der die Symptommhäufigkeit, Symptomschwere sowie die körperliche Einschränkung gleichermaßen abgebildet werden und die vom Patienten unmittelbar wahrgenommen wird. Somit sind die im KCCQ – CSS erfassten Symptome und Einschränkungen für den Patienten direkt spürbar und damit patientenrelevant.

Der KCCQ – OSS spiegelt ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, indem er als mehrdimensionales Konstrukt die für den Patienten wesentlichen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildet. Folglich ist der KCCQ – OSS als patientenrelevant anzusehen.

UE

Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, d. h. jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder jede Krankheit, das ab Behandlungsbeginn auftritt oder sich verschlechtert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen UE und Behandlung muss dabei nicht zwingend bestehen.

UE werden gemäß 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
 - UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT

Die Einstufung der UE als schwere UE oder SUE erfolgt gemäß Prüfplan durch den jeweiligen Prüfarzt. 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
- UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT: alle Abbruchgründe (deskriptive Darstellung)

Der Endpunkt UE wird je Gruppierung von Ereignissen bzw. Ereignis operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während des Erhebungszeitraums. Berücksichtigt werden Ereignisse, die ab Beginn der Studienbehandlung während des gesamten Beobachtungszeitraums der Studie auftraten oder sich verschlechterten, unabhängig von einer vorübergehenden Unterbrechung oder der dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung. In dieser Hinsicht wird im vorliegenden Dossier von den präspezifizierten Analysen abgewichen,

die nur Ereignisse berücksichtigten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zu 3 Tage nach einer Therapieunterbrechung oder einem Therapieabbruch aufgetreten sind. Im vorliegenden Dossier werden somit gemäß den Anforderungen des G-BA auch Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation abbrechen, in ihrer gesamten Beobachtungsdauer berücksichtigt und UE, die während einer Therapieunterbrechung von mehr als 3 Tagen aufgetreten sind, erfasst (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d).

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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025a).

Statistische Auswertungsmethoden

Ereigniszeitanalysen

Endpunkte, die die Zeit bis zum erstmaligen 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.

Für den primären Endpunkt der Studie FINEARTS-HF und seiner Komponente HF-bedingtes Ereignis wird ergänzend eine Analyse der Zeit bis zu wiederkehrenden Ereignissen dargestellt, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen anhand des Rate Ratio und zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Andersen-Gill-Regressionsmodell mit robusten Standardfehlern berichtet wird.

Binäre Analysen

Endpunkte, die den Anteil der Patienten mit relevantem Ereignis während des Erhebungszeitraums betrachten, werden anhand 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 Ratios (OR) und zugehöriges 95%-KI aus einem logistischen Regressionsmodell sowie Risikodifferenzen (RD) und zugehöriges 95%-KI aus einem linear-binomialen Regressionsmodell berichtet.

Stetige Analysen

Die Veränderung von patientenberichteten Endpunkten von Baseline bis Monat 12 (change-from-baseline) wird anhand Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse ausgewertet. Das Modell umfasst hierbei die Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Visite, Interaktion zwischen Baseline-Wert und Visite und die Stratifizierungsvariablen als weitere Kovariaten. Für jede Behandlungsgruppe wird ein separates Kovarianzmuster basierend auf einer unstrukturierten Kovarianzmatrix geschätzt. Als Effektschätzer wird die

Least-Square (LS)-Mean-Differenz (gemittelter Wert über alle Zeitpunkte bis einschließlich Monat 12) mit zugehörigem 95%-KI, sowie das Hedges' g mit zugehörigem 95%-KI präsentiert.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet⁸ werden.

⁵ 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.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ 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.

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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Mittels Metaanalyse lassen sich die Ergebnisse mehrerer Studien zusammenfassen, wodurch eine verbesserte Aussagekraft gegenüber Einzelstudien erzielt werden soll. Voraussetzung für die metaanalytische Zusammenfassung einzelner Studien ist eine aus medizinischer wie auch methodischer Sicht hinreichende Vergleichbarkeit der Einzelstudien.

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden für die Metaanalyse die Patientendaten aus der Studie FINEARTS-HF und die für diese Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zu einem gemeinsamen Datenpool zusammengeführt. Eine gepoolte Auswertung der Gesamtpopulationen aller drei Studien, genannt FINE-HEART, war präspezifiziert und Ergebnisse wurden bereits im Dezember 2024 publiziert (Vaduganathan et al., 2024). Die gepoolte Analyse der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Populationen ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien und wird im Folgenden auch als Metaanalyse bezeichnet. Die Ergebnisse werden in den für Metaanalysen vorgesehen Abschnitten der Modulvorlage dargestellt. Die Vergleichbarkeit der Studien bzw. ihrer relevanten (Teil-)Populationen für eine Metaanalyse wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Die Analyse der Endpunkte in der gepoolten Population erfolgt nach derselben Methodik wie für die Einzelstudien, wobei für Endpunkte der Mortalität, Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Stratifizierungsfaktoren Studie (FINEARTS-HF vs. FIDELIO-DKD vs. FIGARO-DKD) und Region (Westeuropa, Ozeanien und andere vs. Osteuropa vs. Asien vs. Nordamerika vs. Lateinamerika) in das jeweilige Modell aufgenommen werden. Für Endpunkte der Sicherheit wird ein Modell stratifiziert nach Studie verwendet.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Dieses Vorgehen richtet sich nach der präspezifizierten Methodik in der FINE-HEART-Auswertung (Vaduganathan et al., 2024).

Im Rahmen dieses Dossiers erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien und der Metaanalyse als Forest-Plot sowie eine Einschätzung zur Heterogenität anhand des Interaktionsterms aus dem Regressionsmodell.

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

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

Im Fall bedeutsamer statistischer Heterogenität ($p < 0,05$) werden mögliche klinische und methodische Faktoren dieser Heterogenität diskutiert und durch Subgruppenanalysen 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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. Die für die Studie FINEARTS-HF präspezifizierten Hauptanalysen sind für die Nutzenbewertung geeignet und die präspezifizierten Sensitivitätsanalysen liefern keine für die Nutzenbewertung relevanten Aussagen über das Verzerrungspotenzial. Für das vorliegende Nutzendossier wird daher auf die Darstellung präspezifizierter Sensitivitätsanalysen der Studie FINEARTS-HF verzichtet.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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-Regressionsen oder Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Subgruppenanalysen dienen der Überprüfung der Konsistenz der Behandlungseffekte über potenzielle Effektmodifikatoren hinweg. Da die gepoolte Population, bestehend aus allen Patienten der Studie FINEARTS-HF und Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD (siehe Abschnitt 4.2.5.3), die primär nutzenbewertungsrelevante Population darstellt, werden Subgruppenanalysen auf Basis dieser Population präsentiert. Für Endpunkte, die nur für die Studie FINEARTS-HF analysierbar sind, werden Subgruppenanalysen für diese Population dargestellt. Subgruppenanalysen für alle Endpunkte in der Studie FINEARTS-HF werden ergänzend in Anhang 4-H präsentiert. Die in Tabelle 4-5 aufgeführte Subgruppen werden im vorliegenden Dossier berücksichtigt:

Tabelle 4-5: Relevante Subgruppen

Subgruppe	Subgruppenkategorie gepoolte Population	Subgruppenkategorie FINEARTS-HF
Alter	<Median im FAS der gepoolten Population ≥Median im FAS der gepoolten Population	<Median im FAS der Studie FINEARTS-HF ≥Median im FAS der Studie FINEARTS-HF
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich
Region	Westeuropa, Ozeanien und andere Osteuropa Asien Nordamerika Lateinamerika	Westeuropa, Ozeanien und andere Osteuropa Asien Nordamerika Lateinamerika
NYHA-Klasse zu Baseline		II III/IV
LVEF zu Baseline		≥40%-<50% 50-<60% ≥60%
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die durch die VerfO geforderten Subgruppen Alter, Geschlecht und Zentrums- bzw. Ländereffekte (anhand der Subgruppe Region) sind somit in beiden Populationen abgedeckt. Die geforderte Subgruppe Krankheitsschwere wird durch die Subgruppe NYHA-Klasse zu Baseline in der Studie FINEARTS-HF abgebildet. Für die gepoolte Population ist durch die fehlende Erhebung der NYHA-Klasse in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD die Krankheitsschwere nicht abbildbar. Die Subgruppe LVEF zu Baseline wird für die Studie FINEARTS-HF dargestellt, da sie ein Stratifizierungsfaktor der Randomisierung ist. Für

die gepoolte Population ist eine Analyse dieser Subgruppe aufgrund fehlender Erhebung der LVEF in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht möglich.

Die Trennwerte für die Subgruppenanalysen basieren prinzipiell auf der Präspezifikation in der Studie FINEARTS-HF. Für die Subgruppe LVEF zu Baseline wird eine feinere Aufteilung gewählt als im Protokoll festgehalten (dort: $<60\%$ vs. $\geq 60\%$), um Patienten mit HFmrEF (entspricht $LVEF \geq 40\% - < 50\%$) als separate Kategorie zu betrachten. Subgruppenanalysen mit dieser feineren Aufteilung waren im Rahmen einer Publikation zur Studie FINEARTS-HF präspezifiziert (Docherty et al., 2025).

Auf die Darstellung weiterer in der Studie FINEARTS-HF präspezifizierter Subgruppen wird verzichtet, da sich weder in den Subgruppenanalysen im CSR, noch in Subgruppenanalysen dargestellt in Publikationen zur Studie FINEARTS-HF Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben haben (Bayer AG, 2024b; Butt et al., 2025c; Cunningham et al., 2025b; Desai et al., 2025b; Matsumoto et al., 2025a; Vaduganathan et al., 2025b).

Analysen für die 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 binäre Analysen durchgeführt. Für ergänzend dargestellte Analysen wird auf Subgruppenanalysen verzichtet.

Zur Identifikation von Effektmodifikationen werden Interaktionstests durchgeführt:

- Bei Ereigniszeitanalysen wird der Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppe aus einem 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 der gepoolten Population getrennt nach Subgruppenkategorien in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Subgruppenanalysen für die Studie FINEARTS-HF mit statistisch signifikanter Interaktion werden nur in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, sofern für den Endpunkt keine Analyse auf der gepoolten Population möglich war, oder sofern dies die Subgruppen NYHA-Klasse zu Baseline oder LVEF zu Baseline betrifft. Alle weiteren Subgruppenanalysen finden sich in Anhang 4-H.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

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

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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 gegebenenfalls 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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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 (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
FINEARTS-HF	ja ^a	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 14.09.2020	Finerenon + SOC

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
				Studienende: 14.06.2024 <u>Datenschnitt</u> 25.07.2024	Placebo + SOC
FIDELIO-DKD	ja ^b	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 17.09.2015 Studienende: 14.04.2020 <u>Datenschnitt</u> 29.07.2020	Finerenon + SoC Placebo + SoC
FIGARO-DKD	ja ^b	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 17.09.2015 Studienende: 02.02.2021 <u>Datenschnitt</u> 19.04.2021	Finerenon + SoC Placebo + SoC
ARTS-DN	ja ^b	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 12.06.2013 Studienende: 07.08.2014	Finerenon (in verschiedenen Dosierungen) Placebo
ARTS-DN Japan	ja ^b	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 28.10.2013 Studienende: 07.11.2014	Finerenon (in verschiedenen Dosierungen) Placebo
CONFIDENCE	nein	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 23.06.2022 Studienende: 14.03.2025	Finerenon + Empagliflozin Finerenon Empagliflozin
REDEFINE-HF	nein	nein	laufend	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 17.01.2024 geplantes Studienende: April 2026 ^c	Finerenon Placebo
CONFIRMATION- HF	nein	nein	laufend	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 09.07.2024	Finerenon + Empagliflozin SoC

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
				geplantes Studienende: August 2026	
FIND-CKD	nein	ja	laufend	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 21.09.2021 geplantes Studienende: 09.02.2026	Finerenon Placebo
FINE-ONE	nein	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: 26.02.2024 Studienende: 15.09.2025	Finerenon Placebo
FINE-MECH	nein	nein	laufend	<u>Studiendauer</u> Studienbeginn: Dezember 2025 geplantes Studienende: Dezember 2030	Finerenon Placebo
a: Im vorliegenden Anwendungsgebiet b: Im Anwendungsgebiet CKD bei T2DM c: Das geplante Studienende ist dem finanziell beteiligten pharmazeutischen Unternehmer nicht genau bekannt. Nach Auskunft des Sponsors ist eine signifikante Verzögerung zu erwarten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-6 ist der 02.02.2026.

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.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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)
ARTS-DN Japan	A6 (Studiendauer <24 Wochen)
CONFIDENCE	A3 (andere Vergleichstherapie als eine SoC)
CONFIRMATION-HF	A2 (keine Monotherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel)
REDEFINE-HF	A7 (keine Ergebnisse verfügbar) ^a
FIND-CKD	Vernachlässigbare Anzahl an Patienten in der relevanten Teilpopulation
FINE-ONE	Vernachlässigbare Anzahl an Patienten in der relevanten Teilpopulation
FINE-MECH	A7 (keine Ergebnisse verfügbar)
a: Das geplante Studienende ist dem finanziell beteiligten pharmazeutischen Unternehmer nicht genau bekannt. Nach Auskunft des Sponsors ist eine signifikante Verzögerung zu erwarten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Die Studie FIND-CKD wurde bei Patienten mit nicht diabetischer CKD durchgeführt. Patienten mit symptomatischer HFrEF und einer Indikation für steroidale Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ konnten in die Studien eingeschlossen werden. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ umfasste insgesamt 35 Patienten (Heerspink et al., 2025). Die Studie FINE-ONE wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz in Verbindung mit Typ-1-Diabetes durchgeführt. Patienten mit symptomatischer HFrEF waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ konnten in die Studien eingeschlossen werden. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ umfasste insgesamt weniger als 10 Patienten (Bayer AG, 2026b). Die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen der Studie FIND-CKD und der Studie FINE-ONE werden im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt, da sie aufgrund der vernachlässigbaren Anzahl an Patienten keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn liefern.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Recherche wurde am 02.02.2026 durchgeführt und ergab insgesamt 350 Treffer, darunter 51 Duplikate. Die verbliebenen 299 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 257 Publikationen ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 42 Publikationen wurden auf Ebene der Volltexte gesichtet. Es wurden 35 nutzenbewertungsrelevante Publikationen zu 2 Studien identifiziert: 34 Publikationen zur Studie FINEARTS-HF (Chimura et al., 2024; Solomon et al., 2024a; Butt et al., 2025a; Butt et al., 2025b; Butt et al., 2025c; Butt et al., 2025d; Butt et al., 2025e; Chimura et al., 2025a; Chimura et al., 2025b; Chimura et al., 2025c; Cunningham et al., 2025a; Cunningham et al., 2025b; Desai et al., 2025a; Desai et al., 2025b; Docherty et al., 2025; Ferreira et al., 2025; Foa et al., 2025; Inciardi et al., 2025; Kondo et al., 2025; Matsumoto et al., 2025a; Matsumoto et al., 2025b; Mc Causland et al., 2025a; Mc Causland et al., 2025b; McDowell et al., 2025; Pabon et al., 2025; Vaduganathan et al., 2025a; Vaduganathan et al., 2025b; Vardeny et al., 2025; Yang et al., 2025; Bhatt et al., 2026; Butt et al., 2026; Mc Causland et al., 2026; Ostrominski et al., 2026a; Ostrominski et al., 2026b) und die Publikation von Filippatos et al. zur Subgruppe der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ in der Studie FIDELIO-DKD (Filippatos et al., 2022).

Der Verlauf der bibliografischen Recherche ist in Abbildung 1 dargestellt.

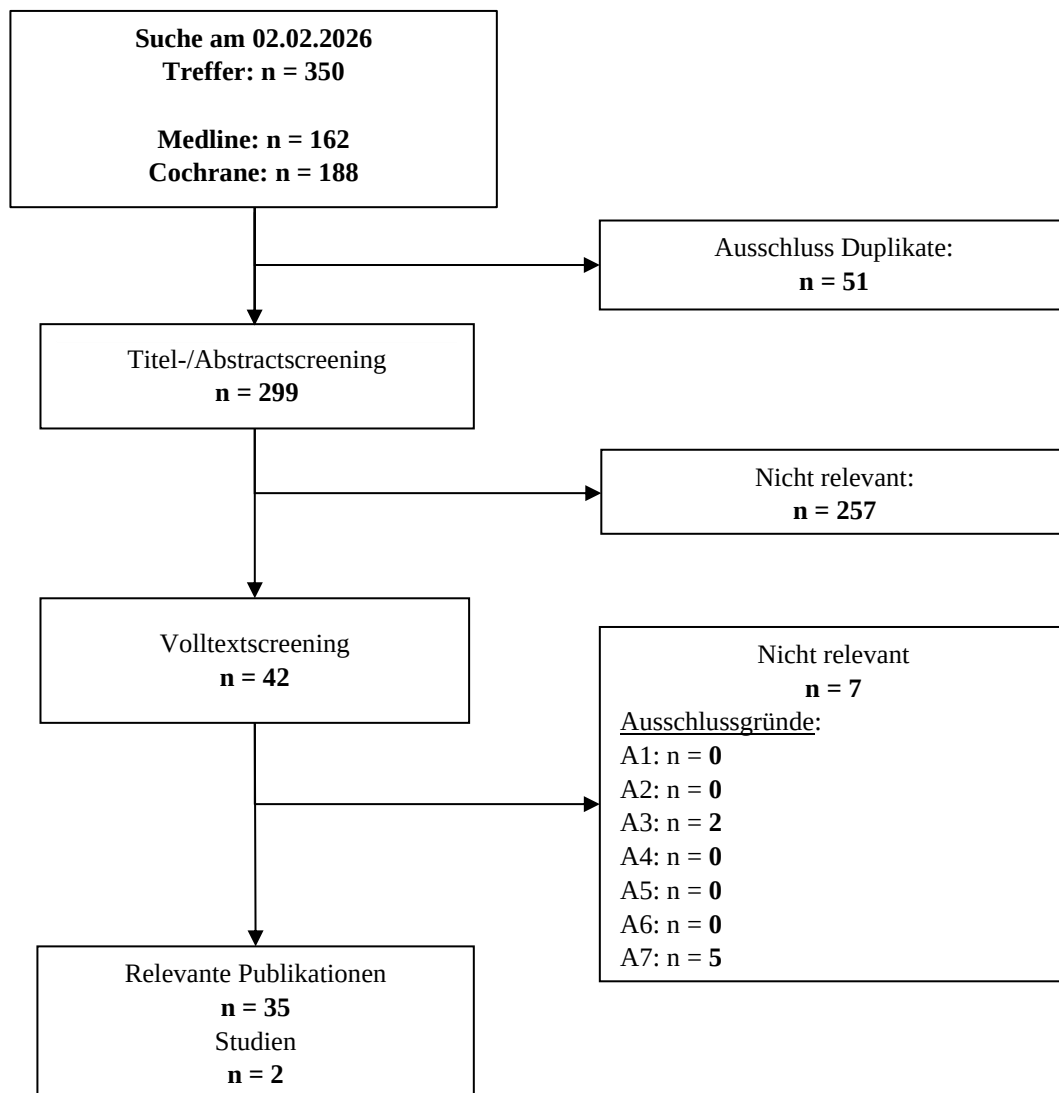


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). 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 Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FINEARTS-HF	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrialsGOV, 2025) EU-CTR (EU-CTR, 2020)	ja	ja	abgeschlossen
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. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-8 ist der 02.02.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Für die Studie FINEARTS-HF wurden keine relevanten Quellen auf der Internetseite des G-BA identifiziert. Außerdem wurde nach den beiden über die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers identifizierten Studien (FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) gesucht, deren Studienpopulationen jeweils eine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation enthalten. Beide Studien wurden in zwei vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA herangezogen, welche sich allerdings nicht spezifisch auf die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers bezogen; weitere relevante Quellen wurden nicht identifiziert:

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie): Vorgangsnummer 2023-03-01-D-908
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Finerenon (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 1 und 2 mit Albuminurie): Vorgangsnummer 2023-03-01-D-909

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
FINEARTS-HF	nicht zutreffend	ja	ja	ja
FIDELIO-DKD	Vorgangsnummer 2023-03-01-D-908: Dossier: Modul 4A und Anhang zu Modul 4A (Bayer Vital GmbH, 2023d; Bayer Vital GmbH, 2023c) IQWiG-Nutzenbewertung und Addendum (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023d; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023a) Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b)	ja	ja	nein

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
	Zusammenfassende Dokumentation (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023e)			
FIDELIO-DKD	Vorgangsnummer 2023-03-01-D-909: Dossier: Modul 4A und Anhang zu Modul 4A (Bayer Vital GmbH, 2023a; Bayer Vital GmbH, 2023b) IQWiG-Nutzenbewertung und Addendum (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023c) Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023f; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023g) Zusammenfassende Dokumentation (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a)	ja	ja	nein
FIGARO-DKD	Vorgangsnummer 2023-03-01-D-908: Dossier: Modul 4A und Anhang zu Modul 4A (Bayer Vital GmbH, 2023d; Bayer Vital GmbH, 2023c) IQWiG-Nutzenbewertung und Addendum (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023d; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023a) Beschluss und Tragende	ja	nein	nein

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
	Gründe zum Beschluss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b) Zusammenfassende Dokumentation (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023e)			
FIGARO-DKD	Vorgangsnummer 2023-03-01-D-909: Dossier: Modul 4A und Anhang zu Modul 4A (Bayer Vital GmbH, 2023a; Bayer Vital GmbH, 2023b) IQWiG-Nutzenbewertung und Addendum (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023c) Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023f; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023g) Zusammenfassende Dokumentation (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a)	ja	nein	nein
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-9 ist der 02.02.2026.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
FINEARTS-HF	ja	ja	nein	ja (Bayer AG, 2024b)	ja (EU-CTR, 2020; ClinicalTrials.gov, 2025)	ja (Chimura et al., 2024; Solomon et al., 2024a; Butt et al., 2025a; Butt et al., 2025b; Butt et al., 2025c; Butt et al., 2025d; Butt et al., 2025e; Chimura et al.,

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
						2025a; Chimura et al., 2025b; Chimura et al., 2025c; Cunningham et al., 2025a; Cunningham et al., 2025b; Desai et al., 2025a; Desai et al., 2025b; Docherty et al., 2025; Ferreira et al., 2025; Foa et al., 2025; Inciardi et al., 2025; Kondo et al., 2025; Matsumoto et al., 2025a; Matsumoto et al., 2025b; Mc Causland et al., 2025a; Mc Causland et al., 2025b; McDowell et al., 2025; Pabon et al., 2025; Vaduganathan et al., 2025a; Vaduganathan et al., 2025b; Vardeny et al., 2025; Yang et al., 2025; Bhatt et al., 2026; Butt et al., 2026; Mc Causland et al., 2026; Ostrominski et al., 2026a; Ostrominski et al., 2026b)
FIDELIO-DKD ^e	nein ^f	ja	nein	ja (Bayer AG, 2020)	ja (EU-CTR,	ja (Filippatos et al., 2022)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
					2015b; ClinicalTrials.gov, 2023)	(Bayer Vital GmbH, 2023a; Bayer Vital GmbH, 2023b; Bayer Vital GmbH, 2023d; Bayer Vital GmbH, 2023c; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023f; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023g; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023e; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023c; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
						Gesundheitswesen (IQWiG), 2023d; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023a)
FIGARO-DKD ^e	nein ^f	ja	nein	ja (Bayer AG, 2021)	ja (EU-CTR, 2015a; ClinicalTrials.gov, 2022)	ja (Bayer Vital GmbH, 2023a; Bayer Vital GmbH, 2023b; Bayer Vital GmbH, 2023d; Bayer Vital GmbH, 2023c; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023f; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023g; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023e; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
						2023b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023c; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023d; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023a)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses e: Die beiden Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden über die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (vgl. Tabelle 4-6) identifiziert. Diese beiden Studien waren bereits in einem anderen Anwendungsgebiet Gegenstand der Nutzenbewertung. Die Studienpopulationen enthalten jeweils eine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation, welche für das hier vorliegende Dossier analysiert und metaanalytisch mit der Studienpopulation der FINEARTS-HF zusammengefasst wurde. f: Bei der Studie handelt es sich um eine Zulassungsstudie im Anwendungsgebiet CKD (mit Albuminurie) in Verbindung mit T2DM bei Erwachsenen.						

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FINEARTS-HF	randomisiert, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, ereignisgesteuert, Phase III	Erwachsene mit symptomatischer HF und LVEF $\geq 40\%$	Finerenon + SoC (N=3.003) ^a Placebo + SoC (N=2.998) ^a	<u>Studiendauer^b</u> Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: ereignisabhängig ^c Follow-up: bis EoS bei vorzeitigem Behandlungsabbruch oder 4 Wochen nach der Einnahme der letzten Behandlung bis EoS <u>Datenschnitt^d</u> 25.07.2024 (database- lock-Datum)	<u>Ort</u> 654 Zentren in 37 Ländern weltweit <u>Zeitraum</u> Studienbeginn: 14.09.2020 Studienende: 14.06.2024	<u>Primärer Endpunkt</u> kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt <u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte</u> Gesamtmortalität, kombinierter Nierenendpunkt, Gesamthospitalisierung, Vorhofflimmern, KCCQ, EQ-5D VAS, PGI, UE
FIDELIO-DKD	randomisiert, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, ereignisgesteuert, Phase III	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter CKD und T2DM <u>relevante Teilpopulation</u> Erwachsene mit HF und LVEF $\geq 40\%$	Finerenon + SoC (N=2.866) Placebo + SoC (N=2.868) <u>relevante Teilpopulation</u> Finerenon + SoC (N=195) Placebo + SoC (N=241)	<u>Studiendauer^e</u> Run-in: 4-16 Wochen Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: ereignisabhängig ^c Follow-up: bis EoS bei vorzeitigem Behandlungsabbruch oder 4 Wochen nach der Einnahme der letzten	<u>Ort</u> 1.024 Zentren in 48 Ländern weltweit <u>Zeitraum</u> Studienbeginn: 17.09.2015 Studienende: 14.04.2020	<u>Primärer Endpunkt</u> kombinierter Nierenendpunkt <u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte</u> Gesamtmortalität, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, Gesamthospitalisierung, EQ-5D VAS, UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Behandlung bei Behandlung bis EoS <u>Datenschnitt^d</u> 29.07.2020 (<i>database- lock-Datum</i>)		
FIGARO-DKD	randomisiert, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, ereignisgesteuert, Phase III	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter CKD und T2DM <u>relevante Teilpopulation</u> Erwachsene mit HF und LVEF $\geq 40\%$	Finerenon + SoC (N=3.723) Placebo + SoC (N=3.714) <u>relevante Teilpopulation</u> Finerenon + SoC (N=290) Placebo + SoC (N=281)	<u>Studiendauer^f</u> Run-in: 4-16 Wochen Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: ereignisabhängig ^c Follow-up: bis EoS bei vorzeitigem Behandlungsabbruch oder 4 Wochen nach der Einnahme der letzten Behandlung bei Behandlung bis EoS <u>Datenschnitt^d</u> 19.04.2021 (<i>database- lock-Datum</i>)	<u>Ort</u> 1.019 Zentren in 48 Ländern weltweit <u>Zeitraum</u> Studienbeginn: 17.09.2015 Studienende: 02.02.2021	<u>Primärer Endpunkt</u> kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt <u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte</u> Gesamtmortalität, kombinierter Nierenendpunkt, Gesamthospitalisierung, EQ-5D VAS, UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: Anzahl randomisierter Patienten ohne GCP-Verstöße (eingeschlossen in FAS) b: Die geplante Studiendauer betrug ca. 3,5 Jahre mit einer erwarteten Rekrutierungsperiode von 2 Jahren, gefolgt von einer Behandlungsphase von 1,5 Jahren nach Einschluss des letzten Patienten und einem Follow-up von 1 Monat. c: Alle randomisierten Patienten sollten bis EoS behandelt werden, sofern ein Behandlungsabbruch nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken notwendig war. d: Präspezifizierter finaler Datenschnitt, welcher vom Studienende ausgelöst wurde. Das Studienende wurde ausgelöst, da die vorgesehene Anzahl an Ereignissen im primären Endpunkt erreicht wurde. e: 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. f: Die geplante Studiendauer betrug ca. 4-4,5 Jahre mit einer erwarteten Rekrutierungsperiode von 2,75-3,5 Jahren, gefolgt von einer Behandlungsphase von 11 bzw. 7 Monaten nach Einschluss des letzten Patienten und einem Follow-up von 1 Monat. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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

Studie	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
FINEARTS-HF	10 mg ^a /20 mg ^b /40 mg ^c Finerenon oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der HF und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Placebo oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der HF und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	<u>Vorbehandlung</u> - Behandlung mit Diuretika für mindestens 30 Tage vor Randomisierung - Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Behandlung mit mehr als einem ACEi, ARB oder ARNI benötigen, werden von der Studie ausgeschlossen. <u>Dosisanpassungen</u> - Aufdosierung bei einer Anfangsdosis von 10 mg Finerenon auf 20 mg ab Visite 2 bei einem Serumkaliumwert von <5,0 mmol/L

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

Studie	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			und einer Abnahme der eGFR um <30% gegenüber der letzten Messung • Aufdosierung bei einer Anfangsdosis von 20 mg Finerenon auf 40 mg ab Visite 2 bei einem Serumkaliumwert von <5,0 mmol/L und einer Abnahme der eGFR um <30% gegenüber der letzten Messung • Bei einem Serumkaliumwert von >5,5 mmol/L wird auf das niedrigere Dosislevel herunterdosiert. Wird der Patient mit der niedrigsten Dosis (10 mg) behandelt, wird die Behandlung unterbrochen. Herunterdosierung von bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon sollte primär aufgrund von Sicherheitsbedenken erfolgen. <u>Begleitbehandlungen</u> • Behandlung der HF und Komorbiditäten nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes. Im Verlauf der Studie kam es zu einer Anpassung der Therapieleitlinien für den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$. Bereits vor Anpassung der Leitlinienempfehlungen und Zulassung der SGLT2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die teilnehmenden Prüfarzte der Studie FINEARTS-HF angesichts neuer Evidenz gezielt auf den möglichen Einsatz von SGLT2-Inhibitoren in der Studie hingewiesen (FINEARTS-HF Steering Committee, 2021; FINEARTS-HF Steering Committee, 2022; Solomon et al., 2024b). • Prüfarzte waren angehalten, regelmäßig die Serumkaliumwerte, eGFR und Serumkreatinin zu überprüfen und die Begleitbehandlung entsprechend anzupassen.

Studie	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
FIDELIO-DKD	10 mg^a/20 mg^b Finerenon oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Placebo oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	<u>Vorbehandlung</u> 1. Behandlung mit einem ACEi oder ARB oder beiden für mindestens 4 Wochen vor der Run-in-Visite 2. Behandlung mit entweder einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite (Dosisanpassungsphase^c) 3. Behandlung mit entweder einem ACEi oder einem ARB (nicht beide) in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis^d für mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite (Erhaltungsphase^e) <u>Dosisanpassungen</u> • Aufdosierung bei einer Anfangsdosis von 10 mg Finerenon ab Visite 2, bei einem Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/L und einer Abnahme der eGFR um $\leq 30\%$ gegenüber der letzten Messung • Herunterdosierung von bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken; Unterbrechung der Behandlung bei einem Serumkaliumwert von $> 5,5$ mmol/L <u>Begleitbehandlungen</u> • Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und CKD, Anwendung von Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Beta-Blockern sowie glykämische Kontrolle gemäß Empfehlungen lokaler Leitlinien • Anpassung der Behandlungen in Abhängigkeit von Blutdruck, Serumkreatinin oder eGFR; keine Herunterdosierung der SoC nur zum Zweck der leichteren Fortführung der Studienbehandlung
FIGARO-DKD	10 mg^a/20 mg^b Finerenon oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	Placebo oral einmal täglich + SoC zur Behandlung der CKD sowie des T2DM und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen	<u>Vorbehandlung</u> 1. Behandlung mit einem ACEi oder ARB oder beiden für mindestens 4 Wochen vor der Run-in-Visite 2. Behandlung mit entweder einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite (Dosisanpassungsphase^c) 3. Behandlung mit entweder einem ACEi oder einem ARB (nicht beide) in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis^d für mindestens 4 Wochen vor der Screening-Visite (Erhaltungsphase^e)

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

Studie	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<u>Dosisanpassungen</u> - Aufdosierung bei einer Anfangsdosis von 10 mg Finerenon ab Visite 2, bei einem Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/L und einer Abnahme der eGFR um $\leq 30\%$ gegenüber der letzten Messung - Herunterdosierung von bzw. Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken; Unterbrechung der Behandlung bei einem Serumkaliumwert von $> 5,5$ mmol/L <u>Begleitbehandlungen</u> - Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen und CKD, Anwendung von Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Beta-Blockern sowie glykämische Kontrolle gemäß Empfehlungen lokaler Leitlinien - Anpassung der Behandlungen in Abhängigkeit von Blutdruck, Serumkreatinin oder eGFR; keine Herunterdosierung der SoC nur zum Zweck der leichteren Fortführung der Studienbehandlung
	a: 10 mg Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von $25 - < 60$ mL/min/1,73 m² (FIDELIO-DKD/FIGARO-DKD) bzw. eGFR zur Baseline-Visite von $25 - \leq 60$ mL/min/1,73 m² (FINEARTS-HF) b: 20 mg Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zum Zeitpunkt des Screenings von ≥ 60 mL/min/1,73 m² (FIDELIO-DKD/FIGARO-DKD) bzw. eGFR zur Baseline-Visite > 60 mL/min/1,73 m² (FINEARTS-HF) c: Patienten mit 20 mg Anfangsdosis in der Studie FINEARTS-HF konnten auf eine Dosis von 40 mg hochtitriert werden (siehe letzte Spalte zu Behandlungscharakteristika). 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. d: Die Behandlung sollte nicht unter der minimalen zugelassenen Dosis erfolgen. e: Vorzugsweise sollte während der Erhaltungsphase keine Anpassung der ACEi- oder ARB-Dosis oder einer anderen blutdruck- oder blutzuckersenkenden Behandlung erfolgen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

FINEARTS-HF		
	Finerenon + SoC N=3.003	Placebo + SoC N=2.998
Geschlecht, n (%)		
Männlich	1.648 (54,9)	1.621 (54,1)
Weiblich	1.355 (45,1)	1.377 (45,9)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	71,9 (9,6)	72,0 (9,7)
Median (Min; Max)	73,0 (40,0; 96,0)	73,0 (40,0; 97,0)
Alter, n (%)		
40-<65 Jahre	643 (21,4)	619 (20,6)
65-<75 Jahre	1.074 (35,8)	1.107 (36,9)
75-<85 Jahre	1.060 (35,3)	1.030 (34,4)
≥85 Jahre	226 (7,5)	242 (8,1)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	2.366 (78,8)	2.369 (79,0)
Schwarz	49 (1,6)	39 (1,3)
Asiatisch	497 (16,6)	499 (16,6)
Andere	91 (3,0)	91 (3,0)
Region, n (%)		
Westeuropa, Ozeanien und andere	624 (20,8)	632 (21,1)
Osteuropa	1.329 (44,3)	1.321 (44,1)
Asien	493 (16,4)	490 (16,3)
Nordamerika	235 (7,8)	236 (7,9)
Lateinamerika	322 (10,7)	319 (10,6)
LVEF zu Baseline, n (%)		
≥40%<50%	1.093 (36,4)	1.079 (36,0)
50%<60%	1.329 (44,3)	1.345 (44,9)
≥60%	575 (19,1)	572 (19,1)
NYHA-Klasse zu Baseline, n (%)		
II	2.081 (69,3)	2.065 (68,9)
III	903 (30,1)	910 (30,4)
IV	18 (0,6)	23 (0,8)

FINEARTS-HF		
	Finerenon + SoC N=3.003	Placebo + SoC N=2.998
Zeitpunkt des Index-HF-Ereignisses vor Randomisierung, n (%)		
≤7 Tage	609 (20,3)	610 (20,3)
>7 Tage bis ≤3 Monate	1.030 (34,3)	998 (33,3)
>3 Monate oder kein Index-HF-Ereignis	1.364 (45,4)	1.390 (46,4)
BMI-Kategorie, n (%)		
<30 kg/m ²	1.658 (55,2)	1.638 (54,6)
≥30 kg/m ²	1.338 (44,6)	1.354 (45,2)
Nicht berichtet	7 (0,2)	6 (0,2)
NT-proBNP zu Baseline (pg/mL)		
MW (SD) ^a	932,9 (3,10)	921,9 (3,10)
Median (Min; Max)	1.052,5 (10,2; 39.357,9)	1.028,0 (10,2; 61.579,4)
eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m²)		
MW (SD)	61,9 (19,4)	62,3 (20,0)
Median (Min; Max)	60,9 (19,9; 118,2)	61,0 (4,3; 133,2)
eGFR zu Baseline, n (%)		
<60 mL/min/1,73 m ²	1.451 (48,3)	1.437 (47,9)
≥60 mL/min/1,73 m ²	1.552 (51,7)	1.561 (52,1)
Serumkaliumwert zu Baseline (mmol/L)		
MW (SD)	4,4 (0,5)	4,4 (0,5)
Median (Min; Max)	4,4 (2,6; 7,3)	4,4 (2,9; 7,3)
Serumkaliumwert zu Baseline, n (%)		
≤4,5 mmol/L	1.969 (65,6)	1.958 (65,3)
>4,5 mmol/L	1.034 (34,4)	1.040 (34,7)
UACR zu Baseline (mg/g)		
MW (SD) ^a	24,7 (5,5)	24,9 (5,5)
Median (Min; Max)	18,0 (0,8; 10.135,0)	19,0 (1,0; 11.451,0)
UACR zu Baseline, n (%)		
<30 mg/g	1.765 (58,8)	1.746 (58,2)
30-<300 mg/g	844 (28,1)	868 (29,0)
≥300 mg/g	292 (9,7)	282 (9,4)
Nicht berichtet	102 (3,4)	102 (3,4)

FINEARTS-HF		
	Finerenon + SoC N=3.003	Placebo + SoC N=2.998
Vorerkrankungen von Interesse^b, n (%)		
CKD	564 (18,8)	549 (18,3)
T2DM	1.217 (40,5)	1.223 (40,8)
Bluthochdruck	2.640 (87,9)	2.685 (89,6)
Hyperlipidämie	765 (25,5)	767 (25,6)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	1.669 (55,6)	1.650 (55,0)
KHK	1.143 (38,1)	1.157 (38,6)
a: Geometrischer MW und SD b: Vorerkrankungen von Interesse wurden anhand der medizinischen Vorgeschichte, erfasst via MedDRA PT, zusammengefasst. Eine Zuordnung der entsprechenden PT ist in Anhang 4-G zu finden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=195	Placebo + SoC N=241	Finerenon + SoC N=290	Placebo + SoC N=281
Geschlecht, n (%)				
Männlich	120 (61,5)	160 (66,4)	182 (62,8)	168 (59,8)
Weiblich	75 (38,5)	81 (33,6)	108 (37,2)	113 (40,2)
Alter (Jahre)				
MW (SD)	66,4 (8,8)	66,2 (8,5)	64,9 (9,0)	66,3 (8,7)
Median (Min; Max)	66,0 (42,0; 86,0)	67,0 (42,0; 89,0)	66,0 (35,0; 89,0)	67,0 (33,0; 87,0)
Alter, n (%)				
<65 Jahre	83 (42,6)	95 (39,4)	128 (44,1)	107 (38,1)
65-<75 Jahre	74 (37,9)	110 (45,6)	118 (40,7)	130 (46,3)
75-<85 Jahre	36 (18,5)	33 (13,7)	43 (14,8)	42 (14,9)
≥85 Jahre	2 (1,0)	3 (1,2)	1 (0,3)	2 (0,7)
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	156 (80,0)	187 (77,6)	263 (90,7)	239 (85,1)
Schwarz	9 (4,6)	19 (7,9)	15 (5,2)	11 (3,9)
Asiatisch	23 (11,8)	27 (11,2)	10 (3,4)	18 (6,4)
Andere	7 (3,6)	8 (3,3)	2 (0,7)	13 (4,6)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	N=195	N=241	N=290	N=281
Region, n (%)				
Westeuropa, Ozeanien und andere	37 (19,0)	46 (19,1)	33 (11,4)	39 (13,9)
Osteuropa	78 (40,0)	97 (40,2)	173 (59,7)	151 (53,7)
Asien	38 (19,5)	33 (13,7)	24 (8,3)	30 (10,7)
Nordamerika	37 (19,0)	46 (19,1)	46 (15,9)	35 (12,5)
Lateinamerika	5 (2,6)	19 (7,9)	14 (4,8)	26 (9,3)
BMI-Kategorie, n (%)				
<30 kg/m ²	63 (32,3)	89 (36,9)	96 (33,1)	110 (39,1)
≥30 kg/m ²	131 (67,2)	152 (63,1)	193 (66,6)	171 (60,9)
Nicht berichtet	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m²)				
MW (SD)	42,5 (12,9)	42,1 (12,5)	64,0 (21,4)	62,8 (22,0)
Median (Min; Max)	40,6 (18,3; 107,2)	40,5 (20,0; 84,6)	62,3 (23,9; 137,1)	59,9 (23,4; 119,5)
eGFR zu Baseline, n (%)				
<60 mL/min/1,73 m ²	175 (89,7)	220 (91,3)	132 (45,5)	141 (50,2)
≥60 mL/min/1,73 m ²	20 (10,3)	21 (8,7)	158 (54,5)	139 (49,5)
Serumkaliumwert zu Baseline (mmol/L)				
MW (SD)	4,3 (0,5)	4,4 (0,5)	4,4 (0,5)	4,4 (0,4)
Median (Min; Max)	4,3 (2,8; 5,6)	4,4 (2,6; 6,6)	4,4 (2,9; 6,3)	4,4 (2,8; 5,8)
Serumkaliumwert zu Baseline, n (%)				
≤4,5 mmol/L	131 (67,2)	145 (60,2)	184 (63,4)	182 (64,8)
>4,5 mmol/L	64 (32,8)	96 (39,8)	106 (36,6)	98 (34,9)
UACR zu Baseline (mg/g)				
MW (SD) ^a	771,8 (2,9)	856,1 (2,7)	279,5 (3,7)	245,5 (3,8)
Median (Min; Max)	808,1 (5,9; 6.381,0)	910,3 (27,6; 6.620,0)	274,6 (15,0; 4.199,3)	246,2 (5,0; 5.039,6)
UACR zu Baseline, n (%)				
<30 mg/g	2 (1,0)	1 (0,4)	12 (4,1)	11 (3,9)
30-<300 mg/g	27 (13,8)	20 (8,3)	138 (47,6)	145 (51,6)
≥300 mg/g	166 (85,1)	220 (91,3)	140 (48,3)	125 (44,5)
Vorerkrankungen von Interesse^b, n (%)				
CKD	195 (100,0)	241 (100,0)	290 (100,0)	281 (100,0)
T2DM	195 (100,0)	241 (100,0)	290 (100,0)	281 (100,0)
Bluthochdruck	191 (97,9)	236 (97,9)	282 (97,2)	272 (96,8)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	N=195	N=241	N=290	N=281
Hyperlipidämie	82 (42,1)	101 (41,9)	90 (31,0)	100 (35,6)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	48 (24,6)	49 (20,3)	60 (20,7)	55 (19,6)
KHK	140 (71,8)	169 (70,1)	204 (70,3)	215 (76,5)
a: Geometrischer MW und SD b: Vorerkrankungen von Interesse wurden anhand der medizinischen Vorgeschichte, erfasst via MedDRA PT, zusammengefasst. Eine Zuordnung der entsprechenden PT ist in Anhang 4-G zu finden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

	Gepoolte Population	
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	N=3.488	N=3.520
Geschlecht		
Männlich	1.950 (55,9)	1.949 (55,4)
Weiblich	1.538 (44,1)	1.571 (44,6)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	71,1 (9,8)	71,2 (9,8)
Median (Min; Max)	72,0 (35,0; 96,0)	72,0 (33,0; 97,0)
Alter, n (%)		
<65 Jahre	854 (24,5)	821 (23,3)
65-<75 Jahre	1.266 (36,3)	1.347 (38,3)
75-<85 Jahre	1.139 (32,7)	1.105 (31,4)
≥85 Jahre	229 (6,6)	247 (7,0)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	2.785 (79,8)	2.795 (79,4)
Schwarz	73 (2,1)	69 (2,0)
Asiatisch	530 (15,2)	544 (15,5)
Andere	100 (2,9)	112 (3,2)

	Gepoolte Population	
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	N=3.488	N=3.520
Region, n (%)		
Westeuropa, Ozeanien und andere	694 (19,9)	717 (20,4)
Osteuropa	1.580 (45,3)	1.569 (44,6)
Asien	555 (15,9)	553 (15,7)
Nordamerika	318 (9,1)	317 (9,0)
Lateinamerika	341 (9,8)	364 (10,3)
BMI-Kategorie, n (%)		
<30 kg/m ²	1.817 (52,1)	1.837 (52,2)
≥30 kg/m ²	1.662 (47,6)	1.677 (47,6)
Nicht berichtet	9 (0,3)	6 (0,2)
eGFR zu Baseline (mL/min/1,73 m²)		
MW (SD)	61,0 (19,8)	60,9 (20,4)
Median (Min; Max)	59,8 (18,3; 137,1)	59,3 (4,3; 133,2)
eGFR zu Baseline, n (%)		
<60 mL/min/1,73 m ²	1.758 (50,4)	1.798 (51,1)
≥60 mL/min/1,73 m ²	1.730 (49,6)	1.721 (48,9)
Nicht berichtet	0 (0,0)	1 (<0,1)
Serumkaliumwert zu Baseline (mmol/L)		
MW (SD)	4,4 (0,5)	4,4 (0,5)
Median (Min; Max)	4,4 (2,6; 7,3)	4,4 (2,6; 7,3)
Serumkaliumwert zu Baseline, n (%)		
≤4,5 mmol/L	2.284 (65,5)	2.285 (64,9)
>4,5 mmol/L	1.204 (34,5)	1.234 (35,1)
Nicht berichtet	0 (0,0)	1 (<0,1)
UACR zu Baseline (mg/g)		
MW (SD) ^a	37,0 (6,9)	38,6 (7,1)
Median (Min; Max)	25,0 (0,8; 10.135,0)	27,0 (1,0; 11.451,0)
UACR zu Baseline, n (%)		
<30 mg/g	1.779 (51,0)	1.758 (49,9)
30-<300 mg/g	1.009 (28,9)	1.033 (29,3)
≥300 mg/g	598 (17,1)	627 (17,8)
Nicht berichtet	102 (2,9)	102 (2,9)

Gepoolte Population		
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	N=3.488	N=3.520
Vorerkrankungen von Interesse ^b , n (%)		
CKD	1.049 (30,1)	1.071 (30,4)
T2DM	1.702 (48,8)	1.745 (49,6)
Bluthochdruck	3.113 (89,2)	3.193 (90,7)
Hyperlipidämie	937 (26,9)	968 (27,5)
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	1.777 (50,9)	1.754 (49,8)
KHK	1.487 (42,6)	1.541 (43,8)
a: Geometrischer MW und SD b: Vorerkrankungen von Interesse wurden anhand der medizinischen Vorgeschichte, erfasst via MedDRA PT, zusammengefasst. Eine Zuordnung der entsprechenden PT ist in Anhang 4-G zu finden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-16: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF)

	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
Studienstatus, n (%)		
Randomisiert	3.011 (100,0)	3.005 (100,0)
GCP-Verletzung	8 (0,3)	7 (0,2)
In FAS eingeschlossen	3.003 (99,7)	2.998 (99,8)
Studie abgebrochen	7 (0,2)	12 (0,4)
Einverständnis zurückgezogen	6 (0,2)	7 (0,2)
Lost to Follow-up	1 (<0,1)	5 (0,2)
Studie abgeschlossen ^a	2.996 (99,5)	2.986 (99,4)
Behandlungsstatus, n (%)		
Behandlung begonnen	2.993 (99,4)	2.993 (99,6)
Behandlung abgebrochen	943 (31,3)	972 (32,3)
UE	143 (4,7)	127 (4,2)
Tod	332 (11,0)	356 (11,8)
Einverständnis zurückgezogen	35 (1,2)	32 (1,1)
Non-Compliance mit der Studienmedikation	15 (0,5)	20 (0,7)
Entscheidung des Prüfarztes	66 (2,2)	59 (2,0)
Patientenentscheidung	208 (6,9)	215 (7,2)
Technische Probleme	13 (0,4)	14 (0,5)

	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
Endpunktereignis	40 (1,3)	46 (1,5)
Protokollverletzung	61 (2,0)	72 (2,4)
Patientenentscheidung im Zusammenhang mit COVID-19-Pandemie	8 (0,3)	10 (0,3)
Logistische Gründe im Zusammenhang mit COVID-19-Pandemie	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Patientenentscheidung im Zusammenhang mit Krieg in der Ukraine	0	1 (<0,1)
Logistische Gründe im Zusammenhang mit Krieg in der Ukraine	2 (<0,1)	3 (<0,1)
Andere	19 (0,6)	15 (0,5)
Behandlung mit EoS abgeschlossen	2.050 (68,1)	2.021 (67,3)
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. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-17: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
Studienstatus, n (%)				
Randomisiert	195 (100,0)	241 (100,0)	290 (100,0)	281 (100,0)
Studie abgeschlossen ^a	195 (100,0)	241 (100,0)	290 (100,0)	280 (99,6)
Studie abgebrochen	0	0	0	1 (0,4)
Protokollverletzung	0	0	0	1 (0,4)
Behandlungsstatus, n (%)				
Behandlung begonnen	195 (100,0)	241 (100,0)	289 (99,7)	281 (100,0)
Behandlung abgebrochen	69 (35,4)	93 (38,6)	100 (34,5)	90 (32,0)
UE	26 (13,3)	25 (10,4)	16 (5,5)	17 (6,0)
Tod	17 (8,7)	29 (12,0)	31 (10,7)	34 (12,1)
Einverständnis zurückgezogen	10 (5,1)	18 (7,5)	26 (9,0)	14 (5,0)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
Non-Compliance mit der Studienmedikation	5 (2,6)	2 (0,8)	1 (0,3)	2 (0,7)
Entscheidung des Prüfarztes	9 (4,6)	13 (5,4)	12 (4,1)	12 (4,3)
Patientenentscheidung	0	0	0	1 (0,4)
Patientenentscheidung in Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie	0	0	5 (1,7)	2 (0,7)
Entscheidung des Sponsors	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,3)	0
Verschlechterung des Allgemeinzustands	0	1 (0,4)	0	1 (0,4)
Logistische Gründe	1 (0,5)	2 (0,8)	3 (1,0)	4 (1,4)
Protokollverletzung	0	1 (0,4)	2 (0,7)	3 (1,1)
Wechsel zu anderer Therapie	0	1 (0,4)	2 (0,7)	0
Behandlung mit EoS abgeschlossen	126 (64,6)	148 (61,4)	190 (65,5)	191 (68,0)
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. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-18: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD)

	Finerenon + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW (SD)	Median (Min; Max)	N	MW (SD)	Median (Min; Max)
FINEARTS-HF						
Beobachtungsdauer (Monate) ^a	3.003	30,2 (9,9)	33,1 (0,0; 45,0)	2.998	30,1 (9,9)	32,9 (0,0; 44,8)
Behandlungsdauer (Monate) ^b	3.003	25,2 (12,4)	28,1 (0,0; 43,9)	2.998	25,3 (12,4)	28,1 (0,0; 43,9)
FIDELIO-DKD						
Beobachtungsdauer (Monate) ^a	195	32,4 (10,8)	32,7 (6,3; 52,0)	241	31,2 (10,1)	31,1 (1,0; 52,0)
Behandlungsdauer (Monate) ^b	195	25,3 (12,9)	24,8 (0,5; 51,0)	241	25,2 (12,0)	24,9 (0,6; 50,1)

	Finerenon + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW (SD)	Median (Min; Max)	N	MW (SD)	Median (Min; Max)
FIGARO-DKD						
Beobachtungsdauer (Monate) ^a	290	37,1 (12,6)	35,8 (1,0; 60,9)	281	36,9 (12,4)	36,2 (2,8; 62,3)
Behandlungsdauer (Monate) ^b	290	30,9 (14,9)	31,3 (0,3; 59,9)	281	32,0 (14,7)	31,0 (0,2; 61,3)
Endpunktspezifische Beobachtungsdauern sind in Anhang 4-H zu finden. Die Patienten wurden in beiden Behandlungsarmen im Mittel für jeden Endpunkt etwa gleich lang beobachtet. a: Beobachtungsdauer ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zur EoS-Visite oder dem letzten Kontakt, falls keine EoS-Visite stattgefunden hat. b: Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studiendesign

Studie FINEARTS-HF

Die Studie FINEARTS-HF ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen bei Patienten mit symptomatischer HF und LVEF $\geq 40\%$. Das primäre Studienziel war der

Nachweis der Überlegenheit von Finerenon in Kombination mit einer SoC gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC hinsichtlich der Reduktion der Ereignisse des primären kombinierten Endpunkts, der kardiovaskulär bedingte Todesfälle und HF-bedingte Ereignisse (HF-bedingte Hospitalisierungen und dringende HF-bedingte Visiten) umfasst. Die Studie FINEARTS-HF wurde an 654 Studienzentren in 37 Ländern durchgeführt.

Nach einer Screening-Phase von bis zu zwei Wochen wurden die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Finerenon + SoC (Interventionsarm) und Placebo + SoC (Kontrollarm) randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach Region (Westeuropa und Ozeanien vs. Südwesteuropa vs. Asien vs. Nordamerika vs. Lateinamerika) und LVEF zu Baseline ($<60\%$ vs. $\geq 60\%$) erfolgte. Die Behandlung sollte jeweils bis zum Studienende (EoS) fortgeführt werden, sofern ein Behandlungsabbruch nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken notwendig war. Für Patienten, die bis zum EoS unter Behandlung waren, war ein Follow-up vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation geplant.

Zur Teilnahme an der Studie FINEARTS-HF waren erwachsene Patienten mit symptomatischer HF (NYHA-Klasse II-IV) mit LVEF $\geq 40\%$ berechtigt, die für ihre HF ambulant oder stationär behandelt wurden. Innerhalb der letzten zwölf Monate vor Screening mussten die Patienten strukturelle Auffälligkeiten am Herzen aufweisen. Weitere Haupteinschlusskriterien waren eine Behandlung mit Diuretika für mindestens 30 Tage vor Randomisierung und ein NT-proBNP-Wert ≥ 300 pg/mL (ohne Diagnose von paroxysmalem Vorhofflimmern) oder NT-proBNP-Wert ≥ 900 pg/mL (bei Diagnose von paroxysmalem Vorhofflimmern).

Die Hauptausschlussgründe waren eine eGFR <25 mL/min/1,73 m², ein Serum-/Plasmakaliumwert $>5,0$ mmol/L, ein Myokardinfarkt oder ein anderes Ereignis, das die LVEF innerhalb 90 Tage vor Randomisierung hätte reduzieren können. Weitere Gründe waren ein systolischer Blutdruck (SBP) ≥ 160 mmHg, falls nicht mit mindestens drei blutdrucksenkenden Wirkstoffen behandelt, oder SBP ≥ 180 mmHg, obwohl mit mindestens zwei blutdrucksenkenden Wirkstoffen behandelt wurde.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte mit Finerenon in einer anfänglichen 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 $25 \leq 60$ mL/min/1,73 m² erhielten Finerenon in der Anfangsdosis von 10 mg. Eine Aufdosierung auf 20 mg war ab Visite 2 erlaubt, sofern ein Serumkaliumwert von $<5,0$ mmol/L und keine Abnahme der eGFR um mehr als 30% gegenüber der letzten Messung vorlag. Patienten mit einer eGFR von >60 mL/min/1,73 m² erhielten Finerenon in der Anfangsdosis von 20 mg. Eine Aufdosierung auf 40 mg war ab Visite 2 erlaubt, sofern ein Serumkaliumwert von $<5,0$ mmol/L und keine Abnahme der eGFR um mehr als 30% gegenüber der letzten Messung vorlag. Bei einem Serumkaliumwert von $>5,5$ mmol/L wurde auf das nächstniedrigere Dosislevel herunterdosiert. Wurde der Patient mit der niedrigsten Dosis 10 mg behandelt, wurde die Behandlung unterbrochen. Eine Herunterdosierung von bzw. eine Unterbrechung der Behandlung mit Finerenon sollte primär aufgrund von Sicherheitsbedenken erfolgen. 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 HF und vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen.

Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase-III-Studien mit zwei parallelen Behandlungsgruppen bei Patienten klinisch diagnostizierter CKD in Verbindung mit T2DM. Die Studie FIDELIO-DKD wurde an 1.024 Studienzentren in 48 Ländern durchgeführt, die Studie FIGARO-DKD an 1.019 Studienzentren in ebenfalls 48 Ländern. Das primäre Studienziel der Studie FIDELIO-DKD 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 anhand eines kombinierten Nierenendpunkts. In der Studie FIGARO-DKD ist das primäre Studienziel 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 eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts.

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 in beiden Studien im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Finerenon + SoC (Interventionsarm) und Placebo + SoC (Kontrollarm) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert. Beiden Studien gemeinsam waren die Stratifizierungsfaktoren Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings ($25-45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ vs. $45-60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ vs. $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) und UACR zum Zeitpunkt des Screenings ($30-300 \text{ mg/g}$ vs. $\geq 300 \text{ mg/g}$). In der Studie FIGARO-DKD wurde zusätzlich nach Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden) stratifiziert. Die Behandlung sollte jeweils bis zum EoS fortgeführt werden, sofern ein Behandlungsabbruch nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken notwendig war. Für Patienten, die bis zum EoS unter Behandlung waren, war in beiden Studien ein Follow-up vier Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation geplant.

Zur Teilnahme an beiden Studien waren erwachsene Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association berechtigt. In der Studie FIDELIO-DKD mussten einzuschließende Patienten bei den Run-in- und Screening-Visiten entweder eine anhaltend hohe Albuminurie (UACR von $\geq 30-300 \text{ mg/g}$) in Kombination mit einer eGFR von $\geq 25-60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ sowie einer diabetischen Retinopathie in der Vorgeschichte oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von $\geq 300 \text{ mg/g}$) in Kombination mit einer eGFR von $\geq 25-75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ aufweisen. In der Studie FIGARO-DKD waren Einschlusskriterien entweder eine anhaltend hohe Albuminurie (UACR von $\geq 30-300 \text{ mg/g}$) in Kombination mit einer eGFR von $\geq 25-90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder eine anhaltend sehr hohe Albuminurie (UACR von $\geq 300 \text{ mg/g}$) in Kombination mit einer eGFR von $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ bei den Run-in- und Screening-Visiten.

In beiden Studien war eine Vorbehandlung mit einem Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACEi) und/oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) Voraussetzung für den Studieneinschluss. Von beiden Studien 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-IV) bei der Run-in-Visite waren ebenfalls in beiden Studien ausgeschlossen.

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-<60 mL/min/1,73 m² erhielten Finerenon in der Anfangsdosis von 10 mg. Eine Aufdosierung war ab Visite 2 erlaubt, sofern ein Serumkaliumwert von ≤4,8 mmol/L und eine Abnahme der eGFR um ≤30% gegenüber der letzten Messung vorlag. Patienten mit einer eGFR von ≥60 mL/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings wurden von Behandlungsbeginn an auf die Höchstdosis von 20 mg Finerenon gesetzt. Eine Herunterdosierung bzw. vorübergehende Behandlungsunterbrechung war für alle Patienten jederzeit, aber ausschließlich aufgrund von Sicherheitsbedenken, möglich. Dazu wurde der Serumkaliumspiegel der Patienten während der Behandlungsphase engmaschig 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 ≤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 vorhandener Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen.

Insgesamt werden die Studiendesigns der Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD als hinreichend ähnlich beurteilt, um eine Metaanalyse durchzuführen.

Relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden bereits im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CKD bei T2DM (getrennt nach Stadium 1 und 2 bzw. Stadium 3 und 4) bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023f). Für das vorliegende Nutzendossier sind für beide Studien jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten mit symptomatischer HF und LVEF ≥40% relevant. Diese Teilpopulationen wurden anhand einer MedDRA Labelling Group (MLG) aus der Krankheitsgeschichte der Patienten bestimmt. Eingeschlossene PT waren Stauungsinsuffizienz, Herzinsuffizienz chronisch, Herzinsuffizienz akut, Herzinsuffizienz, Herzasthma, Low cardiac output Syndrom, Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Chronische Rechtsherzinsuffizienz, Chronische Linksherzinsuffizienz, Akute Rechtsherzinsuffizienz, Akute Linksherzinsuffizienz, Ventrikuläres Versagen und Kardiales Ödem.

Da in beiden Studien Patienten mit symptomatischer HF und LVEF <40% von der Teilnahme ausgeschlossen waren, verbleiben in diesen gebildeten Teilpopulationen nur Patienten mit symptomatischer HF und LVEF $\geq$ 40% oder potenziell Patienten mit asymptomatischer HF. Der Anteil an Patienten mit asymptomatischer HF (entsprechend einer Zuordnung zu NYHA-Klasse I) wird jedoch als vernachlässigbar angesehen: In Registerstudien entfallen auf die NYHA-Klasse I meist nur etwa 10% der Patienten; die meisten Patienten präsentieren sich mit symptomatischer Erkrankung. In einer retrospektiven Auswertung der repräsentativen spanischen BIG-PAC-Datenbank waren 9,6% von 1.031 HFmrEF-Patienten und 9,7% von 9.062 HFpEF-Patienten der NYHA-Klasse I zugeordnet (Escobar et al., 2022b). Es wird somit davon ausgegangen, dass die Patienten in den Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD hinreichend dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und im Rahmen einer gepoolten Analyse mit der Studie FINEARTS-HF (siehe Abschnitt 4.2.5.3 zur Methodik) zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Patientenpopulation

Studie FINEARTS-HF

Es wurden insgesamt 3.011 Patienten in den Interventionsarm und 3.005 Patienten in den Kontrollarm randomisiert. Aufgrund kritischer Good Clinical Practice (GCP)-Verstöße in einem teilnehmenden Zentrum wurden alle dort teilnehmenden Patienten aus dem Full Analysis Set (FAS) ausgeschlossen. Die fortan relevante Population der Studie FINEARTS-HF umfasst somit 3.003 Patienten im Interventionsarm und 2.998 Patienten im Kontrollarm.

Die beiden Behandlungsarme sind bezüglich aller demografischen Merkmale vergleichbar. Das mediane Alter lag in beiden Armen bei 73 Jahren, jeweils 79% der Patienten waren kaukasischer Abstammung und etwas über die Hälfte der Patienten (Intervention vs. Kontrolle: 55% bzw. 54%) waren männlich. Etwa 21% der Patienten stammten aus Westeuropa, Ozeanien oder aus anderen Ländern, 44% aus Osteuropa, 16% aus Asien, 8% aus Nordamerika und 11% aus Lateinamerika.

Auch bezüglich der prognostischen und krankheitsspezifischen Merkmale sind die beiden Behandlungsarme ausgewogen. Der Großteil der Patienten, 69%, wiesen eine NYHA-Klasse II zu Baseline auf, 30% der Patienten eine NYHA-Klasse III. Weniger als 1% ließen sich NYHA-Klasse IV zuordnen. Jeweils 36% der Patienten hatten eine LVEF zwischen $\geq$ 40%-<50% zu Baseline, 44% im Interventionsarm und 45% im Kontrollarm hatten eine LVEF zwischen 50% und <60% und jeweils 19% hatten eine LVEF $\geq$ 60%. Die mediane eGFR zu Baseline lag bei ca. 60 mL/min/1,73 m² in beiden Armen, der mediane Serumkaliumwert bei 4,4 mmol/L in beiden Armen und die mediane UACR bei 18,0 mg/g im Interventionsarm und bei 19,0 mg/g im Kontrollarm. Bezüglich des BMI zu Baseline lagen 55% der Patienten in beiden Armen unter dem Schwellwert von <30 kg/m².

Jeweils 41% der Patienten wiesen neben der HF mit LVEF $\geq$ 40% einen T2DM auf. Der Großteil der Patienten, 88% im Interventionsarm und 90% im Kontrollarm, hatten Bluthochdruck in der medizinischen Vorgeschichte. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Vorgeschichte wurde bei über der Hälfte der Patienten, 56% im Interventionsarm und 55% im

Kontrollarm, beobachtet. Bei 19% im Interventionsarm und 18% im Kontrollarm lag eine CKD vor. Etwa ein Viertel der Patienten in beiden Studienarmen hatten eine Hyperlipidämie in der medizinischen Vorgeschichte. Es wiesen 38% der Patienten im Interventionsarm und 39% der Patienten im Kontrollarm eine KHK in der medizinischen Vorgeschichte auf.

FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

Die relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD umfassen für FIDELIO-DKD 195 Patienten im Interventionsarm und 241 Patienten im Kontrollarm und für FIGARO-DKD 290 Patienten im Interventionsarm und 281 Patienten im Kontrollarm.

Das mediane Alter der Patienten in der relevanten Teilpopulation lag in beiden Studien bei 66 Jahren im Interventionsarm und bei 67 Jahren im Kontrollarm. Der Anteil der männlichen Patienten war jeweils etwas höher als der der weiblichen Patientinnen. Der Großteil der Patienten war kaukasischer Abstammung (80% bzw. 78% in FIDELIO-DKD, 91% bzw. 85% in FIGARO-DKD).

Die mediane eGFR lag bei den Patienten der relevanten Teilpopulation in der Studie FIDELIO-DKD bei ca. 41 mL/min/1,73 m² in beiden Armen und in der Studie FIGARO-DKD bei ca. 62 mL/min/1,73 m² im Interventionsarm und bei ca. 60 mL/min/1,73 m² im Kontrollarm. Der mediane Serumkaliumwert zu Baseline lag im Median bei 4,3 bzw. 4,4 mmol/L in der Studie FIDELIO-DKD und bei 4,4 mmol/L in beiden Armen der Studie FIGARO-DKD. Die mediane UACR zu Baseline lag bei 808 mg/g im Interventionsarm und bei 910 mg/g im Kontrollarm der Studie FIDELIO-DKD. In der Studie FIGARO-DKD lag die mediane UACR bei 275 mg/g im Interventionsarm und bei 246 mg/g im Kontrollarm. Einen BMI ≥ 30 kg/m² hatten jeweils ca. zwei Drittel der Patienten.

Aufgrund der Einschlusskriterien wiesen alle Patienten eine CKD und T2DM auf. Nahezu bei allen Patienten in beiden Studien lag Bluthochdruck in der medizinischen Vorgeschichte vor. Der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der medizinischen Vorgeschichte lag in beiden Studien etwa zwischen einem Fünftel und einem Viertel der Patienten. Eine KHK lag bei über 70% der Patienten vor. Eine Hyperlipidämie wiesen 42% der Patienten in beiden Armen der Studie FIDELIO-DKD und 31% im Interventionsarm bzw. 36% im Kontrollarm der Studie FIGARO-DKD auf.

Die Patientenpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden bereits in den vorherigen Nutzenbewertungen zu Finerenon als hinreichend ähnlich für die Durchführung einer Metaanalyse eingestuft (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023f). Durch die Einschränkung auf die relevante Teilpopulation der Patienten mit HF und LVEF ≥ 40 in beiden Studien ist nun auch eine gepoolte Auswertung mit der Studie FINEARTS-HF gerechtfertigt.

Eine Charakterisierung der gepoolten Population ist in Tabelle 4-15 zu finden.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

In der Studie FINEARTS-HF wurden die Patienten im Interventionsarm im Median 33,1 Monate, im Kontrollarm im Median 32,9 Monate beobachtet. Behandelt wurden die Patienten im Median 28,1 Monate in beiden Armen. In der relevanten Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD wurden die Patienten im Interventionsarm im Median 32,7 Monate, im Kontrollarm im Median 31,1 Monate beobachtet. Behandelt wurden die Patienten im Median 24,8 Monate mit Finerenon + SoC und 24,9 Monate mit Placebo + SoC. In der relevanten Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD wurden die Patienten im Interventionsarm im Median 35,8 Monate, im Kontrollarm im Median 36,2 Monate beobachtet. Behandelt wurden die Patienten im Median 31,3 Monate mit Finerenon + SoC und 31,0 Monate mit Placebo + SoC.

Insgesamt ist die Behandlungs- sowie die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen in allen Studien vergleichbar. Beobachtungsdauern auf Endpunktebene sind in Anhang 4-H zu finden. Da die Beobachtung der Endpunkte entweder an die gesamte Beobachtungsdauer oder einen festen Zeitpunkt (Monat 12 für patientenberichtete Endpunkte) gekoppelt war, zeigt sich auch dort kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Rund 80% der Patienten der gepoolten Population der Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD mit HF und LVEF $\geq 40\%$ sind kaukasischer Abstammung. Der Großteil der Patienten wurde in europäischen Zentren, darunter auch Zentren in Deutschland, eingeschlossen. Das mediane Alter der in die Studien eingeschlossenen Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ betrug 72,0 Jahre. In Deutschland beträgt das Durchschnittsalter einer Auswertung gepoolter Daten prospektiver, nationaler Studien des Kompetenznetz Herzinsuffizienz (Competence Network Heart Failure) von Hashemi et al. zufolge bei Patienten mit HFpEF 72,3 Jahre und bei Patienten mit HFmrEF 70,2 Jahre (Hashemi et al., 2020). Die Patienten der gepoolten Population der Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind somit in einem vergleichbaren Alter wie deutsche Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$. Etwas mehr als die Hälfte der in die Studien eingeschlossenen Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ ist männlich. Basierend auf der Auswertung der Daten des Kompetenznetz Herzinsuffizienz von Hashemi et al. ergibt sich ein Anteil an männlichen Patienten mit HFpEF oder HFmrEF von 57,4% (Hashemi et al., 2020). Der Anteil männlicher Patienten an der gepoolten Population der Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD ist somit vergleichbar mit dem Anteil, der für deutsche Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ berichtet wird.

Des Weiteren wurden die genannten demografischen Faktoren Alter, Geschlecht und Region im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht, wobei keine fazitrelevanten Effektmodifikationen identifiziert wurden (siehe 4.3.1.3.2).

Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ haben üblicherweise mehrere sich überschneidende Komorbiditäten (siehe Modul 3A). Zu den häufigsten Begleiterkrankungen bei Patienten mit HFpEF oder HFmrEF zählen Hypertonie, Vorhofflimmern, Adipositas, Diabetes mellitus, KHK und CKD. Ein Großteil der Patienten in der gepoolten Population der Studien

FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wies eine oder mehrere dieser Komorbiditäten auf. Hinsichtlich der häufig mit HFpEF oder HFmrEF verbundenen Komorbiditäten spiegeln die Studienpopulationen demnach die Versorgungsrealität wider.

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

4.3.1.2.1.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 07.05.2025 festgelegten zVT, einer optimierten SoC zur Behandlung der HF mit LVEF $\geq 40\%$ unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Erkrankungen und häufiger Komorbiditäten bzw. Folgeerkrankungen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2025b). Die zVT wurde in der Studie FINEARTS-HF und den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD umgesetzt.

FINEARTS-HF

In der Studie FINEARTS-HF wurden Finerenon und Placebo jeweils vor dem Hintergrund einer patientenindividuell angepassten SoC gegeben. Die Behandlung der HF und der Komorbiditäten im Rahmen einer SoC erfolgte hierbei nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes. Tabelle 4-19 zeigt eine Übersicht der in der Studie FINEARTS-HF gegebenen Begleitbehandlungen, getrennt nach Wirkstoffgruppen von Interesse, zu Baseline, innerhalb der Behandlungsperiode mit Finerenon bzw. Placebo und die während der Studie neu begonnenen Begleitbehandlungen. Eine Aufschlüsselung der gegebenen Begleitbehandlungen bei Patienten mit bestimmten Komorbiditäten (siehe Tabelle 4-144 für eine Auflistung und Definition) ist in Anhang 4-H zu finden.

Tabelle 4-19: Begleitbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

	Finerenon + SoC N=3.003	Placebo + SoC N=2.998
Begleitbehandlung zu Baseline, n (%)		
ACEi oder ARB	2.378 (79,2)	2.380 (79,4)
ARNI	256 (8,5)	257 (8,6)
Beta-Blocker	2.541 (84,6)	2.554 (85,2)
Schleifendiuretika	2.618 (87,2)	2.621 (87,4)
Thiaziddiuretika	429 (14,3)	402 (13,4)
Digoxin	241 (8,0)	230 (7,7)
Nitrate	308 (10,3)	266 (8,9)
Alpha-Blocker	726 (24,2)	755 (25,2)
Kalziumkanalblocker	958 (31,9)	1.010 (33,7)

	Finerenon + SoC N=3.003	Placebo + SoC N=2.998
Zentral wirkende Antihypertensiva	103 (3,4)	108 (3,6)
Acetylsalicylsäure und deren Salze	956 (31,8)	989 (33,0)
Antikoagulanzen ^a	1.574 (52,4)	1.541 (51,4)
Antiarrhythmika ^a	521 (17,3)	519 (17,3)
Statine	2.036 (67,8)	2.013 (67,1)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	216 (7,2)	196 (6,5)
Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	55 (1,8)	51 (1,7)
Insulin und Analoga	337 (11,2)	353 (11,8)
Biguanide ^a	626 (20,8)	632 (21,1)
Sulfonylharnstoffe ^a	202 (6,7)	208 (6,9)
SGLT2-Inhibitoren	393 (13,1)	424 (14,1)
Kombinationen oraler Antidiabetika ^a	91 (3,0)	90 (3,0)
GLP-1-RA ^a	79 (2,6)	88 (2,9)
Begleitbehandlung in Behandlungsphase mit Studienmedikation, n (%)		
ACEi oder ARB	2.513 (83,7)	2.538 (84,7)
ARNI	367 (12,2)	402 (13,4)
Beta-Blocker	2.681 (89,3)	2.664 (88,9)
Schleifendiuretika	2.744 (91,4)	2.739 (91,4)
Thiaziddiuretika	551 (18,3)	543 (18,1)
Digoxin	374 (12,5)	377 (12,6)
Nitrate	487 (16,2)	477 (15,9)
Alpha-Blocker	930 (31,0)	967 (32,3)
Kalziumkanalblocker	1.200 (40,0)	1.294 (43,2)
Zentral wirkende Antihypertensiva	147 (4,9)	165 (5,5)
Acetylsalicylsäure und deren Salze	1.141 (38,0)	1.145 (38,2)
Antikoagulanzen ^a	1.758 (58,5)	1.739 (58,0)
Antiarrhythmika ^a	790 (26,3)	789 (26,3)
Statine	2.182 (72,7)	2.158 (72,0)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	304 (10,1)	278 (9,3)
Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	69 (2,3)	74 (2,5)
Insulin und Analoga	494 (16,5)	498 (16,6)

	Finerenon + SoC N=3.003	Placebo + SoC N=2.998
Biguanide ^a	736 (24,5)	740 (24,7)
Sulfonylharnstoffe ^a	257 (8,6)	252 (8,4)
SGLT2-Inhibitoren	881 (29,3)	971 (32,4)
Kombinationen oraler Antidiabetika ^a	129 (4,3)	128 (4,3)
GLP-1-RA ^a	146 (4,9)	162 (5,4)
Neu begonnene Begleitbehandlung, n (%)		
ACEi oder ARB	995 (33,1)	1.022 (34,1)
ARNI	217 (7,2)	250 (8,3)
Beta-Blocker	999 (33,3)	1.014 (33,8)
Schleifendiuretika	1.441 (48,0)	1.441 (48,1)
Thiaziddiuretika	208 (6,9)	213 (7,1)
Digoxin	199 (6,6)	189 (6,3)
Nitrate	266 (8,9)	282 (9,4)
Alpha-Blocker	400 (13,3)	456 (15,2)
Kalziumkanalblocker	523 (17,4)	591 (19,7)
Zentral wirkende Antihypertensiva	67 (2,2)	70 (2,3)
Acetylsalicylsäure und deren Salze	276 (9,2)	265 (8,8)
Antikoagulanzen ^a	720 (24,0)	704 (23,5)
Antiarrhythmika ^a	450 (15,0)	427 (14,2)
Statine	530 (17,6)	519 (17,3)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	122 (4,1)	117 (3,9)
Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	18 (0,6)	34 (1,1)
Insulin und Analoga	305 (10,2)	289 (9,6)
Biguanide ^a	226 (7,5)	235 (7,8)
Sulfonylharnstoffe ^a	88 (2,9)	79 (2,6)
SGLT2-Inhibitoren	596 (19,8)	656 (21,9)
Kombinationen oraler Antidiabetika ^a	56 (1,9)	53 (1,8)
GLP-1-RA ^a	92 (3,1)	112 (3,7)
a: Für das vorliegende Nutzendossier post-hoc gebildete Wirkstoffgruppen von Interesse, definiert anhand ATC-Codes. Antikoagulanzen: B01AA, B01AE, B01AF; Antiarrhythmika: C01AA, C01BC, C01BD; Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen: C10AX; Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen: C10BA; Biguanide: A10BA; Sulfonylharnstoffe: A10BB; Kombinationen oraler Antidiabetika: A10BD; GLP-1-RA: A10BJ. Alle weiteren Wirkstoffgruppen wurden wie in der Studie FINEARTS-HF präspezifiziert definiert (MRA, die gemäß Protokoll als Begleitbehandlung nicht erlaubt		

Finerenon + SoC N=3.003	Placebo + SoC N=2.998
waren, sowie weitere Wirkstoffgruppen, deren Betrachtung nicht von primärer Relevanz zur Beurteilung der Umsetzung der zVT eingestuft wurden, sind in Anhang 4-H dargestellt). Für jede Wirkstoffgruppe ist der Anteil an Patienten, die mit mindestens einem Vertreter der Wirkstoffgruppe behandelt wurden, aufgeführt. Manche Arzneimittel können in mehrere Kategorien eingruppiert werden, sodass ggf. für einen Patienten dasselbe Arzneimittel in mehreren Kategorien gezählt wird. In die Auswertung der neu begonnenen Begleitbehandlungen gehen auch Therapieumstellungen mit ein. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Behandlung der HF und LVEF $\geq 40\%$

Für die Behandlung der HF mit einer LVEF $\geq 40\%$ stehen nur wenige zugelassene medikamentöse Optionen mit nachgewiesenem prognoseverbesserndem Nutzen zu Verfügung. In der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz wird eine starke Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit HFpEF oder HFmrEF und Flüssigkeitsretention ausgesprochen: Diese Patienten sollen mit einem Diuretikum behandelt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Entsprechend den Einschlusskriterien der Studie FINEARTS-HF mussten alle Patienten mindestens 30 Tage vor Randomisierung ein Diuretikum erhalten haben (Bayer AG, 2024b), im Studienverlauf erhielten über 90% der Patienten Schleifendiuretika und rund 18% Thiaziddiuretika. Hinsichtlich einer antidiuretischen Therapie wurden die Patienten in der Studie FINEARTS-HF folglich leitliniengerecht behandelt.

Als spezifische Therapieoptionen zur Behandlung der HFpEF und HFmrEF sind die SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin und Dapagliflozin seit 2022 bzw. 2023 zugelassen (AstraZeneca GmbH, 2024; Boehringer Ingelheim International GmbH, 2025). Die Anwendung eines SGLT2-Inhibitors wird in der im Dezember 2023 überarbeiteten NVL Chronische Herzinsuffizienz bei Patienten mit HFpEF oder HFmrEF mit Empfehlungsgrad B empfohlen („sollte“-Empfehlung) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Zuvor bestand keine Empfehlung für den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bei diesen Patienten. Im Verlauf der Studie FINEARTS-HF kam es somit zu einer Anpassung der Therapieleitlinien hinsichtlich des Einsatzes von SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$. Bereits vor Anpassung der Leitlinienempfehlungen und Zulassung der SGLT2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die teilnehmenden Prüfarzte der Studie FINEARTS-HF angesichts neuer Evidenz gezielt auf den möglichen Einsatz von SGLT2-Inhibitoren in der Studie hingewiesen (FINEARTS-HF Steering Committee, 2021; FINEARTS-HF Steering Committee, 2022; Solomon et al., 2024b). Zu Baseline wurden 13,1% der Patienten im Interventionsarm und 14,1% der Patienten im Kontrollarm mit SGLT2-Inhibitoren behandelt, der Anteil an Patienten mit SGLT2-Inhibitoren nahm im Studienverlauf zu. Der Anteil an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt in der Behandlungsphase in Kombination mit Finerenon oder Placebo mit SGLT2-Inhibitoren behandelt wurden, belief sich auf 29,3% im Interventionsarm und 32,4% im Kontrollarm. Bei Patienten aus der gepoolten Region Westeuropa, Ozeanien und andere, welche auch Patienten aus Deutschland erfasst, lag dieser Anteil bei 44,6% im Interventionsarm und bei 50% im Kontrollarm; d. h. die Hälfte der Patienten dieser

Subpopulation, die mit Placebo + SoC behandelt wurden, erhielten SGLT2-Inhibitoren im Studienverlauf (siehe Anhang 4-H). Dieser Anstieg spiegelt die Umsetzung der aktualisierten Leitlinienempfehlung wider.

Bei Patienten mit HFmrEF kann gemäß der NVL Chronische Herzinsuffizienz eine Therapie in Anlehnung an die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung der HFpEF erwogen werden. Diesbezüglich wird in der NVL eine offene Empfehlung (Empfehlungsgrad 0) für den Einsatz von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Inhibitoren (d. h. ACEi oder ARB), Betablockern und MRA bei Patienten mit HFmrEF ausgesprochen. Aufgrund dieser offenen Empfehlung kann eine entsprechende medikamentöse Therapie erwogen werden, es kann aber auch darauf verzichtet werden. Zu Baseline erhielten knapp 80% der Patienten in der Studie FINEARTS-HF ACEi oder ARB, rund 85% erhielten Betablocker und rund 87% Schleifendiuretika. Diese Anteile stiegen während der Behandlungsphase im Studienverlauf an. So initiierten jeweils über ein Drittel der Patienten eine Behandlung mit einem ACEi bzw. ARB oder Betablocker; bei den Schleifendiuretika lag der Anteil der Patienten mit neu begonnener Behandlung bei fast der Hälfte (siehe Tabelle 4-19). Laut Prüfplan waren Patienten mit MRA von der Studie FINEARTS-HF ausgeschlossen; eine Behandlung mit einem MRA über mehr als zwei Wochen während der Studie hatte einen Studienabbruch zufolge. Vor diesem Hintergrund sind die Anteile an Patienten mit MRA nicht interpretierbar und lediglich ergänzend in Anhang 4-H dargestellt. Vor dem Hintergrund, dass der Großteil der Patienten mit RAAS-Inhibitoren und Betablockern behandelt wurde, ist insgesamt von einer leitlinienkonformen Behandlung von Patienten mit HFmrEF auszugehen.

Behandlung der häufigen Komorbiditäten

Die Behandlung von Komorbiditäten steht bei der medikamentösen Therapie der HFpEF im Vordergrund. Aufgrund der prognostischen Bedeutung der verschiedenen Begleiterkrankungen wird für deren leitliniengerechte Behandlung bei Patienten mit HFpEF in der NVL Chronische Herzinsuffizienz eine Empfehlung mit starkem Empfehlungsgrad (A) ausgesprochen. Für Patienten mit HFmrEF ist keine entsprechende Empfehlung in der NVL Chronische Herzinsuffizienz enthalten. Bezüglich der Behandlung von Komorbiditäten wird jedoch generell für alle Patienten mit chronischer HF eine starke Empfehlung dafür ausgesprochen, gemeinsam mit dem Patienten festzulegen, welche Erkrankungen bzw. Symptome vordringlich behandelt werden sollen und auf welche diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen verzichtet werden kann. Daraus ergibt sich die vorrangige Verpflichtung für die Behandelnden, bezüglich der Behandlung von Komorbiditäten die individuellen Therapieziele und Prioritäten der Patienten zu klären (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Häufige Begleiterkrankungen bei Patienten mit chronischer HF sind arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, KHK, Diabetes mellitus, CKD und Dyslipoproteinämien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Die Prüfarzte der Studie FINEARTS-HF waren angehalten, relevante Laborparameter regelmäßig zu überprüfen und die Begleitbehandlung im Studienverlauf bei Bedarf anzupassen.

Die Therapie der arteriellen **Hypertonie** stellt gemäß der NVL Chronische Herzinsuffizienz den wichtigsten therapeutischen Ansatz bei der Behandlung von Komorbiditäten dar

(Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Eine Hypertonie in der medizinischen Vorgeschichte lag in der Studie FINEARTS-HF bei 89% der Patienten in der Interventionsgruppe und 90% der Patienten in der Kontrollgruppe vor (siehe Tabelle 4-13). Ein Großteil dieser Patienten erhielt zu Baseline ACEi oder ARB (jeweils 82% in der Interventions- und Kontrollgruppe) und/oder Betablocker (85% in der Interventionsgruppe, 86% in der Kontrollgruppe). Kalziumkanalblocker wurden zu Baseline ebenfalls häufig verordnet (36% in der Interventionsgruppe, 37% in der Kontrollgruppe). Gemäß der NVL Hypertonie werden bei Patienten mit HF bevorzugt Betablocker sowie RAAS-Inhibitoren aus den Substanzklassen der ACEi und/oder der ARB empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023c). Als Reservemedikation kommen Kalziumkanalblocker in Betracht (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Die Patienten wurden somit bereits zu Studienbeginn leitliniengerecht behandelt. Die Anteile an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt in Kombination mit Finerenon oder Placebo mit einer antihypertensiven Therapie behandelt wurden, waren höher als die Anteile zu Baseline. Dementsprechend wurde die Therapie während des Studienverlaufs patientenindividuell optimiert. Die vollständige Auflistung der Begleitmedikation für Patienten mit Bluthochdruck in der medizinischen Vorgeschichte ist in Anhang 4-H dargestellt. Die adäquate antihypertensive Therapie der Patienten mit Bluthochdruck in der medizinischen Vorgeschichte spiegelt sich auch in den Verlaufskurven des SBP und diastolischen Blutdrucks (DBP) wider. Gemäß der NVL Hypertonie werden je nach Begleitfaktoren individualisierte Therapieziele innerhalb eines Blutdruck-Zielkorridors von 120/70-160/90 mmHg angestrebt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023c). Diese Therapieziele werden in der Studie FINEARTS-HF erreicht. Für Patienten mit Hypertonie in der medizinischen Vorgeschichte lag der mittlere SBP zu Studienbeginn bei 131 mmHg im Interventionsarm und bei 130 mmHg im Kontrollarm, der mittlere DBP lag zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei 76 mmHg. Bei Patienten mit Hypertonie in der medizinischen Vorgeschichte lagen die Blutdruckwerte somit bereits zu Studienbeginn innerhalb des Zielkorridors. Die Blutdruckwerte konnten im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen stabil gehalten werden (siehe Anhang 4-H).

Medikamentöse Therapieoptionen zur Behandlung von **Vorhofflimmern** umfassen Therapien zur Frequenzkontrolle (z. B. Betablocker, Digitalisglykoside) oder zur Rhythmuskontrolle (Antiarrhythmika) (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2025). Der Einsatz von Antiarrhythmika ist aufgrund negativ inotroper bzw. proarrhythmischer Effekte bei Patienten mit HF jedoch kritisch abzuwägen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Zur Schlaganfallprophylaxe werden bei Patienten mit Vorhofflimmern Antikoagulanzen eingesetzt (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2025). In der Studie FINEARTS-HF erhielt ein Großteil der Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern in der medizinischen Vorgeschichte zu Baseline Antikoagulanzen (jeweils 89% in der Interventions- und Kontrollgruppe). Antiarrhythmika wurden bei mehr als einem Viertel der Patienten zu Baseline verordnet (28% in der Interventionsgruppe, 29% in der Kontrollgruppe). Insgesamt wurden die Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern in der medizinischen Vorgeschichte folglich leitliniengerecht behandelt. Der Anteil an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt in Kombination mit Finerenon oder Placebo ein Antiarrhythmikum erhielten, lag in beiden Studienarmen bei 40%. Somit wurde die Therapie im Studienverlauf diesbezüglich optimiert. Die vollständige

Auflistung der Begleitmedikation für Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern in der medizinischen Vorgeschichte ist in Anhang 4-H dargestellt.

Bei Patienten mit chronischer **KHK** soll entsprechend den Empfehlungen der NVL zur Behandlung der chronischen KHK eine medikamentöse Therapie zur Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen, sofern nicht eine Indikation zur oralen Antikoagulation vorliegt, z. B. aufgrund von Vorhofflimmern. Nur bei Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation, bei denen innerhalb der letzten 12 Monate eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde, soll die orale Antikoagulation mit einer Thrombozytenaggregationshemmung kombiniert werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2024). Zur Lipidsenkung wird bei Patienten mit chronischer KHK eine dauerhafte Statintherapie unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte empfohlen. In der Studie FINEARTS-HF erhielt rund die Hälfte der Patienten mit KHK in der medizinischen Vorgeschichte zu Baseline Acetylsalicylsäure (48% in der Interventionsgruppe, 49% in der Kontrollgruppe). Insgesamt war bei rund 45% Patienten in der Studie FINEARTS-HF in der medizinischen Vorgeschichte sowohl eine KHK als auch Vorhofflimmern/Vorhofflattern dokumentiert. Somit ist davon auszugehen, dass Patienten mit KHK und Vorhofflimmern über eine orale Antikoagulation leitliniengerecht versorgt sind. Statine wurden bei einem Großteil der Patienten zu Baseline verordnet (jeweils 82% in der Interventions- und Kontrollgruppe). Insgesamt wurden die Patienten mit KHK in der medizinischen Vorgeschichte folglich leitliniengerecht behandelt. Die Anteile an Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt in Kombination mit Finerenon oder Placebo Acetylsalicylsäure oder Statine erhielten, lagen in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe etwas höher als zur Baseline. Somit wurde die Therapie im Studienverlauf diesbezüglich optimiert. Die vollständige Auflistung der Begleitmedikation für Patienten mit KHK in der medizinischen Vorgeschichte ist in Anhang 4-H dargestellt.

Diabetes mellitus gilt als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für den Verlauf einer chronischen HF und als Risikofaktor für die Entstehung der Erkrankung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Dementsprechend sollte Patienten mit T2DM nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie eine adäquate glukosesenkende Therapie unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele angeboten werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023a). Die Therapieempfehlungen zur medikamentösen Behandlung des T2DM haben sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Mittlerweile wird bei Patienten mit T2DM und einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung wie der HF nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie initial eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023a). Abhängig von persönlichen Faktoren wird ein individualisierter HbA1c-Wert innerhalb eines Zielkorridors von 6,5-8,5% angestrebt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023a). Dieses Therapieziel wird in der Studie FINEARTS-HF erreicht. Es zeigte sich, dass der mittlere HbA1c-Wert bei Patienten mit T2DM bereits zu Studienbeginn innerhalb dieses Korridors lag (mittlerer HbA1c-Wert im Interventionsarm: 7,25%; mittlerer HbA1c-Wert im Kontrollarm: 7,18%) und im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen stabil gehalten werden konnte (siehe Anhang 4-

H). In der Studie FINEARTS-HF waren Patienten mit T2DM in der medizinischen Vorgeschichte hinsichtlich der antidiabetischen Therapie somit adäquat behandelt. Rund die Hälfte der Patienten mit T2DM in der medizinischen Vorgeschichte zu Baseline war mit Biguaniden wie Metformin behandelt (jeweils 51% in der Interventions- und Kontrollgruppe). Ein Viertel der Patienten erhielt SGLT2-Inhibitoren, etwas über ein Viertel Insuline und Analoga (27% im Interventionsarm, 28% im Kontrollarm). Eine Fixkombination oraler Antidiabetika erhielten 8% der Patienten im Interventionsarm und 7% der Patienten im Kontrollarm. GLP-1-RA wurden bei 6% der Patienten im Interventionsarm und 7% der Patienten im Kontrollarm eingesetzt. Die Therapie wurde im Studienverlauf zudem intensiviert; so erhielten in der Behandlungsphase mit Finerenon oder Placebo 46% der Patienten im Interventionsarm und 45% der Patienten im Kontrollarm einen SGLT2-Inhibitor. Auch die Anteile an Patienten, die Biguanide, Fixkombinationen oraler Antidiabetika, Insulin und Analoga oder GLP-1-RA erhielten, stiegen in der Behandlungsphase an. Die vollständige Auflistung der Begleitmedikation für Patienten mit T2DM in der medizinischen Vorgeschichte ist in Anhang 4-H dargestellt. Insgesamt wurden die Patienten in der Studie FINEARTS-HF im Hinblick auf die antidiabetische Therapie und die angestrebten HbA1c-Zielwerte somit leitliniengerecht behandelt. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023a)

CKD und HF treten aufgrund der bestehenden pathophysiologischen Herz-Nieren-Verbindung häufig zusammen auf. Im Rahmen eines umfassenden Behandlungsansatzes werden in der Leitlinie der KDIGO zur Behandlung von Patienten mit CKD unter anderem SGLT2-Inhibitoren, RAAS-Inhibitoren und Statine sowie der Einsatz von nsMRA bei Patienten mit T2DM und CKD empfohlen (KDIGO, 2024). Auch in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM) aus dem Jahr 2024 wird eine Empfehlung für SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit Albuminurie ($\text{UACR} \geq 300 \text{ mg/g}$) oder eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ausgesprochen (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) & Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), 2024). Zur Behandlung der CKD sind SGLT2-Inhibitoren allerdings erst seit 2021 (Dapagliflozin) bzw. 2023 (Empagliflozin) zugelassen. In der Studie FINEARTS-HF wurden SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit CKD in der medizinischen Vorgeschichte zu Baseline bei 15% im Interventionsarm und bei 16% im Kontrollarm eingesetzt. Diese Anteile stiegen in der Behandlungsphase auf 36% bzw. 37% an, was die zunehmende Verordnung nach erfolgter Zulassung bei CKD und Veröffentlichung entsprechender Leitlinienempfehlungen widerspiegelt. Mit RAAS-Inhibitoren bzw. Statinen wurden in der Behandlungsphase der Studie FINEARTS-HF jeweils rund 80% der Patienten mit CKD in der medizinischen Vorgeschichte behandelt; hierbei war jeweils ein Anstieg im Vergleich zu Baseline zu verzeichnen. Somit wurde die Therapie im Studienverlauf diesbezüglich ebenfalls optimiert. Insgesamt wurden die Patienten mit CKD in der medizinischen Vorgeschichte folglich leitliniengerecht behandelt. Die vollständige Auflistung der Begleitmedikation für Patienten mit CKD in der medizinischen Vorgeschichte ist in Anhang 4-H dargestellt.

Die Behandlung von **Dyslipoproteinämien** hat einen hohen Stellenwert in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Grundlage der Indikationsstellung zu einer lipidsenkenden

Therapie ist die Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos. Statine gelten als Mittel der Wahl zur Senkung des Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterins. Als Zweitlinientherapie bzw. als Reserveoptionen kommen weitere medikamentöse Therapien wie Ezetimib, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9)-Inhibitoren, Gallensäurebinder, Bempedoinsäure oder Fibrate in Betracht (Mach et al., 2020; Weingärtner et al., 2020; Mach et al., 2025). In der Studie FINEARTS-HF erhielten sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe fast 90% der Patienten mit Hyperlipidämie in der medizinischen Vorgeschichte während der Behandlungsphase der Studie ein Statin; gegenüber Baseline war hierbei ein leichter Anstieg zu beobachten. Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, wurden zu Baseline bei 14% der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 11% der Patienten in der Kontrollgruppe eingesetzt; auch hier stiegen die Anteile während der Behandlungsphase der Studie an. Somit wurde die lipidsenkende Therapie im Studienverlauf optimiert. Insgesamt wurden die Patienten mit Hyperlipidämie in der medizinischen Vorgeschichte folglich leitliniengerecht behandelt. Die vollständige Auflistung der Begleitmedikation für Patienten mit Hyperlipidämie in der medizinischen Vorgeschichte ist in Anhang 4-H dargestellt.

Fazit

Die Behandlung der Patienten in der Studie FINEARTS-HF erfolgte patientenindividuell und optimiert nach den jeweils geltenden Therapieleitlinien zur HF und der Begleiterkrankungen. Erkenntnisse aus neuer Evidenz wurden im Studienverlauf proaktiv und lokalen Leitlinienanpassungen zuvorkommend an die Prüfarzte vermittelt (FINEARTS-HF Steering Committee, 2021; FINEARTS-HF Steering Committee, 2022). Die eingesetzten Therapien zur Behandlung der Grunderkrankung und häufig auftretender Komorbiditäten entsprechen dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Von einer Umsetzung der zVT in der Studie FINEARTS-HF ist somit auszugehen.

FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war eine patientenindividuell angepasste SoC der Grunderkrankung CKD in Verbindung mit T2DM wie auch der Komorbiditäten, unter anderem HF und LVEF $\geq 40\%$, jeweils in beiden Studienarmen vorgesehen. Tabelle 4-20 zeigt eine Übersicht der in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD gegebenen Begleitbehandlungen; eine Aufschlüsselung nach medizinischer Vorgeschichte ist in Anhang 4-H zu finden.

Tabelle 4-20: Begleitbehandlungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=195	Placebo + SoC N=241	Finerenon + SoC N=290	Placebo + SoC N=281
Begleitbehandlung zu Baseline, n (%)				
ACEi oder ARB	195 (100,0)	241 (100,0)	289 (99,7)	281 (100,0)
ARNI	0	0	0	0

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=195	Placebo + SoC N=241	Finerenon + SoC N=290	Placebo + SoC N=281
Beta-Blocker	142 (72,8)	188 (78,0)	204 (70,3)	202 (71,9)
Schleifendiuretika	114 (58,5)	129 (53,5)	111 (38,3)	109 (38,8)
Thiaziddiuretika	17 (8,7)	26 (10,8)	41 (14,1)	49 (17,4)
Alpha-Blocker	51 (26,2)	63 (26,1)	48 (16,6)	42 (14,9)
Kalziumkanalblocker	114 (58,5)	138 (57,3)	136 (46,9)	128 (45,6)
Zentral wirkende Antihypertensiva	19 (9,7)	33 (13,7)	30 (10,3)	23 (8,2)
Acetylsalicylsäure und deren Salze	111 (56,9)	135 (56,0)	173 (59,7)	170 (60,5)
Antikoagulanzen ^a	38 (19,5)	42 (17,4)	42 (14,5)	51 (18,1)
Antiarrhythmika ^a	13 (6,7)	19 (7,9)	24 (8,3)	27 (9,6)
Statine	152 (77,9)	197 (81,7)	200 (69,0)	214 (76,2)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	18 (9,2)	16 (6,6)	20 (6,9)	15 (5,3)
Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	1 (0,5)	0	0	0
Insulin und Analoga	135 (69,2)	176 (73,0)	185 (63,8)	178 (63,3)
Biguanide ^a	71 (36,4)	83 (34,4)	169 (58,3)	162 (57,7)
Sulfonylharnstoffe ^a	47 (24,1)	52 (21,6)	81 (27,9)	75 (26,7)
SGLT2-Inhibitoren	7 (3,6)	7 (2,9)	18 (6,2)	14 (5,0)
Kombinationen oraler Antidiabetika ^a	4 (2,1)	4 (1,7)	7 (2,4)	2 (0,7)
GLP-1-RA ^a	9 (4,6)	7 (2,9)	17 (5,9)	7 (2,5)
Begleitbehandlung in Behandlungsphase mit Studienmedikation, n (%)				
ACEi oder ARB	195 (100,0)	241 (100,0)	289 (99,7)	281 (100,0)
ARNI	1 (0,5)	4 (1,7)	1 (0,3)	1 (0,4)
Beta-Blocker	150 (76,9)	207 (85,9)	227 (78,3)	221 (78,6)
Schleifendiuretika	132 (67,7)	163 (67,6)	150 (51,7)	157 (55,9)
Thiaziddiuretika	26 (13,3)	44 (18,3)	59 (20,3)	70 (24,9)
Alpha-Blocker	80 (41,0)	110 (45,6)	103 (35,5)	102 (36,3)
Kalziumkanalblocker	132 (67,7)	172 (71,4)	161 (55,5)	162 (57,7)
Zentral wirkende Antihypertensiva	30 (15,4)	63 (26,1)	41 (14,1)	40 (14,2)
Acetylsalicylsäure und deren Salze	127 (65,1)	154 (63,9)	203 (70,0)	194 (69,0)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=195	Placebo + SoC N=241	Finerenon + SoC N=290	Placebo + SoC N=281
Antikoagulanzen ^a	47 (24,1)	69 (28,6)	65 (22,4)	72 (25,6)
Antiarrhythmika ^a	23 (11,8)	35 (14,5)	41 (14,1)	46 (16,4)
Statine	159 (81,5)	210 (87,1)	220 (75,9)	232 (82,6)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	28 (14,4)	23 (9,5)	33 (11,4)	24 (8,5)
Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	2 (1,0)	0	0	1 (0,4)
Insulin und Analoga	151 (77,4)	193 (80,1)	200 (69,0)	200 (71,2)
Biguanide ^a	76 (39,0)	91 (37,8)	179 (61,7)	176 (62,6)
Sulfonylharnstoffe ^a	54 (27,7)	58 (24,1)	95 (32,8)	85 (30,2)
SGLT2-Inhibitoren	15 (7,7)	17 (7,1)	40 (13,8)	40 (14,2)
Kombinationen oraler Antidiabetika ^a	4 (2,1)	5 (2,1)	8 (2,8)	3 (1,1)
GLP-1-RA ^a	17 (8,7)	20 (8,3)	36 (12,4)	25 (8,9)
Neu begonnene Begleitbehandlung, n (%)				
ACEi oder ARB	70 (35,9)	103 (42,7)	103 (35,5)	121 (43,1)
ARNI	1 (0,5)	4 (1,7)	1 (0,3)	1 (0,4)
Beta-Blocker	62 (31,8)	99 (41,1)	92 (31,7)	105 (37,4)
Schleifendiuretika	85 (43,6)	116 (48,1)	91 (31,4)	112 (39,9)
Thiaziddiuretika	12 (6,2)	23 (9,5)	22 (7,6)	30 (10,7)
Alpha-Blocker	53 (27,2)	80 (33,2)	68 (23,4)	76 (27,0)
Kalziumkanalblocker	60 (30,8)	102 (42,3)	75 (25,9)	80 (28,5)
Zentral wirkende Antihypertensiva	21 (10,8)	35 (14,5)	16 (5,5)	21 (7,5)
Acetylsalicylsäure und deren Salze	40 (20,5)	57 (23,7)	62 (21,4)	50 (17,8)
Antikoagulanzen ^a	24 (12,3)	41 (17,0)	41 (14,1)	47 (16,7)
Antiarrhythmika ^a	14 (7,2)	23 (9,5)	24 (8,3)	28 (10,0)
Statine	53 (27,2)	74 (30,7)	79 (27,2)	86 (30,6)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	12 (6,2)	10 (4,1)	20 (6,9)	15 (5,3)
Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen ^a	1 (0,5)	0	0	1 (0,4)

	FIDELIO-DKD		FIGARO-DKD	
	Finerenon + SoC N=195	Placebo + SoC N=241	Finerenon + SoC N=290	Placebo + SoC N=281
Insulin und Analoga	93 (47,7)	117 (48,5)	110 (37,9)	123 (43,8)
Biguanide ^a	24 (12,3)	31 (12,9)	52 (17,9)	58 (20,6)
Sulfonylharnstoffe ^a	15 (7,7)	23 (9,5)	34 (11,7)	30 (10,7)
SGLT2-Inhibitoren	8 (4,1)	12 (5,0)	26 (9,0)	27 (9,6)
Kombinationen oraler Antidiabetika ^a	0 (0,0)	2 (0,8)	3 (1,0)	1 (0,4)
GLP-1-RA ^a	10 (5,1)	15 (6,2)	24 (8,3)	21 (7,5)
a: Für das vorliegende Nutzendossier post-hoc gebildete Wirkstoffgruppen von Interesse, definiert anhand ATC-Codes. Antikoagulanzen: B01AA, B01AE, B01AF; Antiarrhythmika: C01AA, C01BC, C01BD; Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen: C10AX; Kombinationen verschiedener Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen: C10BA; Biguanide: A10BA; Sulfonylharnstoffe: A10BB; Kombinationen oraler Antidiabetika: A10BD; GLP-1-RA: A10BJ. Alle weiteren Wirkstoffgruppen wurden, soweit möglich, wie in der Studie FINEARTS-HF präspezifiziert definiert, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu ermöglichen (weitere Wirkstoffgruppen, deren Betrachtung nicht von primärer Relevanz zur Beurteilung der Umsetzung der zVT eingestuft wurden, sind in Anhang 4-H dargestellt). Für jede Wirkstoffgruppe ist der Anteil an Patienten, die mit mindestens einem Vertreter der Wirkstoffgruppe behandelt wurden, aufgeführt. Manche Arzneimittel können in mehrere Kategorien eingruppiert werden, sodass ggf. für einen Patienten dasselbe Arzneimittel in mehreren Kategorien gezählt wird. In die Auswertung der neu begonnenen Begleitbehandlungen gehen auch Therapieumstellungen mit ein. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zielte die SoC auf die Behandlung der CKD in Verbindung mit T2DM sowie der Komorbiditäten und Folgeerkrankungen ab, darunter auch die HF mit LVEF $\geq 40\%$. Aufgrund der vorgesehenen patientenindividuell optimierten Begleittherapie hinsichtlich Komorbiditäten, einschließlich der HF mit LVEF $\geq 40\%$, wird die zVT auch in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD als umgesetzt eingestuft. Somit können diese Teilpopulationen im Rahmen einer Metaanalyse mit der Studie FINEARTS-HF zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT herangezogen werden.

SGLT2-Inhibitoren waren während der Laufzeit der Studien noch nicht für die Behandlung der HF mit LVEF $\geq 40\%$ zugelassen und nicht Bestandteil von Leitlinienempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren war hier aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankungen T2DM bzw. CKD möglich, wobei die Zulassung der SGLT2-Inhibitoren zur Anwendung bei CKD erst nach Ende der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfolgte. In den vorherigen Beschlüssen zum Anwendungsgebiet der CKD und T2DM wies der G-BA auf potenzielle Unsicherheiten in der Umsetzung der zVT (dort ebenfalls optimierte SoC für Grunderkrankung, Komorbiditäten und Folgeerkrankungen) in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD hin, zog aber schlussendlich beide Studien zur Ableitung des Zusatznutzens heran: „Die Behandlung der Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfolgte demnach optimiert und patientenindividuell. Die eingesetzten Therapien zur Behandlung der Grunderkrankung und häufig auftretender Komorbiditäten

entsprechen dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Von der hinreichenden Umsetzung der zVT, eine SoC zur Behandlung der CKD und des T2DM unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) bzw. Folgeerkrankungen in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD ist somit auszugehen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023d; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023f).

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 4-21: 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			
FINEARTS-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Patienten in allen drei Studien 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 für die Studie FINEARTS-HF stratifiziert nach Region und LVEF zu Baseline. Die Randomisierung erfolgte für die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD 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 Behandlungsphase der Studien verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen jeweils nicht vor. Es wurden für die Studie

FINEARTS-HF keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden nach EoS kritische GCP-Verstöße bei 34 Patienten in einem japanischen Studienzentrum festgestellt, unabhängig davon wurden bei zwei weiteren Patienten, die in die Studie FIDELIO-DKD eingeschlossen wurden, nachträglich GCP-Verstöße festgestellt. Diese Patienten machten nur einen sehr kleinen, vernachlässigbaren Anteil der Gesamtpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD aus und ihre Entfernung aus den Analysepopulationen hatte keine relevante Auswirkung auf die beobachteten Behandlungseffekte in den Studien (Bayer AG, 2023; Bayer AG, 2024a). Für das vorliegende Nutzendossier ist der Ausschluss dieser Patienten nicht von Konsequenz, da keiner der betroffenen Patienten in die relevante Teilpopulation der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ fällt. Somit wurden insgesamt auch für die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien FINEARTS-HF, 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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtmortalität	Kardiovaskulär bedingter Tod	Kardiovaskulär bedingte Morbidität ^a	Renal bedingte Morbidität ^b	Gesamthospitalisierung	Neu aufgetretener Diabetes mellitus ^c	EQ-5D VAS	PGI-S, PGI-C	KCCQ	Unerwünschte Ereignisse
FINEARTS-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^d	ja	ja
FIDELIO-DKD	ja	ja	ja ^a	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja
FIGARO-DKD	ja	ja	ja ^a	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

a: Die kardiovaskulär bedingte Morbidität wird anhand kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte und deren Einzelkomponenten (HF-bedingte Hospitalisierung, dringende HF-bedingte Visite, kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung, Myokardinfarkt und Schlaganfall), sowie anhand des erstmaligen Auftretens von Vorhofflimmern untersucht. Da der Endpunkt dringende HF-bedingte Visite in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht erhoben wurde, wird dieser Endpunkt und der kombinierte Endpunkt, der ihn als Komponente beinhaltet, nur für die Studie FINEARTS-HF dargestellt.

b: Die renal bedingte Morbidität wird anhand des kombinierten Nierenendpunkts und seiner Einzelkomponenten untersucht.

c: Der Endpunkt neu aufgetretener Diabetes mellitus wird ergänzend ohne Subgruppenanalysen dargestellt.

d: Die Fragebögen PGI-S und PGI-C wurden nur für eine Teilpopulation der Studie FINEARTS-HF erhoben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und

wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen

die Metaanalysen 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 (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der Endpunkt Gesamtmortalität ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem der Vitalstatus ermittelt werden konnte (inkl. EoS-Visite), zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
FIDELIO-DKD	Der Endpunkt Gesamtmortalität ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
FIGARO-DKD	Der Endpunkt Gesamtmortalität ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
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 4-24: 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	491/3.003 (16,4)	NE [NE; NE]	522/2.998 (17,4)	NE [NE; NE]	0,93 [0,83; 1,06] 0,2794
FIDELIO-DKD	30/195 (15,4)	NE [NE; NE]	41/241 (17,0)	NE [NE; NE]	0,87 [0,53; 1,44] 0,5933
FIGARO-DKD	41/290 (14,1)	NE [NE; NE]	45/281 (16,0)	NE [NE; NE]	1,00 [0,65; 1,55] 0,9873
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Insgesamt verstarben 16,4% der Patienten im Interventionsarm und 17,4% der Patienten im Kontrollarm in der Studie FINEARTS-HF. Die mediane Überlebensdauer wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen den Behandlungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,93 [0,83; 1,06]; p=0,2794). In den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden.

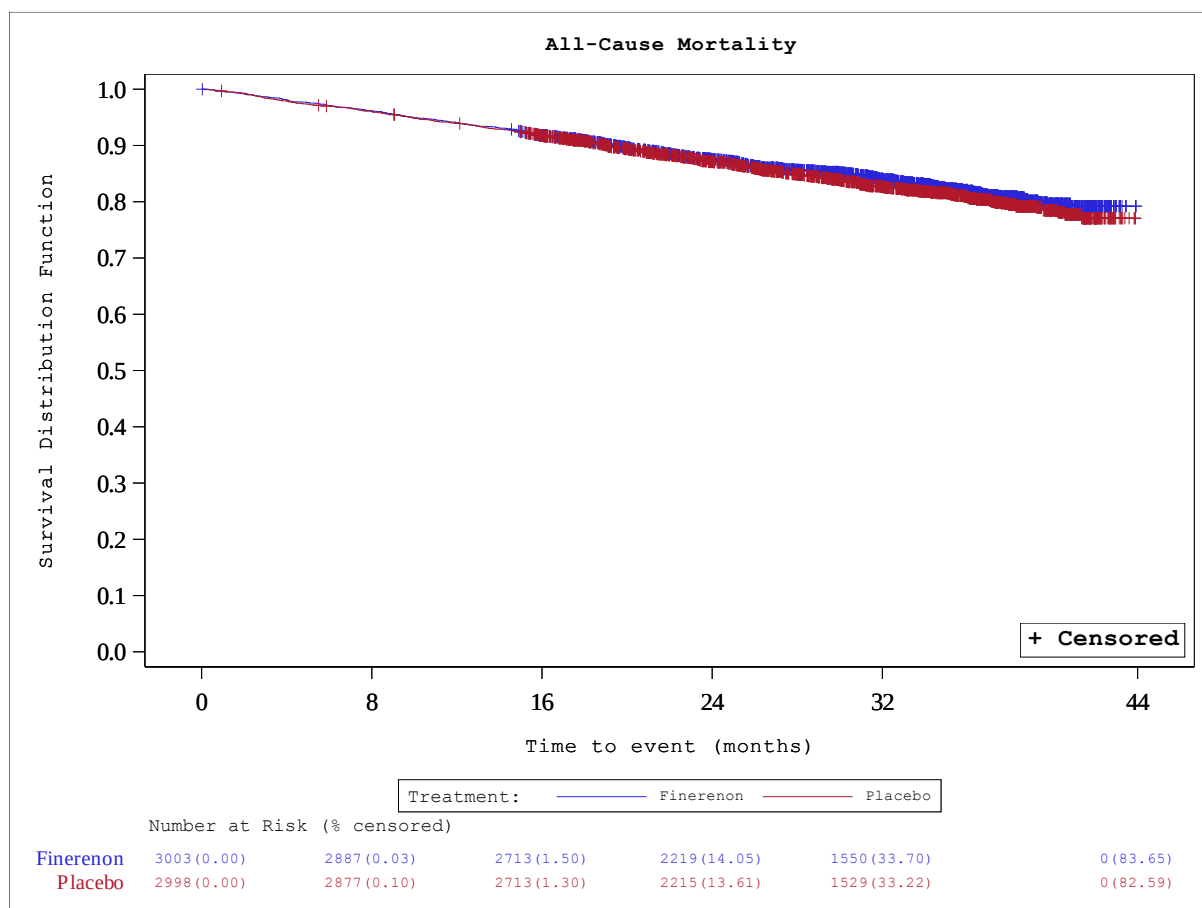


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

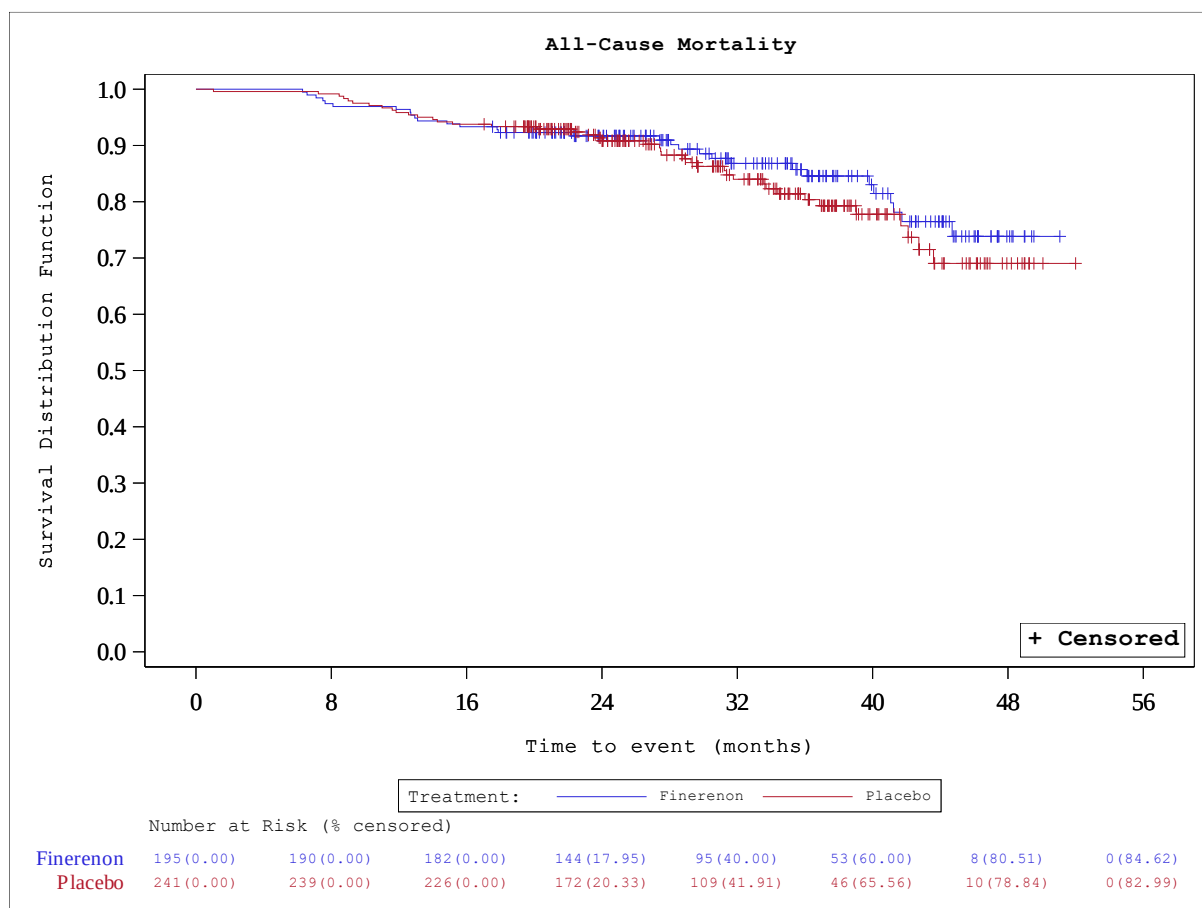


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

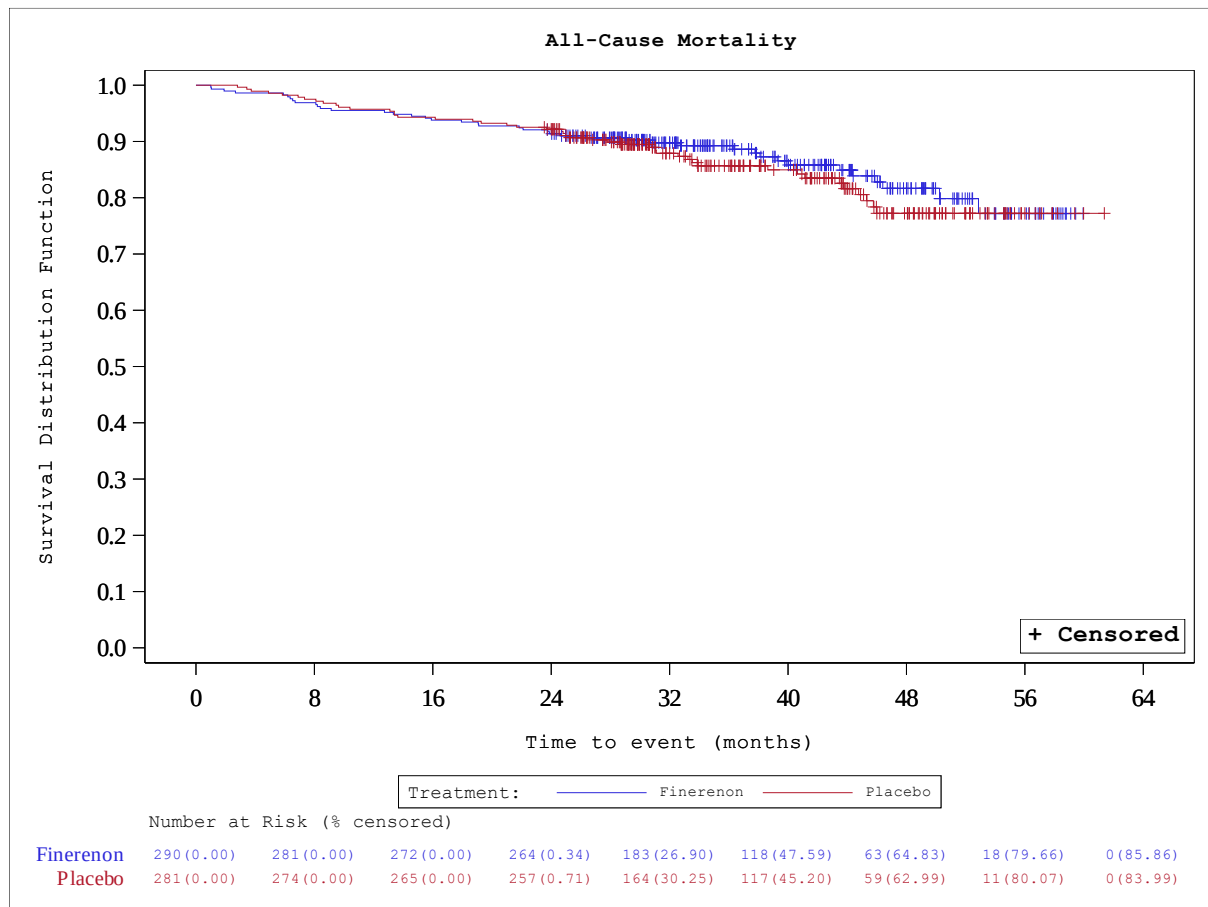


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

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

Gepoolte Analyse des Endpunkts Gesamtmortalität

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Endpunkt Gesamtmortalität ist in allen drei Studien identisch operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Somit sind die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für den Endpunkt Gesamtmortalität in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	562/3.488 (16,1)	NE [NE; NE]	608/3.520 (17,3)	NE [NE; NE]	0,93 [0,83; 1,04] 0,2146

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

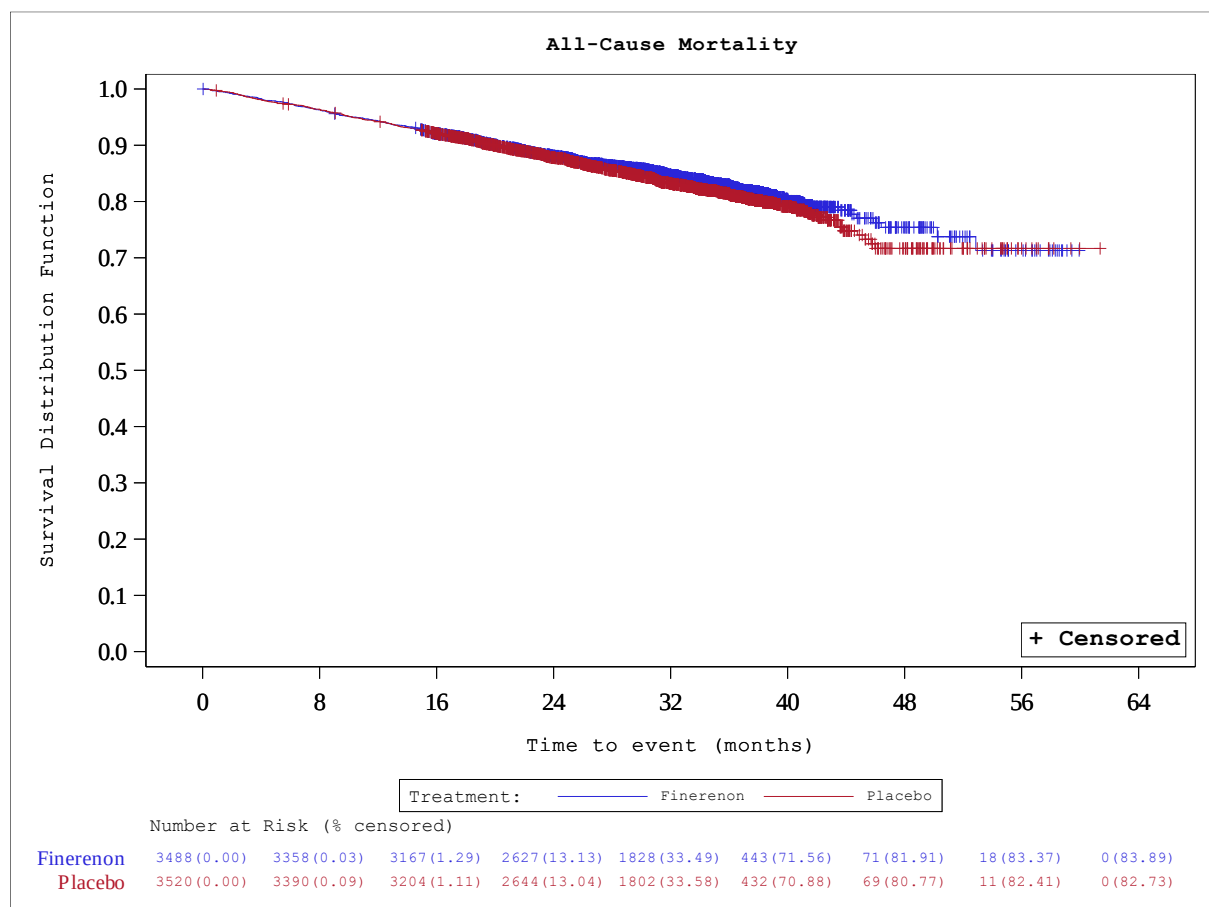


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

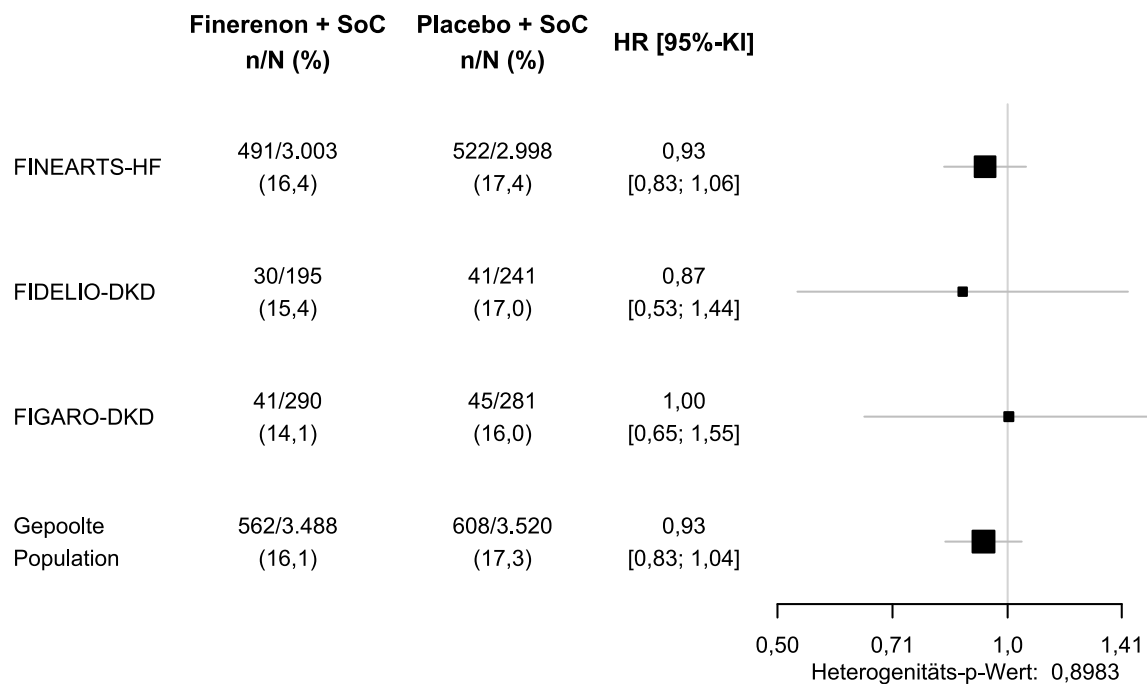


Abbildung 6: Metaanalyse für Gesamtmortalität aus RCT

Insgesamt verstarben 16,1% der Patienten im Interventionsarm und 17,3% der Patienten im Kontrollarm in der gepoolten Population. Auch in der Metaanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,93 [0,83; 1,04]; $p=0,2146$). Es konnte keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten nachgewiesen werden ($p=0,8983$).

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 Kardiovaskulär bedingter Tod – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von kardiovaskulär bedingter Tod

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär bedingten Tod. Patienten, die im Studienverlauf nicht verstarben, wurden zum letzten verfügbaren Zeitpunkt zensiert. Patienten, die eines nicht-kardiovaskulär bedingten Todes starben, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert. Der Endpunkt berücksichtigt Todesfälle folgender Ursachen: Tod infolge eines akuten Myokardinfarkts, plötzlicher Herztod, plötzlicher Tod, Tod aufgrund HF, Tod aufgrund eines Schlaganfalls, Tod aufgrund kardiovaskulär bedingter Eingriffe, Tod aufgrund kardiovaskulärer Blutungen und Tod aufgrund anderer kardiovaskulär bedingter Ursachen. Alle Ereignisse wurden durch ein CEC adjudiziert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
FIDELIO-DKD	Der Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär bedingten Tod. Der Endpunkt berücksichtigt Todesfälle folgender Ursachen: Tod infolge eines akuten Myokardinfarkts, plötzlicher Herztod, Tod aufgrund unbestimmter Ursache^a, Tod aufgrund HF, Tod aufgrund eines Schlaganfalls, Tod aufgrund kardiovaskulär bedingter Eingriffe und Tod aufgrund anderer kardiovaskulär bedingter Ursachen. Alle Ereignisse wurden durch ein CEC adjudiziert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
FIGARO-DKD	Der Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär bedingten Tod. Alle Ereignisse wurden durch ein CEC adjudiziert und analog zur Studie FIDELIO-DKD definiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
a: 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 wurden). Unter Berücksichtigung der Zielpopulation und der konkurrierenden Todesursachen wurde der Tod aufgrund unbestimmter Todesursache in der Regel als kardiovaskulär bedingter Tod klassifiziert. 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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär bedingter Tod 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-28 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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 kardiovaskulär bedingter Tod 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	242/3.003 (8,1)	NE [NE; NE]	260/2.998 (8,7)	NE [NE; NE]	0,93 [0,78; 1,11] 0,4120
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	NE [NE; NE]	14/241 (5,8)	NE [NE; NE]	0,86 [0,37; 2,04] 0,7396
FIGARO-DKD	20/290 (6,9)	NE [NE; NE]	25/281 (8,9)	NE [NE; NE]	0,91 [0,49; 1,67] 0,7487
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In der Studie FINEARTS-HF trat bei 8,1% der Patienten im Interventionsarm und bei 8,7% der Patienten im Kontrollarm ein kardiovaskulär bedingter Todesfall auf. In beiden Behandlungsarmen wurde die mediane Zeit bis zum kardiovaskulär bedingten Tod nicht erreicht. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,93 [0,78; 1,11]; p=0,4120). In den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden.

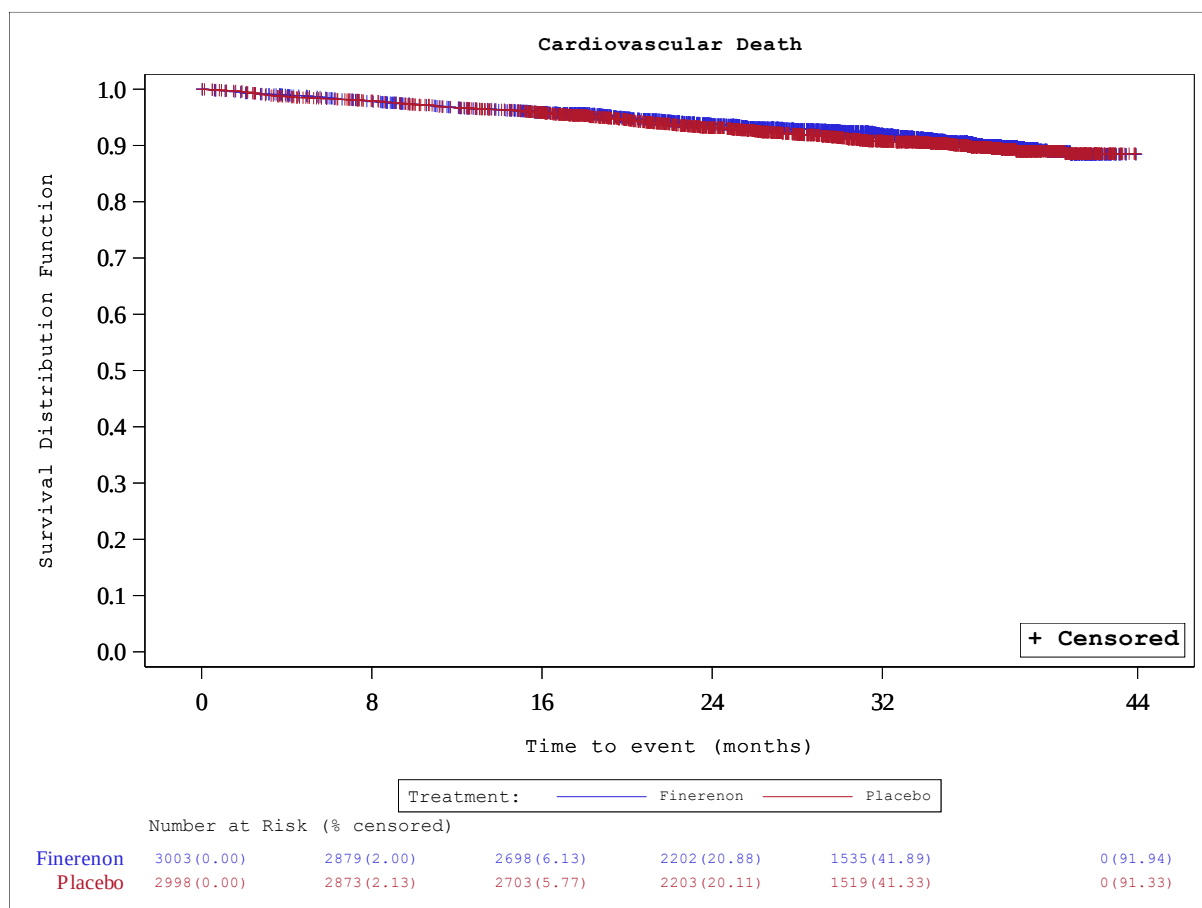


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

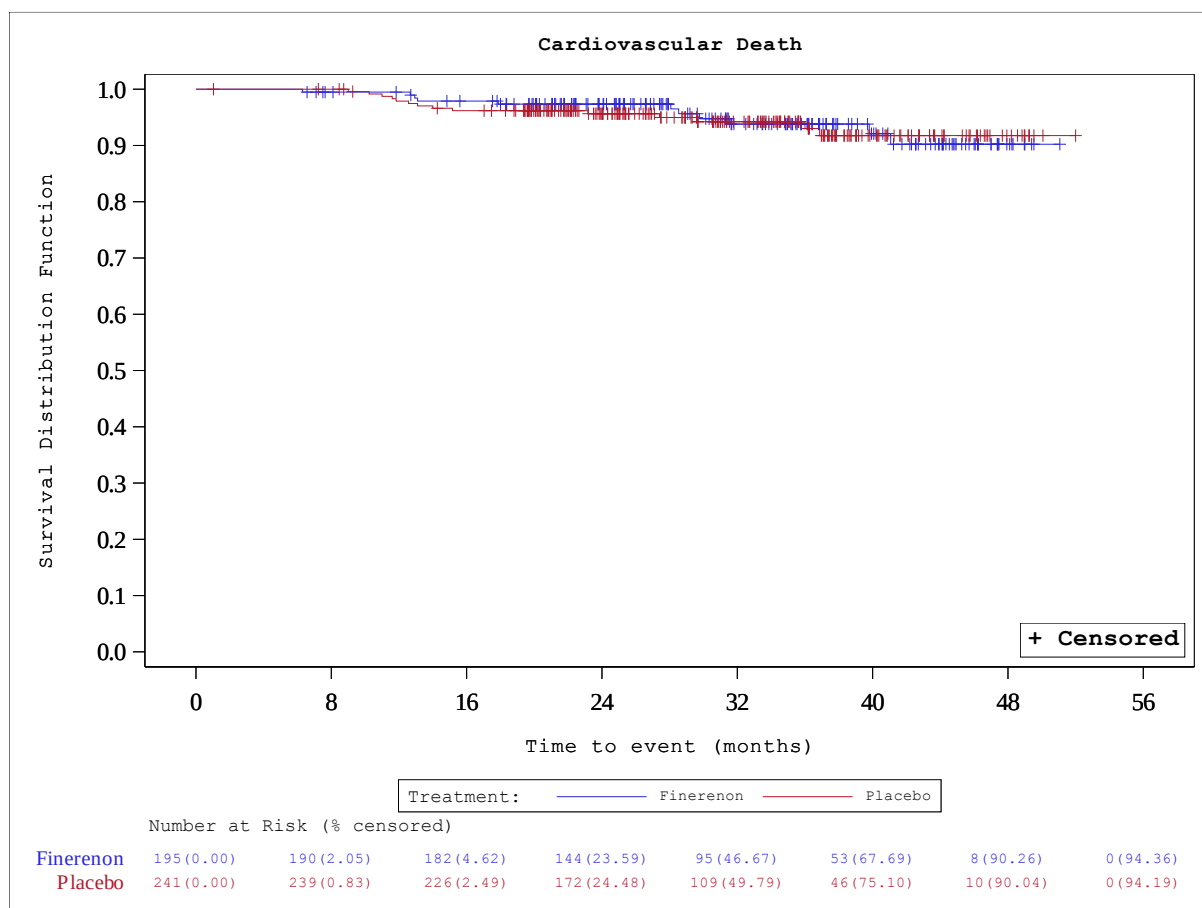


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

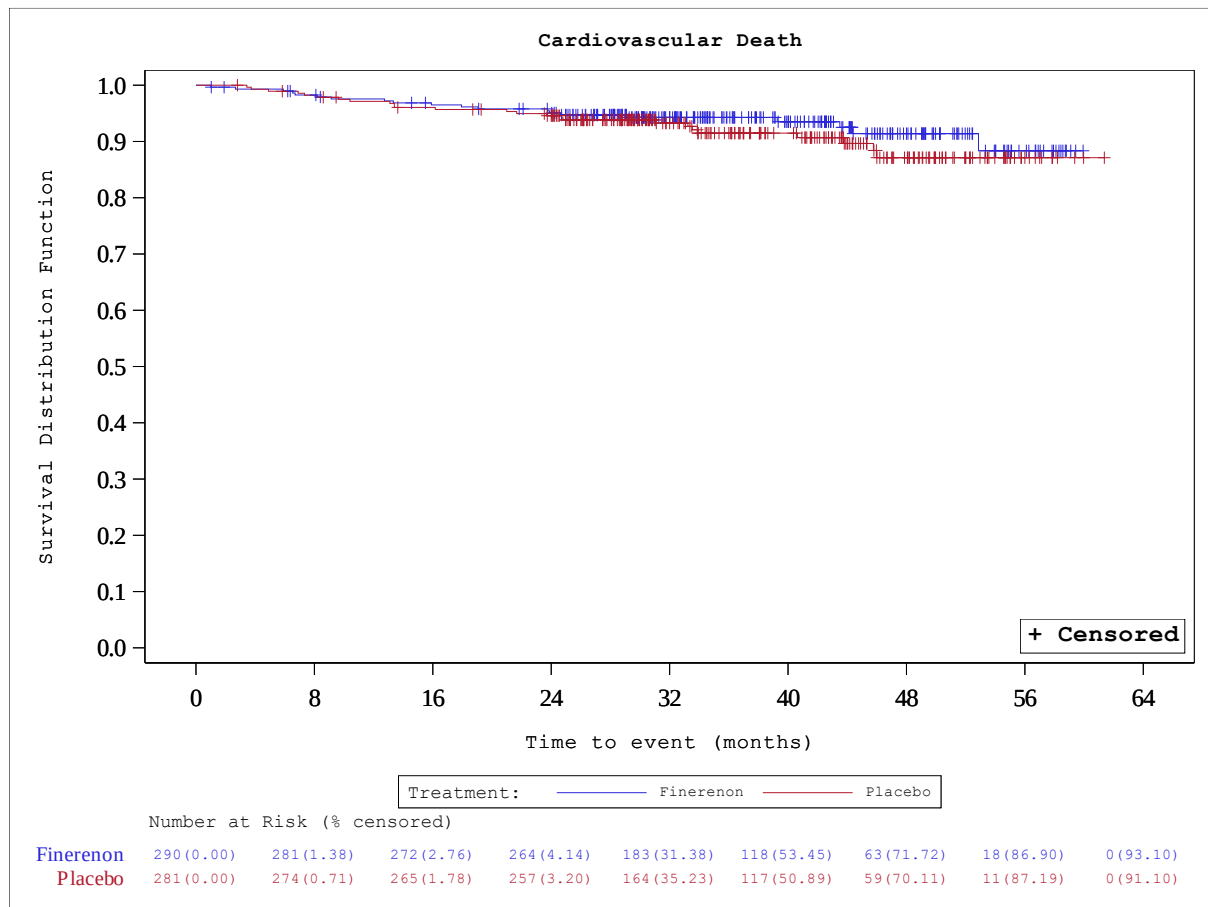


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

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

Gepoolte Analyse des Endpunkts kardiovaskulär bedingter Tod

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Ebenso ist die Definition eines kardiovaskulär bedingten Todesfalls zwischen den Studien hinreichend vergleichbar. Für das vorliegende Nutzendossier wurde der Endpunkt für alle Studien einheitlich als Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär bedingten Tod operationalisiert, um eine gepoolte Analyse zu ermöglichen (in den präspezifizierten Analysen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war ursprünglich

der Zeitpunkt des auslösenden Ereignisses, das zum kardiovaskulär bedingten Tod führte, ausschlaggebend, nicht der Zeitpunkt des Todes selbst). Somit sind die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für den Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	273/3.488 (7,8)	NE [NE; NE]	299/3.520 (8,5)	NE [NE; NE]	0,92 [0,78; 1,09] 0,3435
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

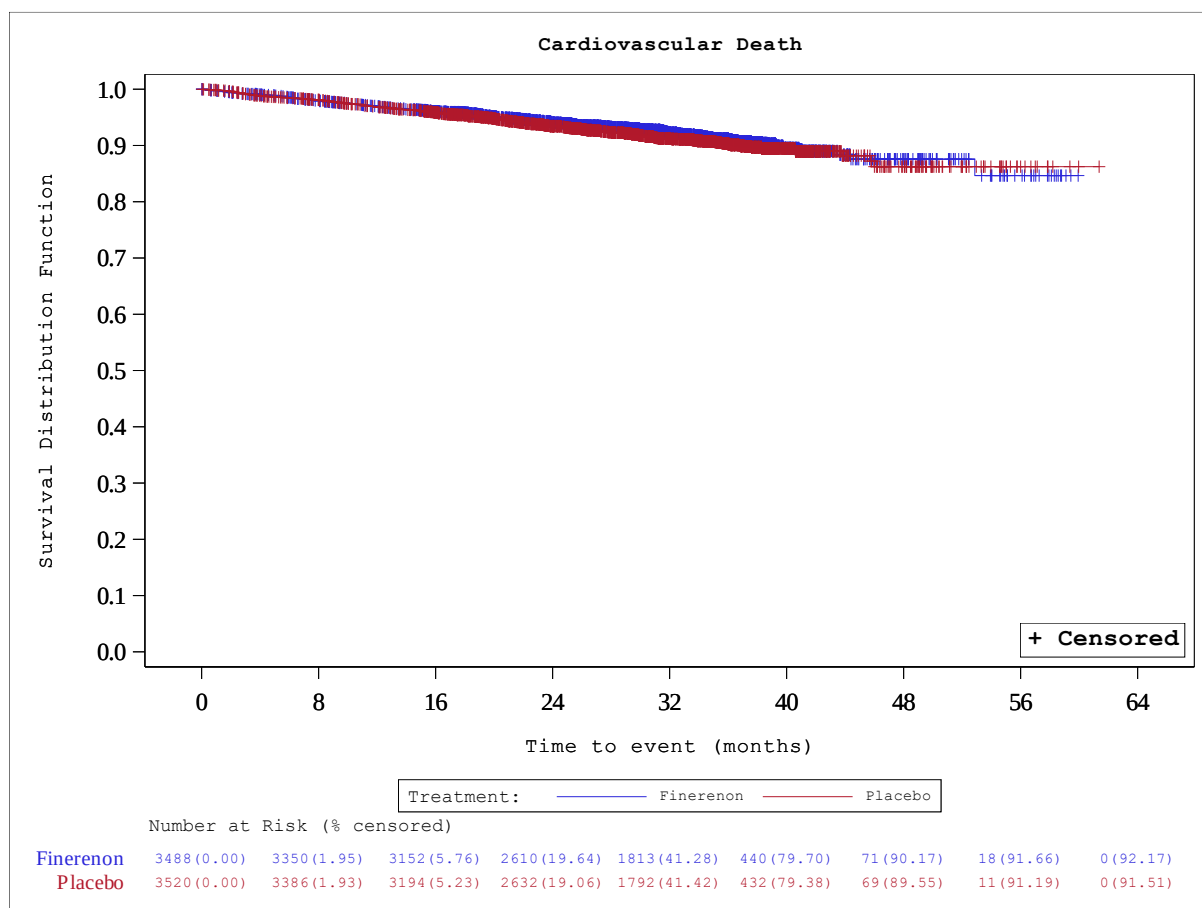


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

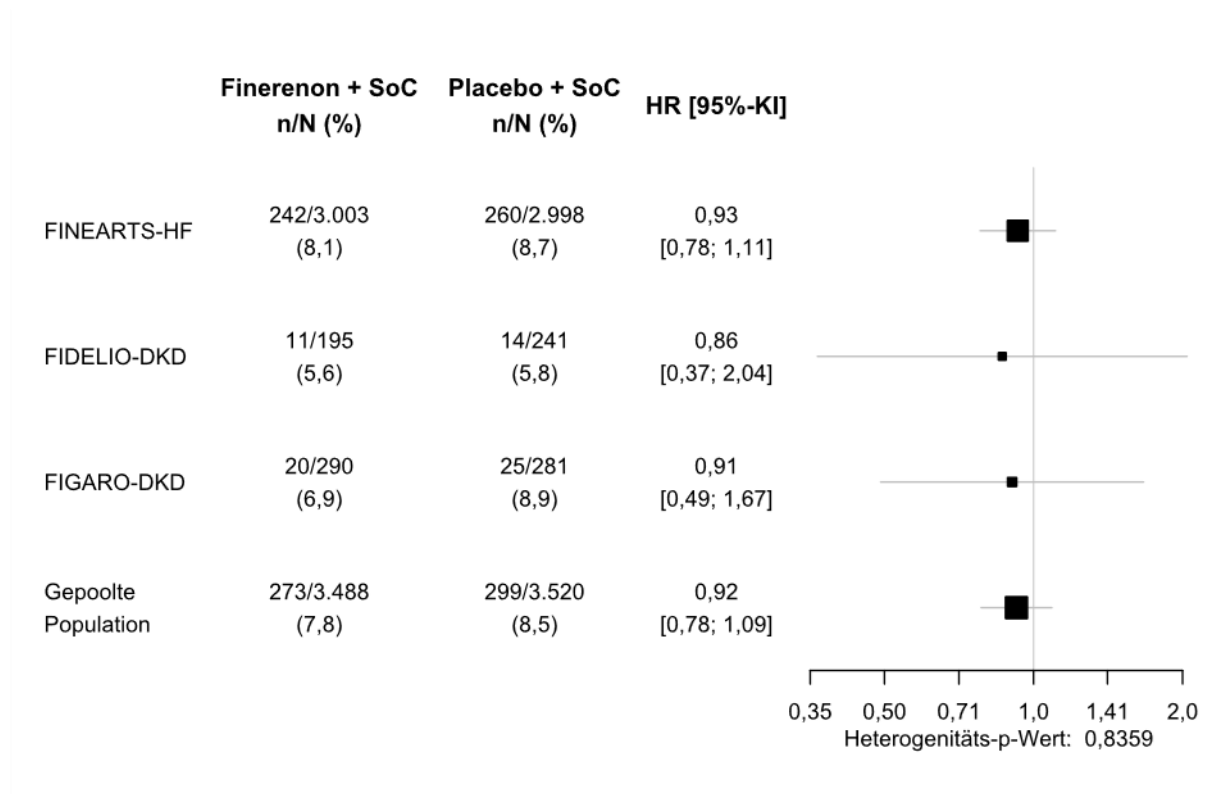


Abbildung 11: Metaanalyse für kardiovaskulär bedingter Tod aus RCT

In der gepoolten Population lag der Anteil der Patienten mit kardiovaskulär bedingtem Tod bei 7,8% im Interventionsarm und bei 8,5% im Kontrollarm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: 0,92 [0,78; 1,09]; $p=0,3435$). Es konnte keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen nachgewiesen werden ($p=0,8359$).

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 Kardiovaskulär bedingte Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Die kardiovaskulär bedingte Morbidität wird primär mittels mehrerer kombinierter Endpunkte abgebildet. Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis Der primäre Endpunkt der Studie FINEARTS-HF ist ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und (erstmaligem oder wiederkehrendem) HF-bedingtem Ereignis. Als HF-bedingtes Ereignis zählen hierbei HF-bedingte Hospitalisierungen und dringende HF-bedingte Visiten. Alle Ereignisse wurden durch ein CEC adjudiziert. Für das vorliegende Nutzendossier wird primär die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Ereignis betrachtet, ergänzend wird eine Analyse von wiederkehrenden Ereignissen dargestellt. Patienten, die im Studienverlauf nicht verstarben und kein Ereignis aufwiesen, wurden zum letzten verfügbaren Zeitpunkt zensiert. Patienten, die eines nicht-kardiovaskulär bedingten Todes starben, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert. Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung Es wird ebenfalls die Zeit von Randomisierung bis zum kardiovaskulär bedingten Tod oder bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung betrachtet. Alle Ereignisse wurden durch ein CEC adjudiziert. Post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt Der post-hoc kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt ist operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: • Kardiovaskulär bedingter Tod • HF-bedingte Hospitalisierung • Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung • Nicht-tödlicher Myokardinfarkt • Nicht-tödlicher Schlaganfall Kardiovaskulär bedingte Todesfälle und HF-bedingte Hospitalisierungen wurden durch ein CEC adjudiziert, die weiteren Komponenten wurden durch den behandelnden Prüfarzt berichtet. Einzelkomponenten Die Darstellung der Einzelkomponenten als eigenständige Endpunkte erfolgt jeweils in eigenen Endpunktabschnitten: Der Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt, der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2, der Endpunkt

Studie	Operationalisierung
	dringende HF-bedingte Visite in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3, der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4, der Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5 und der Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.6. Die Definition dieser Ereignisse erfolgt ebenfalls in den jeweiligen Abschnitten. Im vorliegenden Abschnitt zu den kombinierten kardiovaskulären Endpunkten wird jeweils deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen. Auswertung Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis erfolgte jeweils durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für die ergänzende Analyse wiederkehrender Ereignisse für den primären Endpunkt der Studie FINEARTS-HF wird der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen anhand des Rate Ratio und zugehörigem 95%-KI aus einem stratifizierten Andersen-Gill-Regressionsmodell mit robusten Standardfehlern berichtet.
FIDELIO-DKD	Es werden analog zu FINEARTS-HF der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung, sowie der post-hoc kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt dargestellt. Da dringende HF-bedingte Visiten in der Studie FIDELIO-DKD nicht erhoben wurden, entfällt die Darstellung des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-Ereignis. Die Darstellung der Einzelkomponenten als eigenständige Endpunkte erfolgt jeweils in eigenen Endpunktabschnitten: Der Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt, der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2, der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4, der Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5 und der Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.6. Die Definition dieser Ereignisse erfolgt ebenfalls in den jeweiligen Abschnitten. Im vorliegenden Abschnitt zu den kombinierten kardiovaskulären Endpunkten wird jeweils deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
FIGARO-DKD	Es werden analog zu FINEARTS-HF der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung, sowie der post-hoc kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt dargestellt. Da dringende HF-bedingte Visiten in der Studie FIGARO-DKD nicht erhoben wurden, entfällt die Darstellung des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-Ereignis. Die Darstellung der Einzelkomponenten als eigenständige Endpunkte erfolgt jeweils in eigenen Endpunktabschnitten: Der Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt, der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2, der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4, der Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich) in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.5 und der Endpunkt

Studie	Operationalisierung
	Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.6. Die Definition dieser Ereignisse erfolgt ebenfalls in den jeweiligen Abschnitten. Im vorliegenden Abschnitt zu den kombinierten kardiovaskulären Endpunkten wird jeweils deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-32 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte bzw. ihre Komponenten wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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 die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Einzelstudienresultate für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis

Tabelle 4-33: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Kombinierter Endpunkt	624/3.003 (20,8)	NE [NE; NE]	719/2.998 (24,0)	NE [NE; NE]	0,84 [0,76; 0,94] 0,0020
Kardiovaskulär bedingter Tod	145/3.003 (4,8)		146/2.998 (4,9)		
HF-bedingte Hospitalisierung	428/3.003 (14,3)		493/2.998 (16,4)		
Dringende HF-bedingte Visite	51/3.003 (1,7)		80/2.998 (2,7)		
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region und LVEF berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

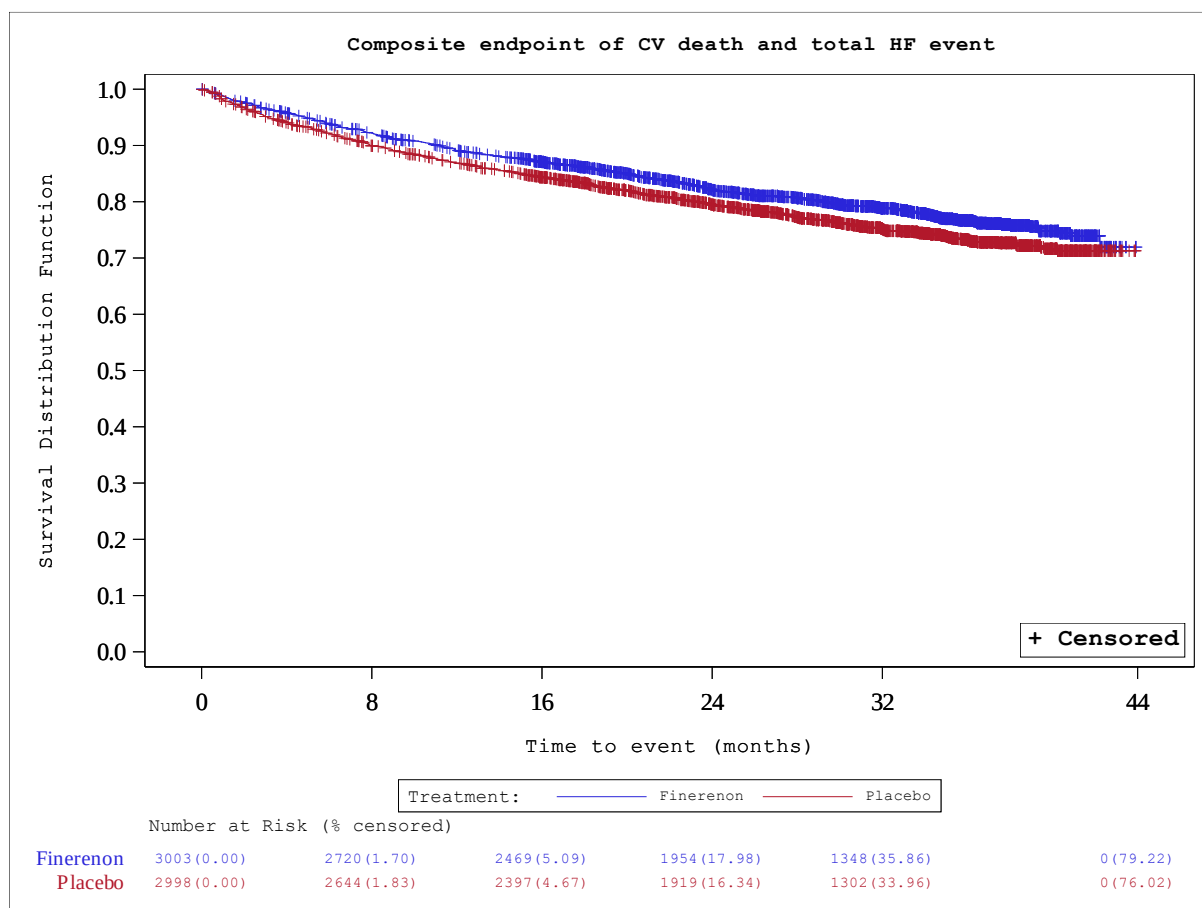


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis (ergänzende Auswertung zu wiederkehrenden Ereignissen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Population	Finerenon + SoC N=3.003		Placebo + SoC N=2.998		Intervention vs. Kontrolle ^b
	Ereignisse (n; %)	Ereignisse/100 Personenjahre ^a	Ereignisse (n; %)	Ereignisse/100 Personenjahre ^a	Rate Ratio [95%-KI]
Kombinierter Endpunkt	1.083 (624; 20,8)	14,88	1.283 (719; 24,0)	17,70	0,84 [0,74; 0,95]
HF-bedingtes Ereignis	842 (479; 16,0)	11,57	1.024 (573; 19,1)	14,12	0,82 [0,71; 0,94]
a: Ereignisse ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache flossen in die Analyse ein. Folgte eine HF-bedingte Hospitalisierung kurz nach einer dringenden HF-bedingten Visite zählte dies als zwei Ereignisse, außer die Ereignisse lagen am selben Tag. Für die Inzidenzrate werden Patienten als nicht mehr unter Risiko bewertet, sobald ein terminales Ereignis (Tod jeglicher Ursache) auftrat. b: Rate Ratio aus einem stratifizierten Andersen-Gill-Modell (Region und LVEF zu Baseline als Stratifizierungsfaktoren) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Im primären Endpunkt der Studie FINEARTS-HF konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Finerenon + SoC nachgewiesen werden (HR [95%-KI]: 0,84 [0,76; 0,94; p=0,0020). Im Interventionsarm trat bei 20,8% der Patienten ein HF-bedingtes Ereignis auf oder die Patienten verstarben aus kardiovaskulär bedingten Gründen. Im Kontrollarm lag dieser Anteil bei 24,0%. In beiden Armen wurde die mediane Ereigniszeit nicht erreicht. Die Analyse, die wiederkehrende HF-bedingte Ereignisse miteinschließt, bestätigt den statistisch signifikanten Behandlungsunterschied: Im Interventionsarm traten insgesamt 200 weniger Ereignisse auf als im Kontrollarm.

Einzelstudienresultate für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung

Tabelle 4-35: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
FINEARTS-HF					
Kombinierter Endpunkt	599/3.003 (19,9)	NE [NE; NE]	664/2.998 (22,1)	NE [NE; NE]	0,89 [0,79; 0,99] 0,0304
Kardiovaskulär bedingter Tod	149/3.003 (5,0)		151/2.998 (5,0)		
HF-bedingte Hospitalisierung	450/3.003 (15,0)		513/2.998 (17,1)		
FIDELIO-DKD					
Kombinierter Endpunkt	32/195 (16,4)	NE [NE; NE]	51/241 (21,2)	NE [NE; NE]	0,71 [0,45; 1,12] 0,1385
Kardiovaskulär bedingter Tod	9/195 (4,6)		10/241 (4,1)		
HF-bedingte Hospitalisierung	23/195 (11,8)		41/241 (17,0)		
FIGARO-DKD					
Kombinierter Endpunkt	46/290 (15,9)	NE [NE; NE]	60/281 (21,4)	NE [NE; NE]	0,78 [0,52; 1,16] 0,2162
Kardiovaskulär bedingter Tod	17/290 (5,9)		18/281 (6,4)		
HF-bedingte Hospitalisierung	29/290 (10,0)		42/281 (14,9)		
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

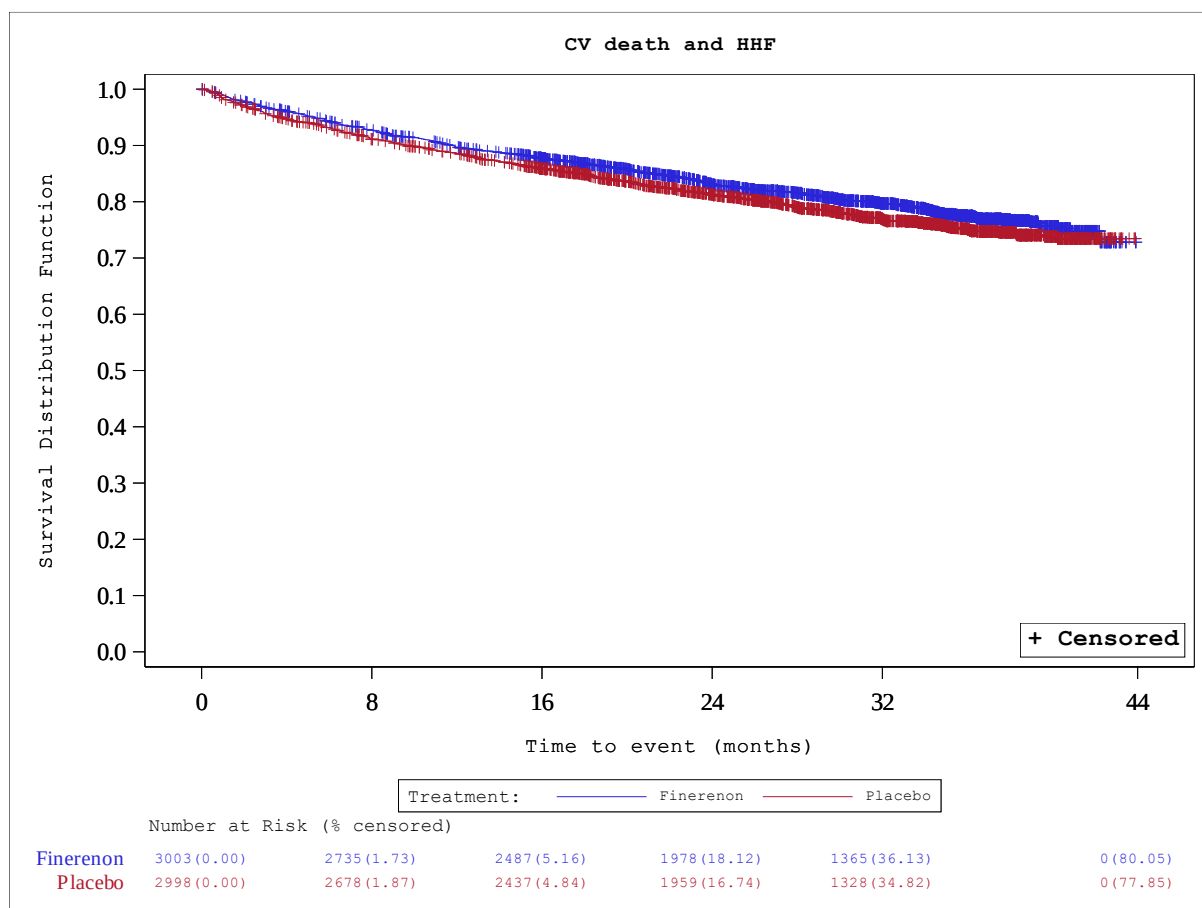


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

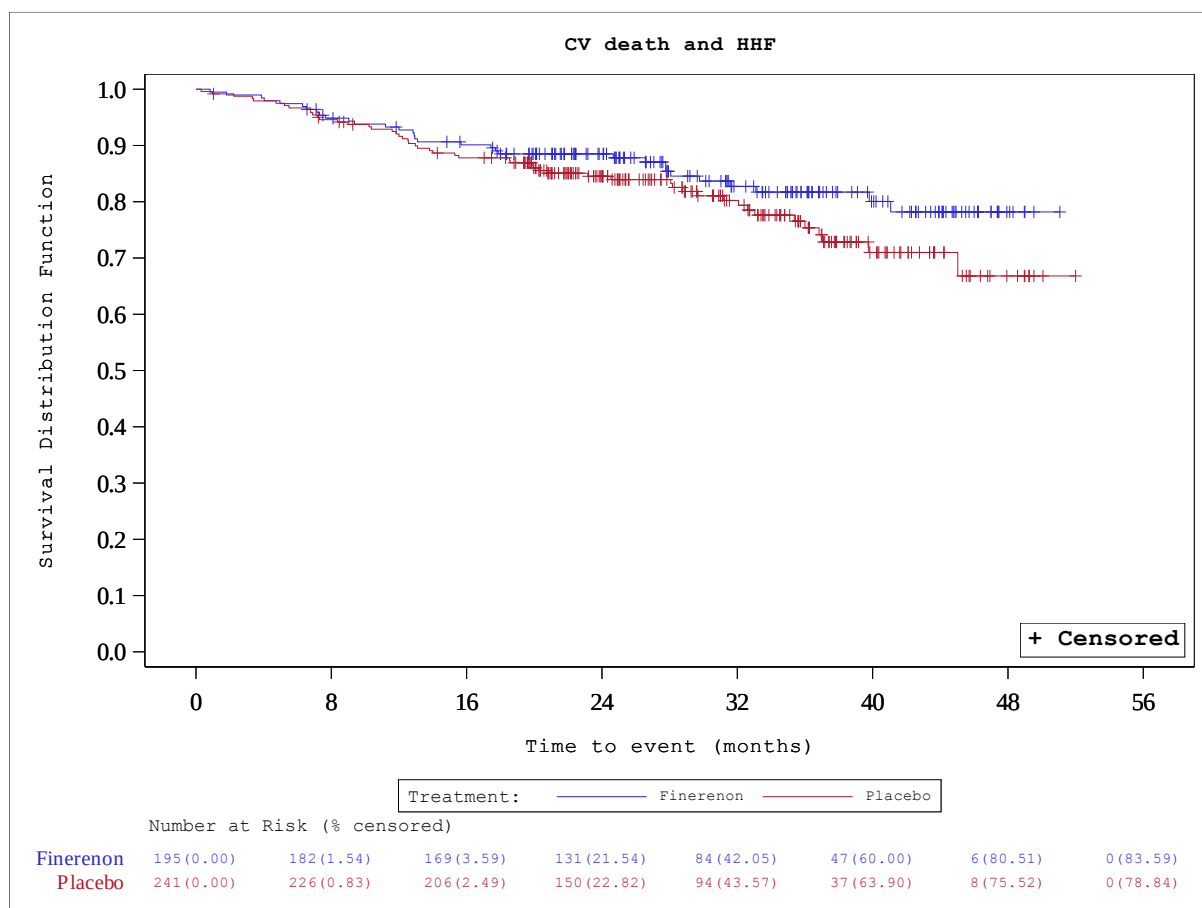


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

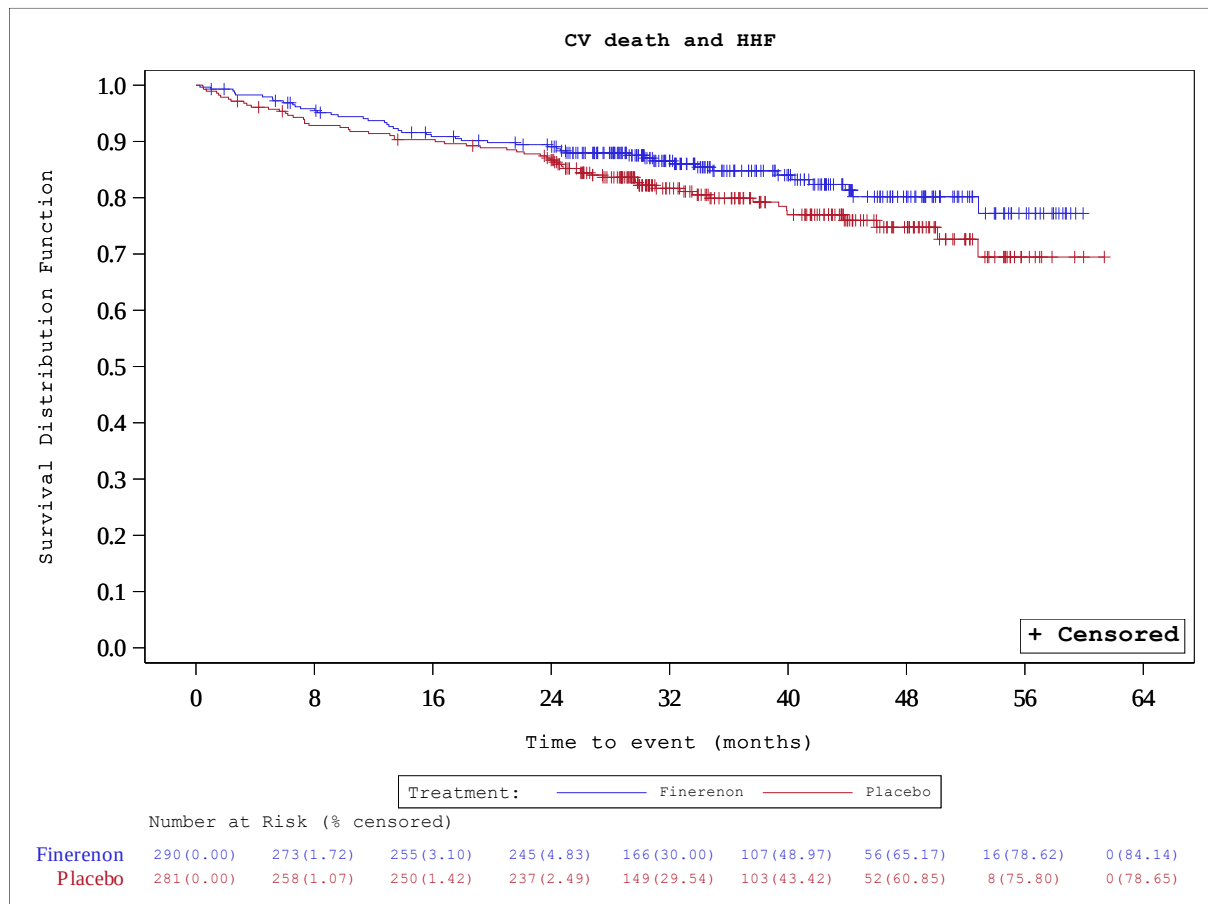


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Auch im kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung zeigte sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,89 [0,79; 0,99]; $p=0,0304$). In den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachgewiesen werden; der Anteil an Patienten mit Ereignis im Interventionsarm lag jedoch jeweils unter dem Anteil an Patienten mit Ereignis im Kontrollarm.

Einzelstudienresultate für den post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkt

Tabelle 4-36: Ergebnisse für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
FINEARTS-HF					
Kombinierter Endpunkt	885/3.003 (29,5)	NE [NE; NE]	951/2.998 (31,7)	NE [NE; NE]	0,92 [0,84; 1,00] 0,0583
Kardiovaskulär bedingter Tod	92/3.003 (3,1)		103/2.998 (3,4)		
HF-bedingte Hospitalisierung	57/3.003 (1,9)		46/2.998 (1,5)		
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	705/3.003 (23,5)		777/2.998 (25,9)		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	11/3.003 (0,4)		9/2.998 (0,3)		
Nicht-tödlicher Schlaganfall	20/3.003 (0,7)		16/2.998 (0,5)		
FIDELIO-DKD					
Kombinierter Endpunkt	67/195 (34,4)	45,10 [41,73; NE]	87/241 (36,1)	45,03 [37,03; NE]	0,86 [0,62; 1,20] 0,3827
Kardiovaskulär bedingter Tod	10/195 (5,1)		9/241 (3,7)		
HF-bedingte Hospitalisierung	0		0		
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	56/195 (28,7)		75/241 (31,1)		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	1/195 (0,5)		1/241 (0,4)		
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0/195 (0,0)		2/241 (0,8)		

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FIGARO-DKD					
Kombinierter Endpunkt	92/290 (31,7)	NE [NE; NE]	120/281 (42,7)	NE [NE; NE]	0,74 [0,56; 0,98] 0,0378
Kardiovaskulär bedingter Tod	10/290 (3,4)		13/281 (4,6)		
HF-bedingte Hospitalisierung	1/290 (0,3)		4/281 (1,4)		
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	78/290 (26,9)		101/281 (35,9)		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	2/290 (0,7)		1/281 (0,4)		
Nicht-tödlicher Schlaganfall	1/290 (0,3)		1/281 (0,4)		
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

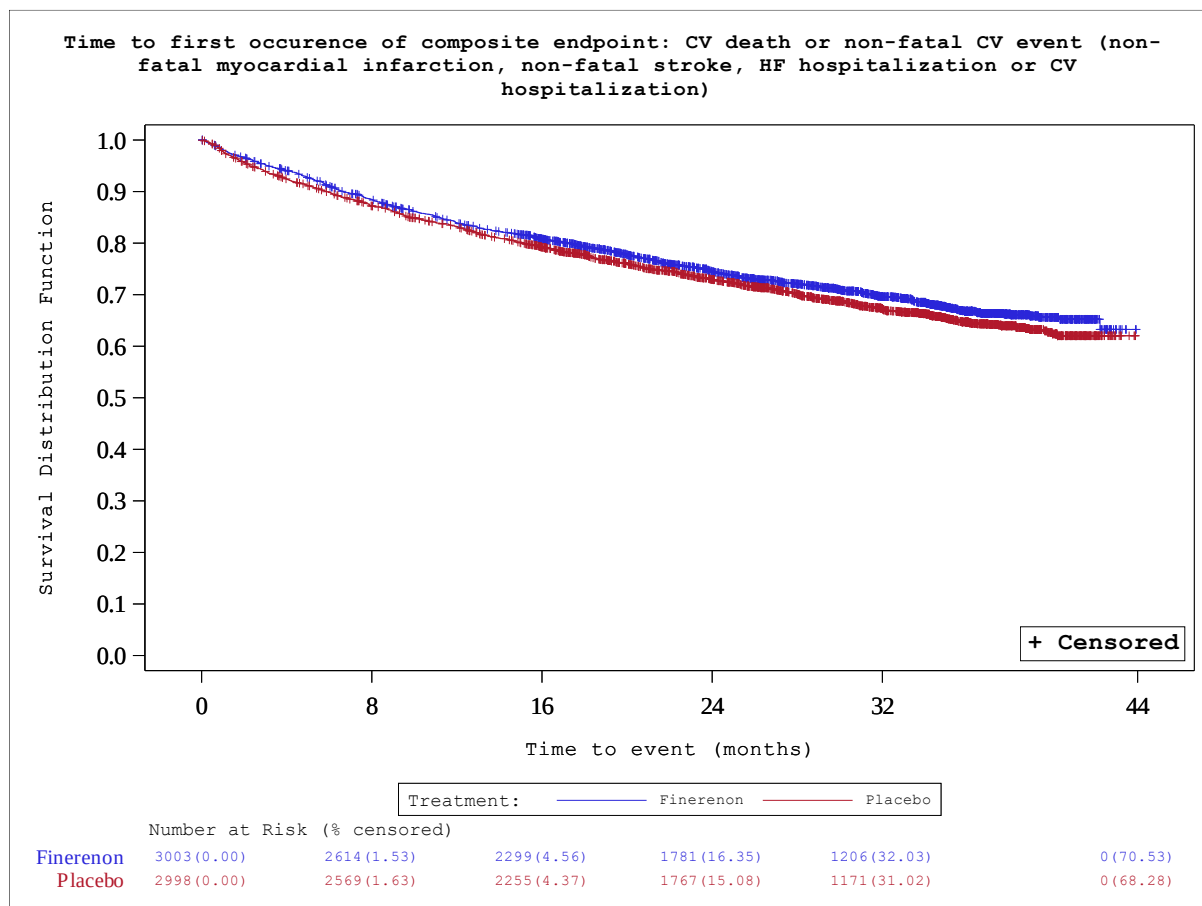


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

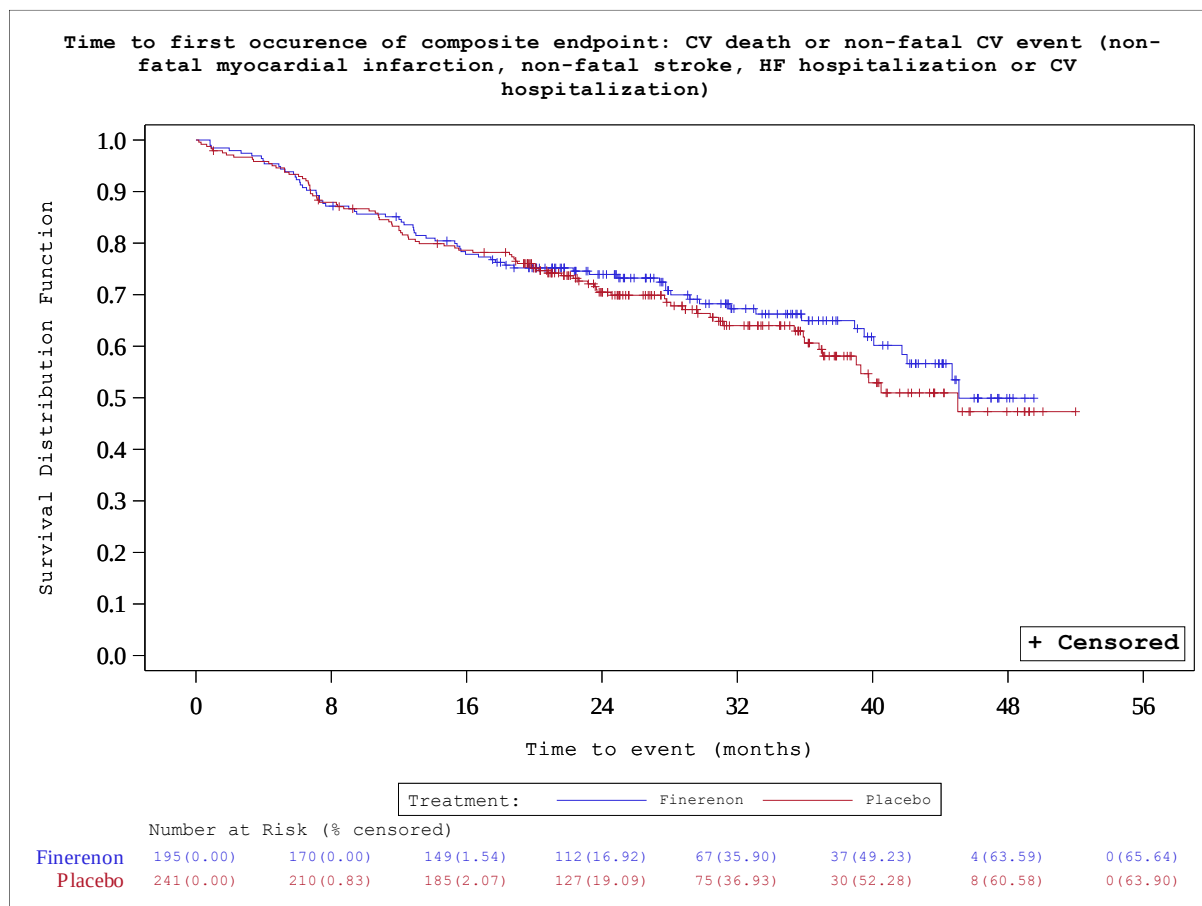


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

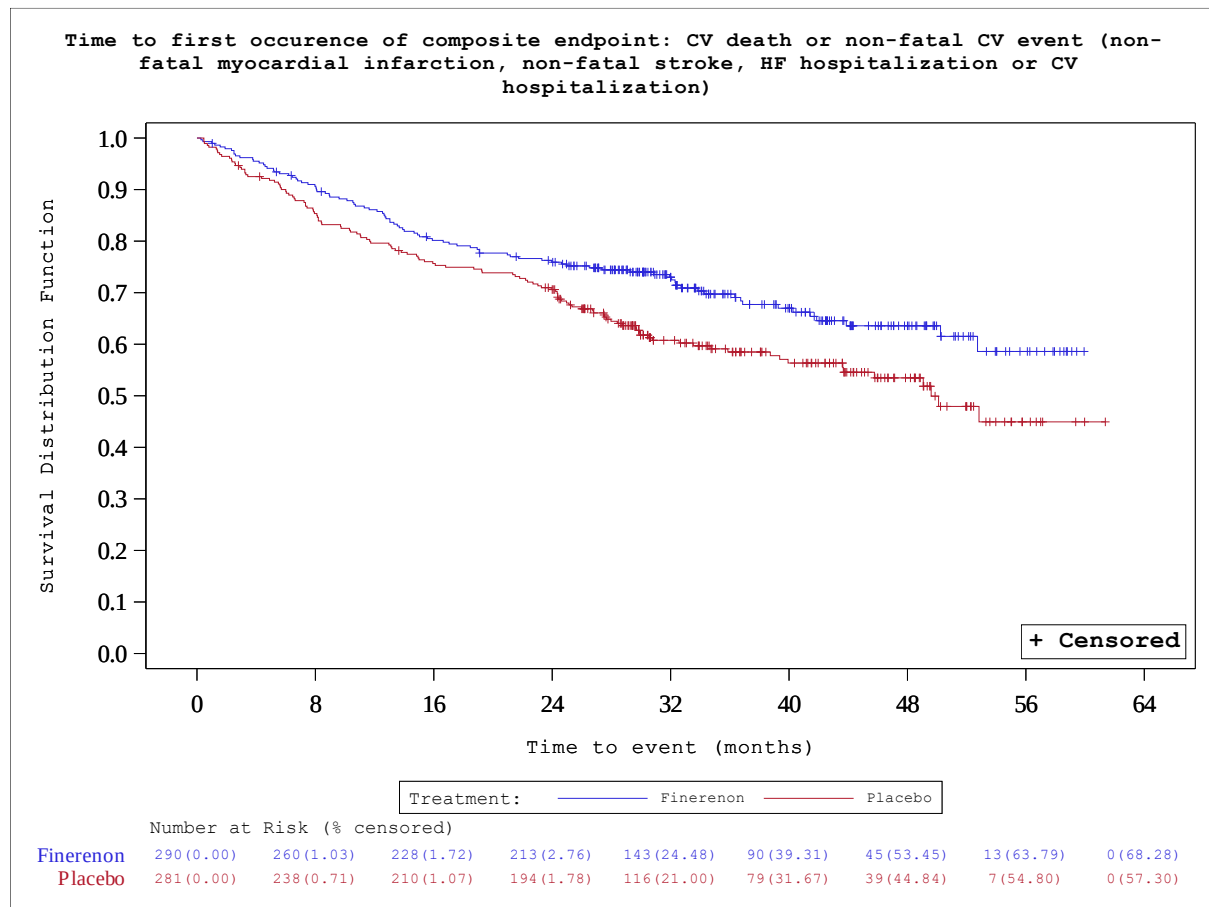


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Im post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, der die Komponenten kardiovaskulär bedingter Tod, HF-bedingte Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung und nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle umfasst, konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Studie FINEARTS-HF gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,92 [0,84; 1,00]; $p=0,0583$). Im Interventionsarm hatten 29,5% der Patienten ein Ereignis, im Kontrollarm waren es 31,7%. In der relevanten Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD zeigte sich ebenfalls jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied, in der relevanten Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD war der Unterschied statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]; $p=0,0378$) zugunsten der Behandlung mit Finerenon + SoC.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gepoolte Analyse der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich, da die dringende HF-bedingte Visite nur in der Studie FINEARTS-HF erhoben wurde.

Bezüglich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung wurde der Zeitpunkt für die Komponente kardiovaskulär bedingter Tod für alle Studien einheitlich als Zeitpunkt des Todes operationalisiert, um eine gepoolte Analyse zu ermöglichen (in den präspezifizierten Analysen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD war ursprünglich der Zeitpunkt des auslösenden Ereignisses, das zum kardiovaskulär bedingten Tod führte, ausschlaggebend, nicht der Zeitpunkt des Todes selbst). Die HF-bedingte Hospitalisierung war bereits in allen Studien identisch operationalisiert. Somit sind insgesamt die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung in einer gepoolten Population erfüllt.

Für den post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkt ist die Vergleichbarkeit der Komponenten kardiovaskulär bedingter Tod und HF-bedingte Hospitalisierung, analog wie oben beschrieben, gegeben. Für die Erläuterung der Vergleichbarkeit der weiteren Komponenten sei auf die entsprechenden Endpunktabschnitte 4.3.1.3.1.3.4, 4.3.1.3.1.3.5 und 4.3.1.3.1.3.6 verwiesen. Insgesamt sind auch für diesen kombinierten Endpunkt die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte jeweils analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Gepoolte Analyse des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung

Tabelle 4-37: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Kombinierter Endpunkt	677/3.488 (19,4)	NE [NE; NE]	775/3.520 (22,0)	NE [NE; NE]	0,87 [0,78; 0,96] 0,0078
Kardiovaskulär bedingter Tod	175/3.488 (5,0)		179/3.520 (5,1)		
HF-bedingte Hospitalisierung	502/3.488 (14,4)		596/3.520 (16,9)		
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

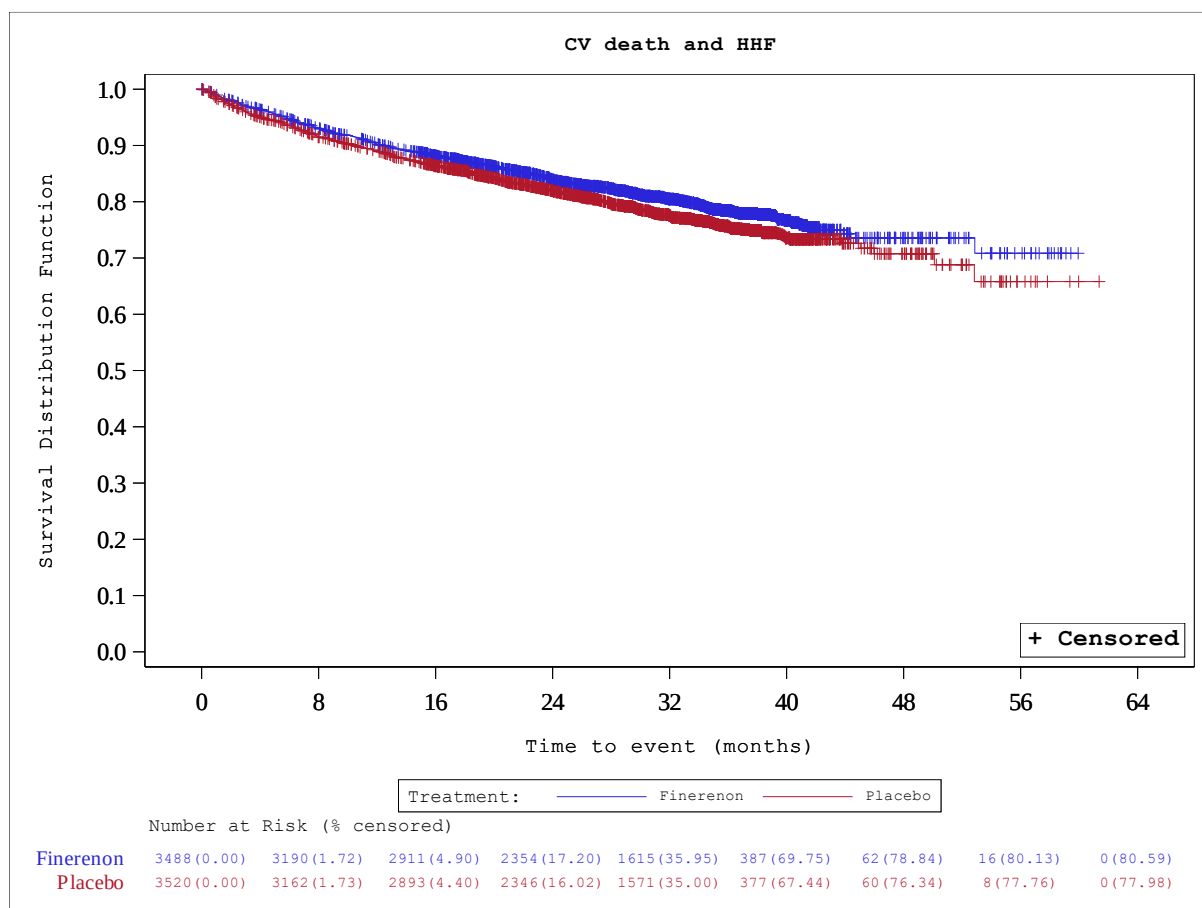


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

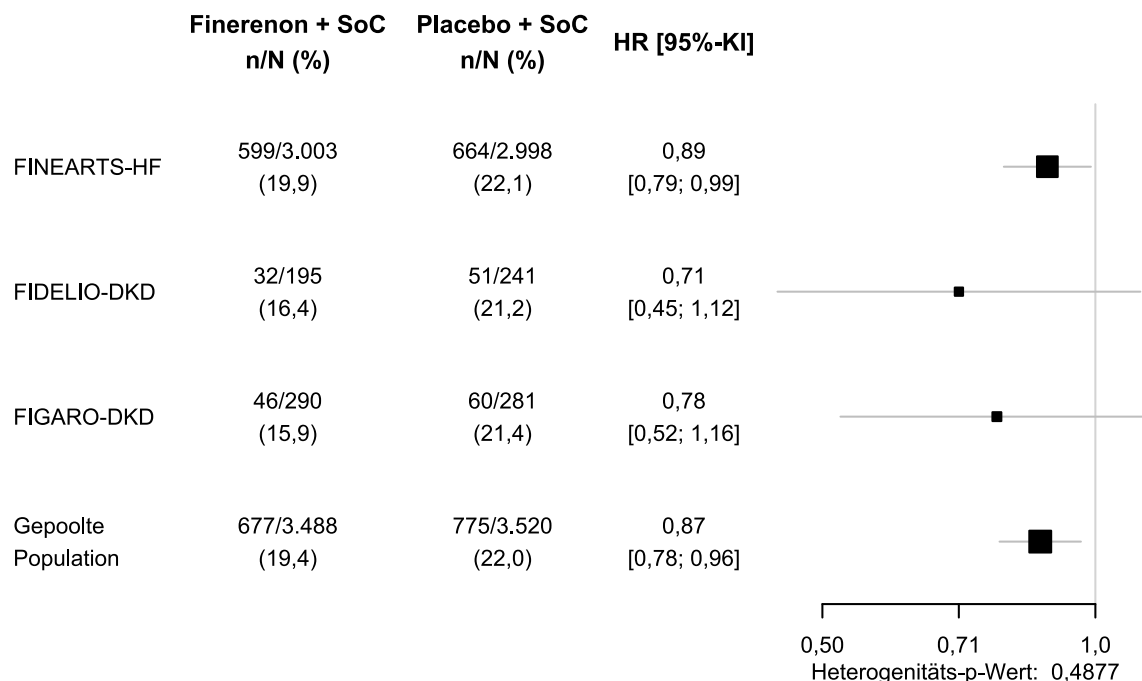


Abbildung 20: Metaanalyse für kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung aus RCT

In der gepoolten Population zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC im kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung (HR [95%-KI]: 0,87 [0,78; 0,96]; $p=0,0078$). Es trat insgesamt bei 19,4% der Patienten im Interventionsarm und bei 22,0% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis auf. Es konnte keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten nachgewiesen werden ($p=0,4877$).

Gepoolte Analyse des post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkts

Tabelle 4-38: Ergebnisse für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Kombinierter Endpunkt	1.044/3.488 (29,9)	NE [52,73; NE]	1.158/3.520 (32,9)	52,83 [49,60; NE]	0,89 [0,82; 0,97] 0,0085
Kardiovaskulär bedingter Tod	112/3.488 (3,2)		125/3.520 (3,6)		

	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
HF-bedingte Hospitalisierung	58/3.488 (1,7)		50/3.520 (1,4)		
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	839/3.488 (24,1)		953/3.520 (27,1)		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	14/3.488 (0,4)		11/3.520 (0,3)		
Nicht-tödlicher Schlaganfall	21/3.488 (0,6)		19/3.520 (0,5)		

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

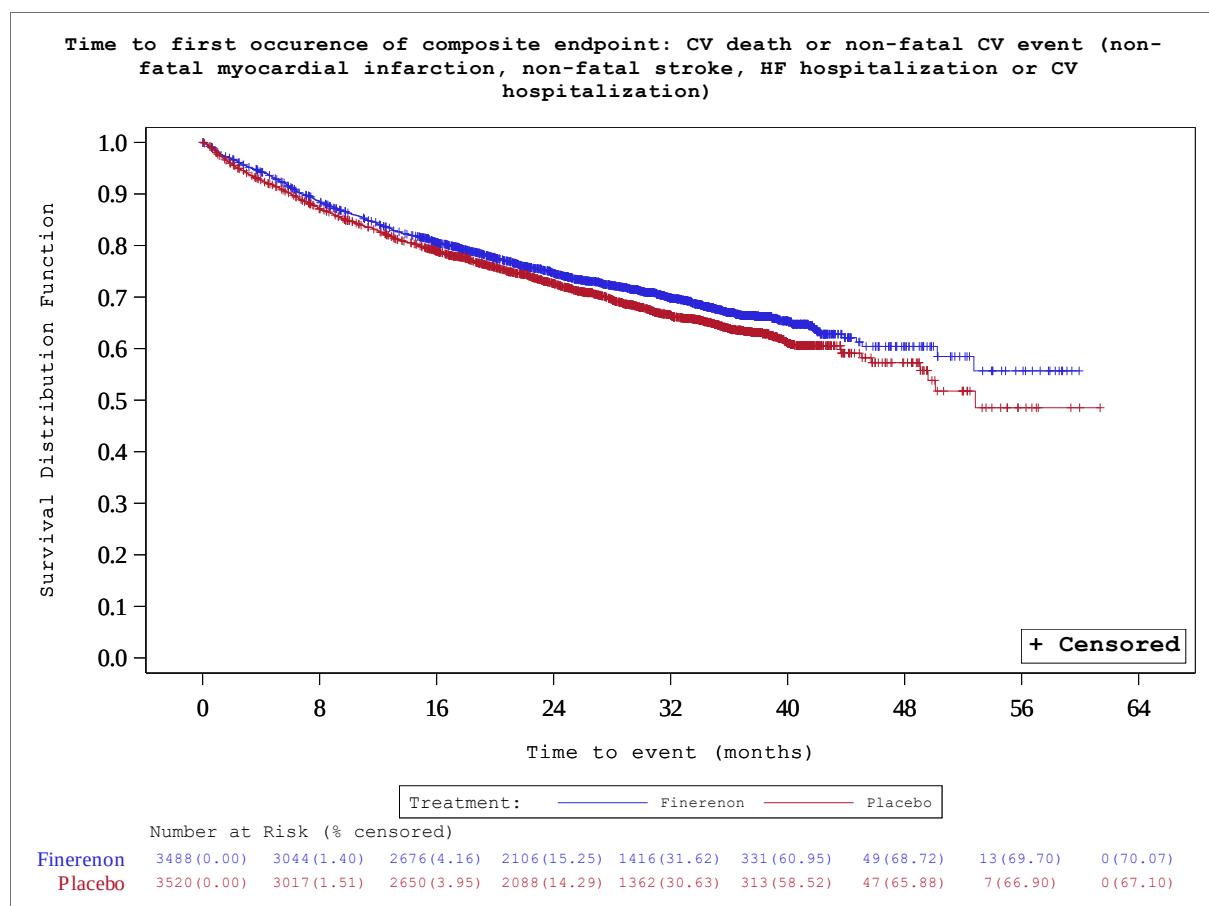


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

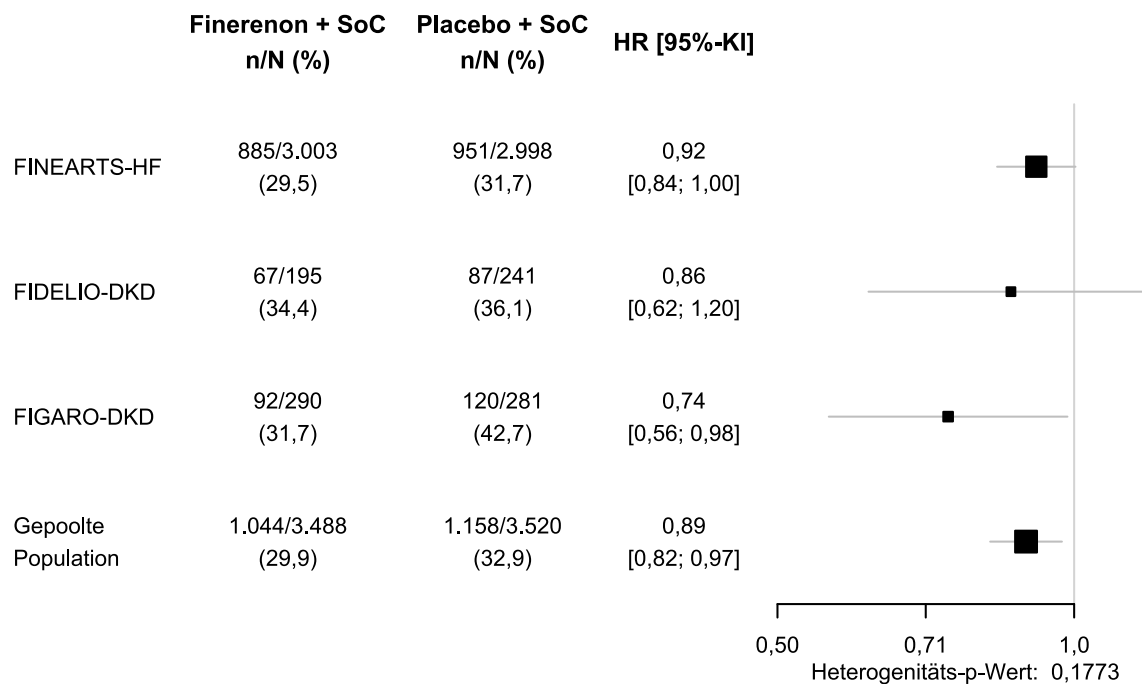


Abbildung 22: Metaanalyse für post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt aus RCT

Auch im post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Finerenon + SoC in der gepoolten Population (HR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,97]; $p=0,0085$). Es trat insgesamt bei 29,9% der Patienten im Interventionsarm und bei 32,9% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis auf. Es konnte keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten nachgewiesen werden ($p=0,1773$).

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 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von HF-bedingte Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten durch ein CEC adjudizierten HF-bedingten Hospitalisierung. Als HF-bedingte Hospitalisierung wurden solche Hospitalisierungen eingestuft, bei der eine HF als Primärdiagnose bei Aufnahme vorlag und die mindestens 24 Stunden andauerte. Der Patient musste neu aufgetretene oder sich verschlechternde HF-bedingte Symptome aufweisen, es mussten objektive Anzeichen einer neuen oder sich verschlechternden HF nachgewiesen werden und im Zuge der Hospitalisierung wurde eine HF-spezifische Behandlung initiiert oder eine bestehende Behandlung intensiviert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, was früher auftrat. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert. Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
FIDELIO-DKD	Der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung ist analog zur Studie FINEARTS-HF definiert und operationalisiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
FIGARO-DKD	Der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung ist analog zur Studie FINEARTS-HF definiert und operationalisiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HF-bedingte Hospitalisierung 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-40 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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 HF-bedingte Hospitalisierung 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	450/3.003 (15,0)	NE [NE; NE]	514/2.998 (17,1)	NE [NE; NE]	0,86 [0,76; 0,97] 0,0179
FIDELIO-DKD	23/195 (11,8)	NE [NE; NE]	41/241 (17,0)	NE [NE; NE]	0,67 [0,40; 1,13] 0,1288
FIGARO-DKD	29/290 (10,0)	NE [NE; NE]	42/281 (14,9)	NE [NE; NE]	0,70 [0,43; 1,14] 0,1454
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

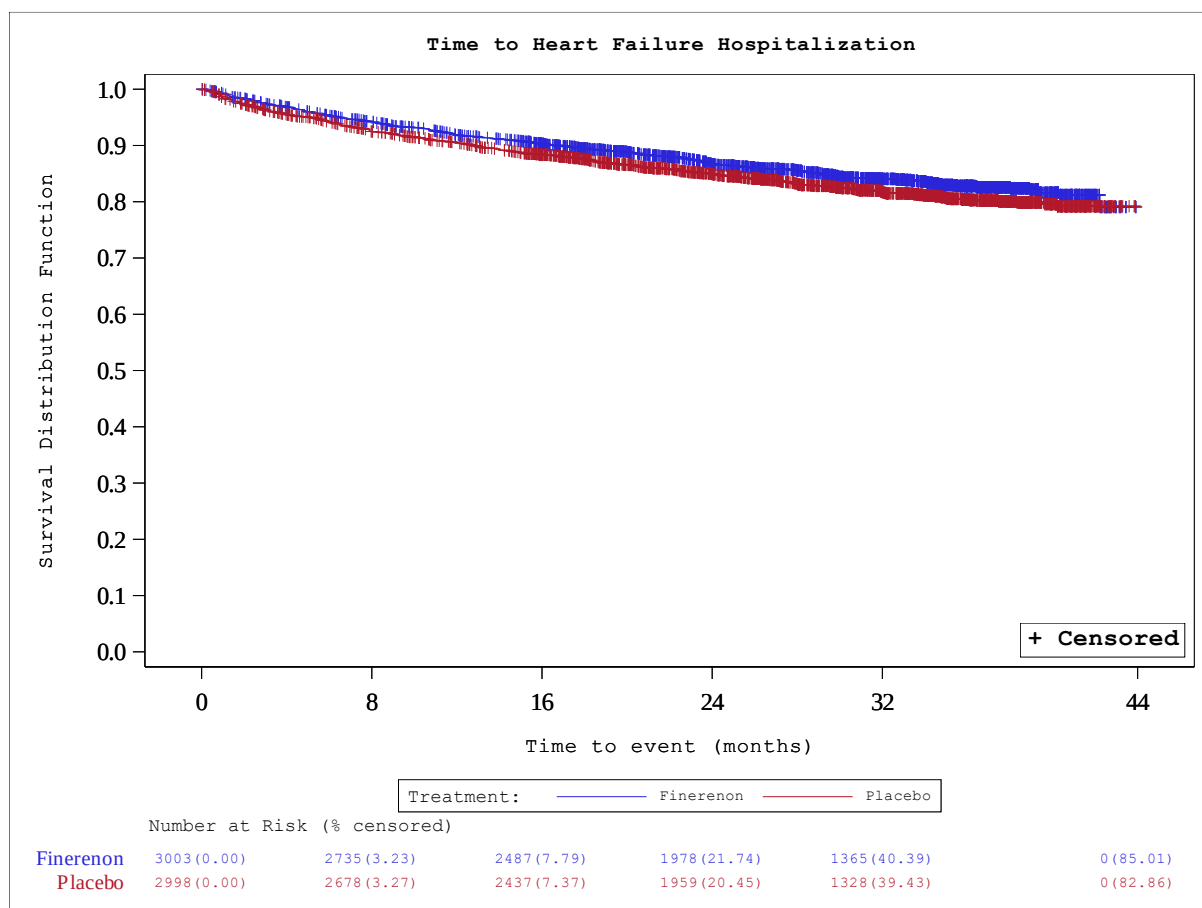


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

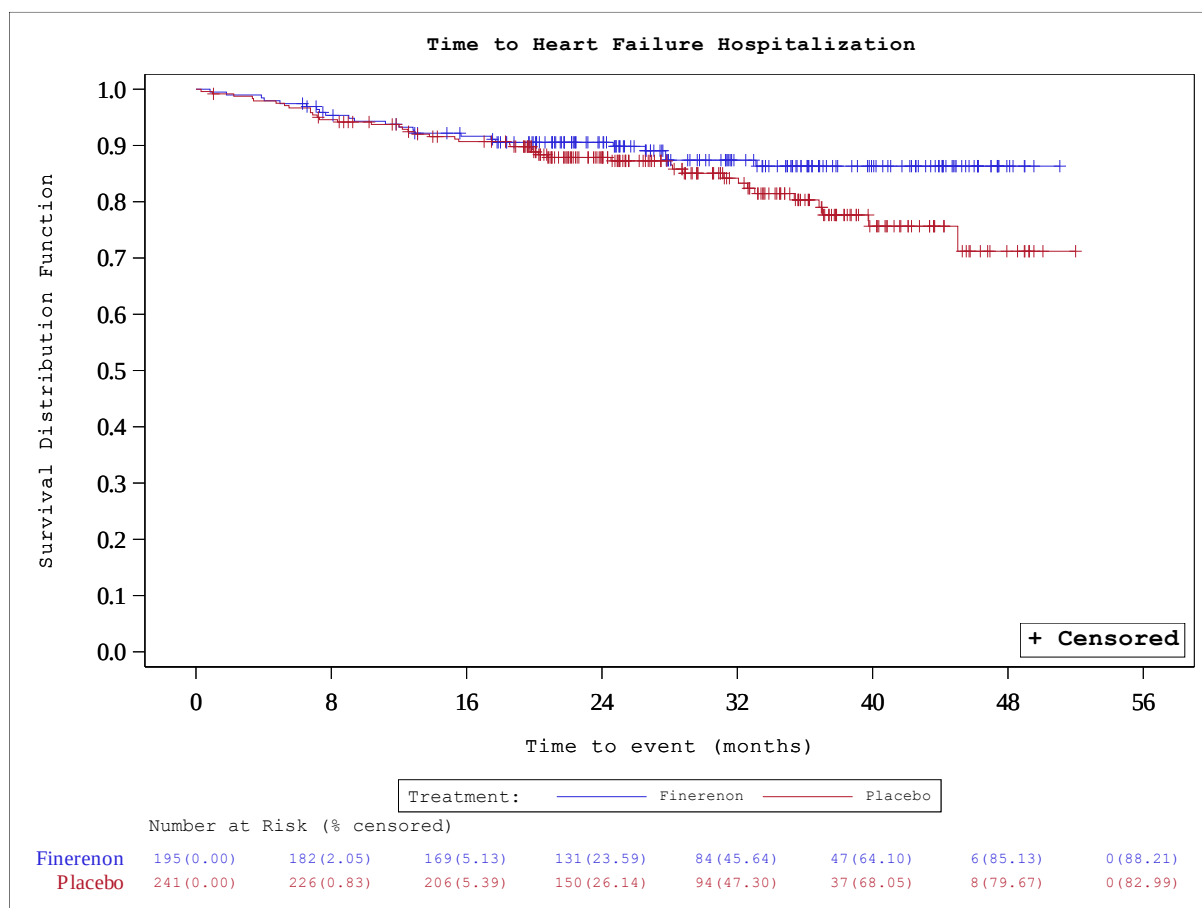


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

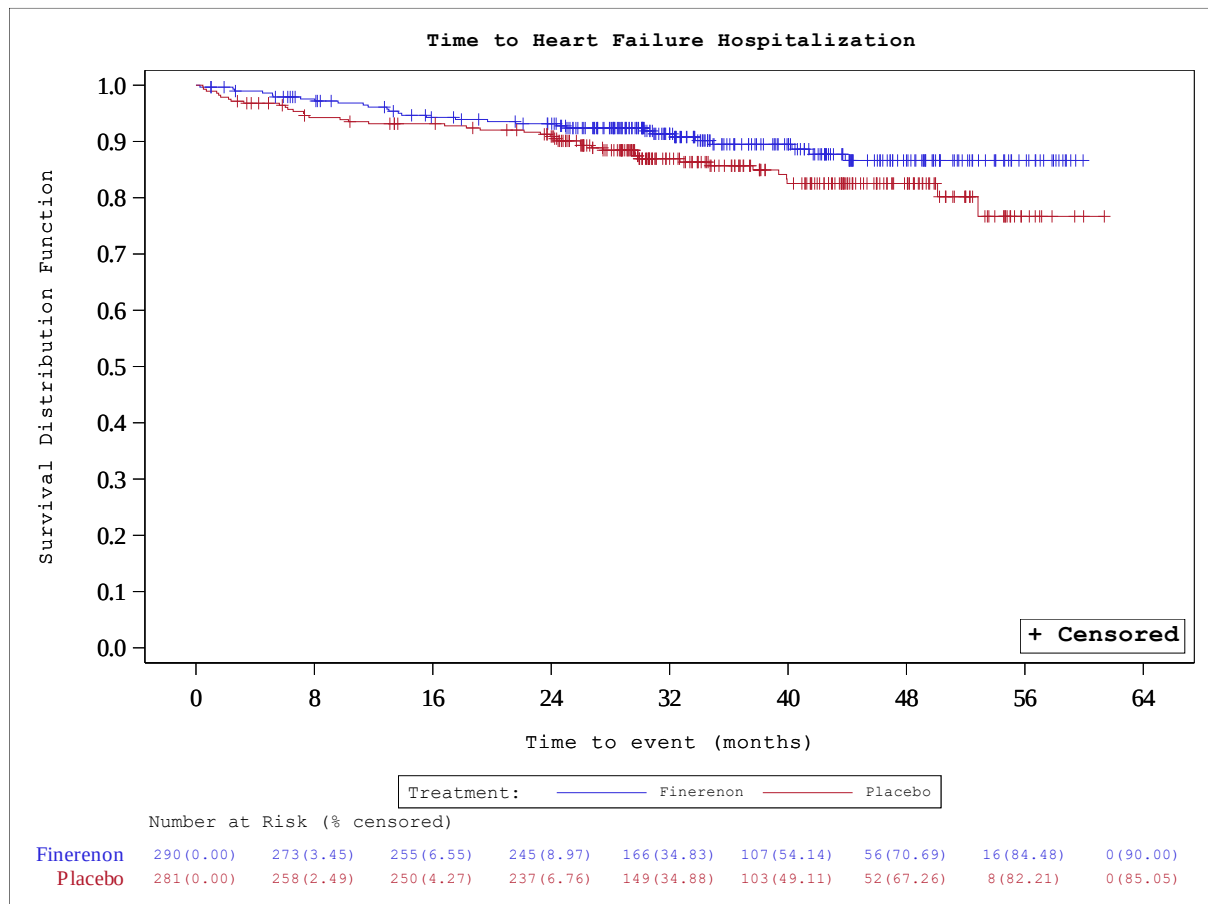


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Für die Zeit bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung zeigte sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,86 [0,76; 0,97]; $p=0,0179$). Im Interventionsarm wurde bei 15,0% der Patienten eine HF-bedingte Hospitalisierung beobachtet, im Kontrollarm waren es 17,1%. In den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden.

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

Gepoolte Analyse des Endpunkts HF-bedingte Hospitalisierung

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung ist in allen Studien identisch operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung, wobei eine HF-bedingte Hospitalisierung in allen Studien gleich definiert war und durch ein CEC adjudiziert werden musste. Somit sind insgesamt die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für den Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	502/3.488 (14,4)	NE [NE; NE]	597/3.520 (17,0)	NE [NE; NE]	0,84 [0,74; 0,94] 0,0031
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

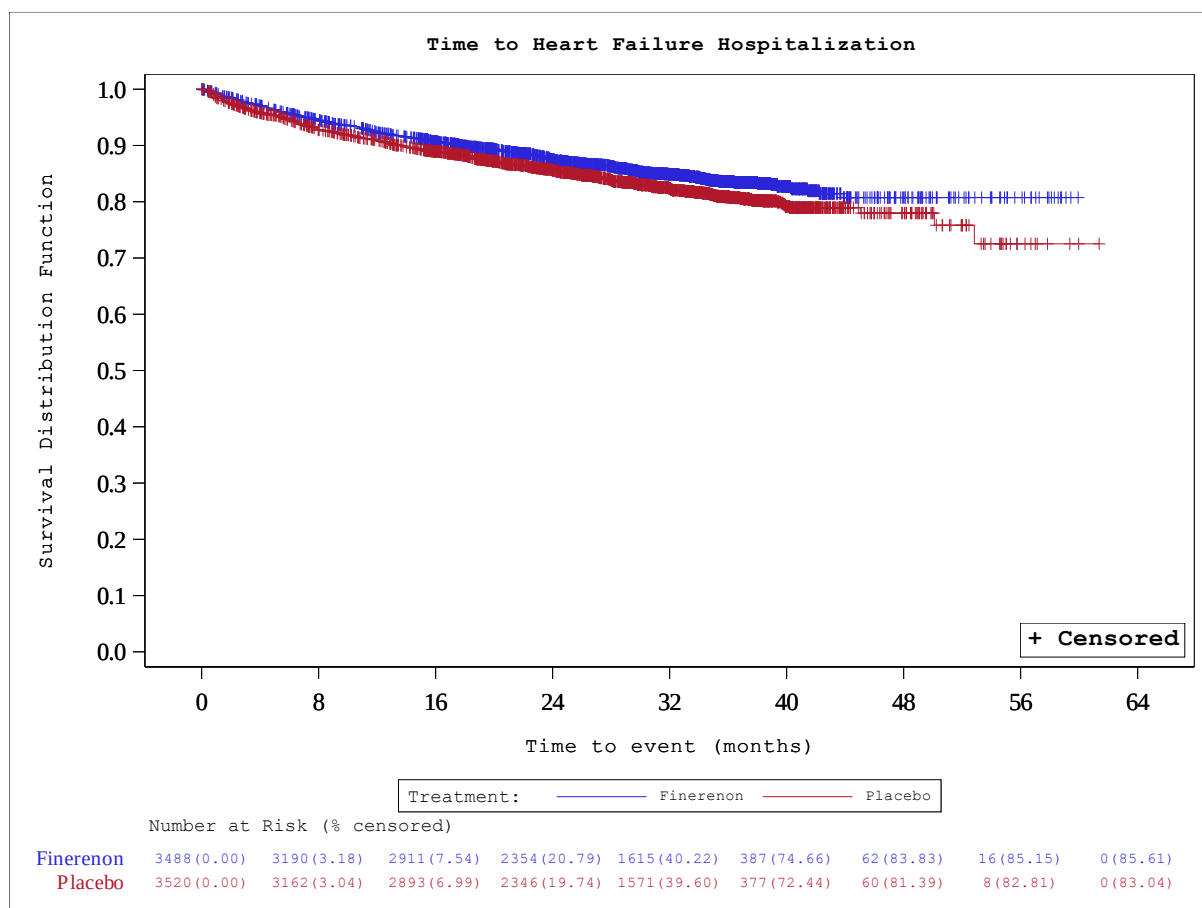


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

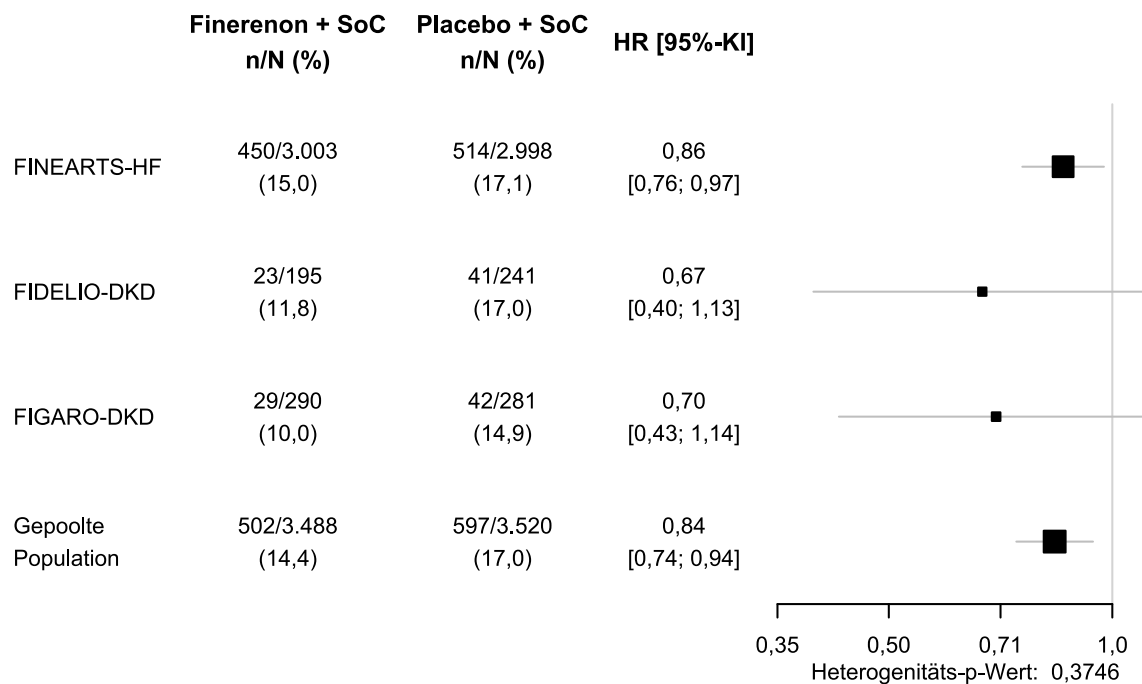


Abbildung 27: Metaanalyse für HF-bedingte Hospitalisierung aus RCT

Für die Zeit bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC in der gepoolten Population (HR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,94]; $p=0,0031$). Es konnte keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten nachgewiesen werden ($p=0,3746$).

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 Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von dringende HF-bedingte Visite

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der Endpunkt dringende HF-bedingte Visite ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten dringenden HF-bedingten Visite. Als dringende HF-bedingte Visite werden dringende, außerplanmäßige Arztpraxisbesuche oder Besuch einer Notaufnahme mit Primärdiagnose HF gezählt, die nicht den Kriterien einer HF-bedingten Hospitalisierung bzgl. der besuchten Einrichtung und Dauer der Aufnahme genügen. Der Patient musste neu aufgetretene oder sich verschlechternde HF-bedingte Symptome aufweisen und eine Therapie mit i.v. Diuretika musste initiiert werden. Intensivierung einer Therapie mit oral verabreichten Diuretika war hierbei kein ausreichendes Kriterium für eine dringende HF-bedingte Visite. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, was früher auftrat. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert. Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dringende HF-bedingte Visite 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-44 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt dringende HF-bedingte Visite wurde verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 dringende HF-bedingte Visite 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für dringende HF-bedingte Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	73/3.003 (2,4)	NE [NE; NE]	113/2.998 (3,8)	NE [NE; NE]	0,63 [0,47; 0,85] 0,0019

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

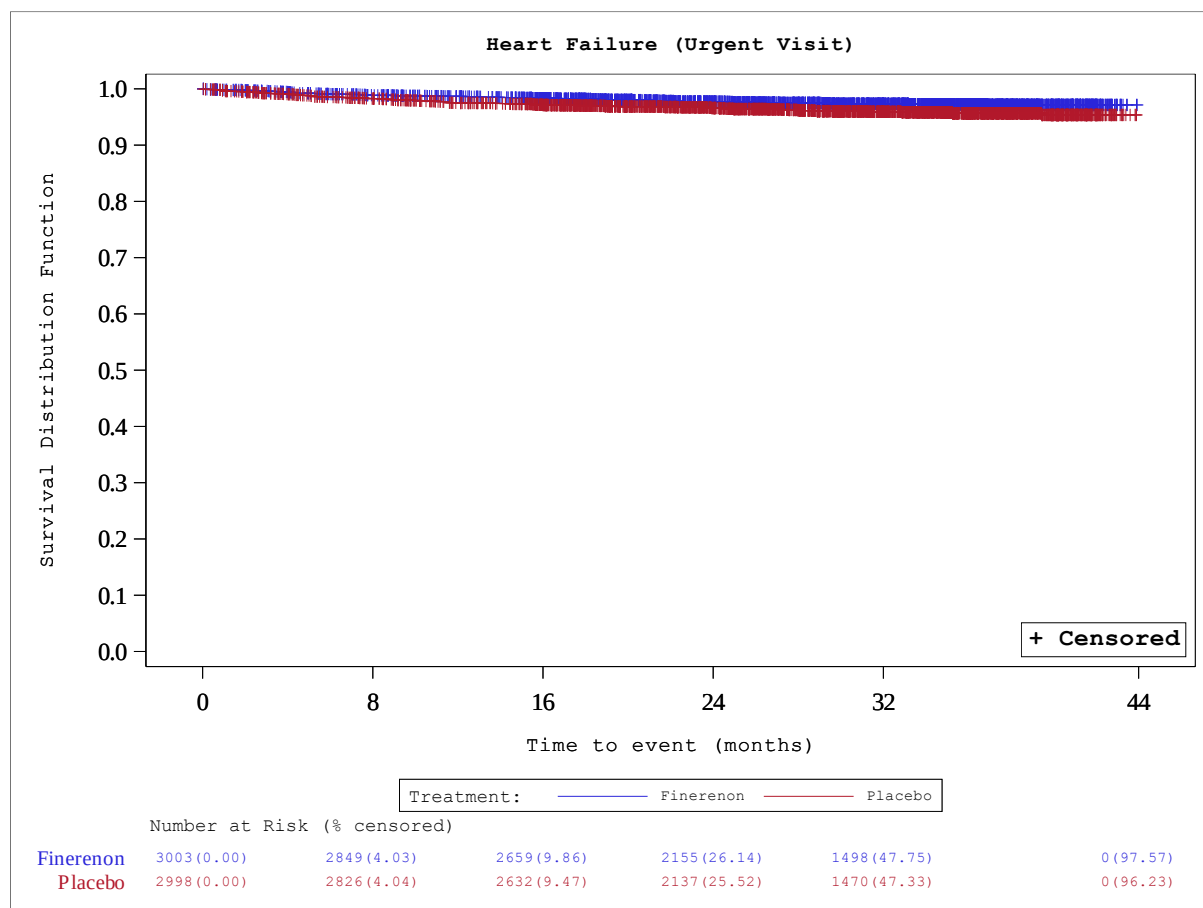


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für dringende HF-bedingte Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

In der Studie FINEARTS-HF war bei 2,4% der Patienten im Interventionsarm und bei 3,8% der Patienten im Kontrollarm eine dringende HF-bedingte Visite erforderlich. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47; 0,85]; $p=0,0019$).

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

Da der Endpunkt dringende HF-bedingte Visite nur in der Studie FINEARTS-HF erhoben wurde, ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich.

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 Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung. Als kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung wurden solche Hospitalisierungen gewertet, die gemäß Prüfarzt als HF-bedingt eingeschätzt wurden, sowie Hospitalisierungen mit Ursache in den folgenden SMQ: HF, Gefäßerkrankungen des ZNS, ischämische Herzkrankheit, Myokardinfarkt, supraventrikuläre Tachyarrhythmien. In der in den Studienunterlagen präspezifizierten Definition einer kardiovaskulären Hospitalisierung wurden auch dringende HF-bedingte Visiten, eingeschätzt durch den Prüfarzt, eingeschlossen. Für das vorliegende Nutzendossier werden diese Ereignisse nicht berücksichtigt. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, was früher auftrat. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert. Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell,

Studie	Operationalisierung
	dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
FIDELIO-DKD	Der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung. Als kardiovaskuläre Hospitalisierung gelten folgende durch den Prüfarzt eingestufte Ereignisse, die mit einer Hospitalisierung verbunden waren: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, HF-bedingte Hospitalisierung, erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern, andere kardiovaskuläre Hospitalisierung, nicht-tödlicher Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
FIGARO-DKD	Der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung ist analog zur Studie FIDELIO-DKD definiert und operationalisiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-47 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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 kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	754/3.003 (25,1)	NE [NE; NE]	819/2.998 (27,3)	NE [NE; NE]	0,90 [0,82; 1,00] 0,0397
FIDELIO-DKD	56/195 (28,7)	NE [45,10; NE]	78/241 (32,4)	NE [39,77; NE]	0,80 [0,56; 1,15] 0,2204
FIGARO-DKD	82/290 (28,3)	NE [NE; NE]	106/281 (37,7)	NE [49,07; NE]	0,75 [0,56; 1,01] 0,0576
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

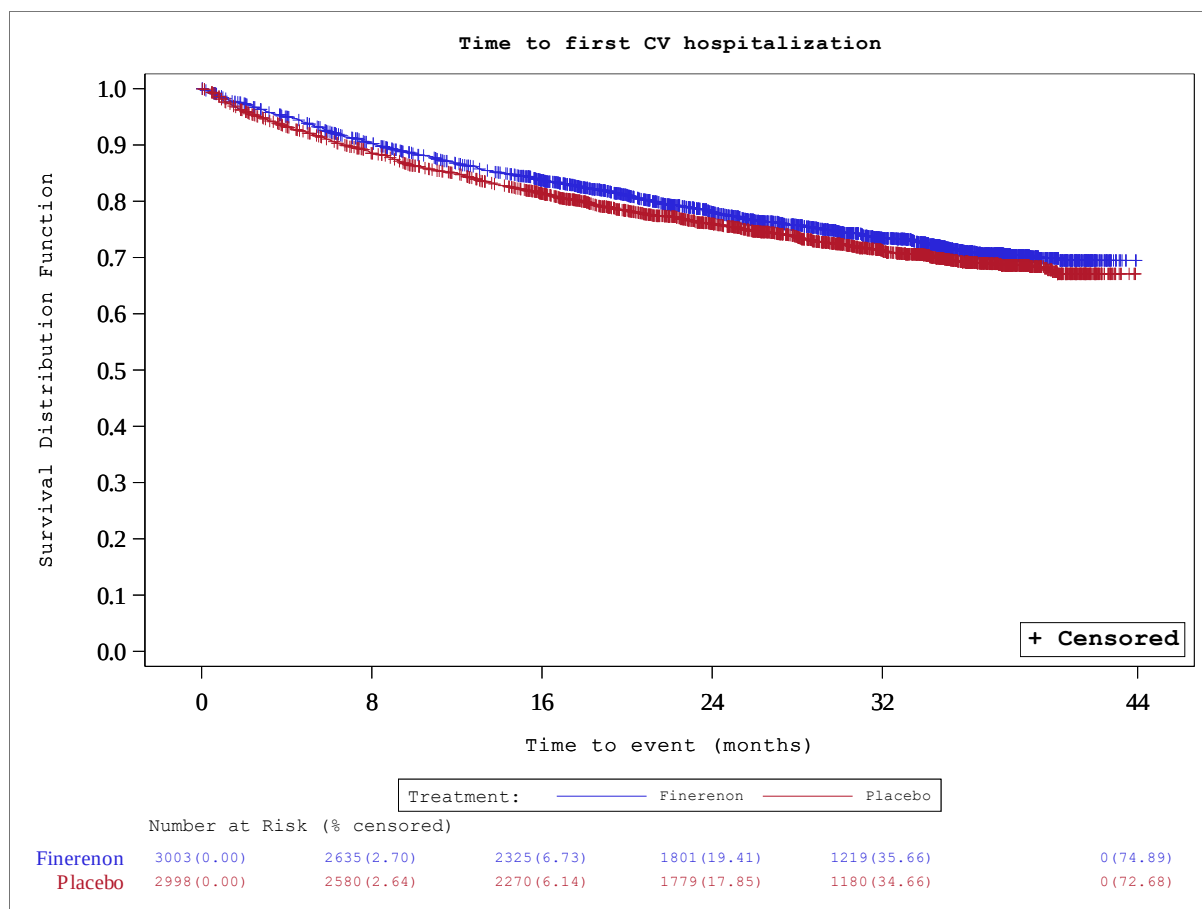


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

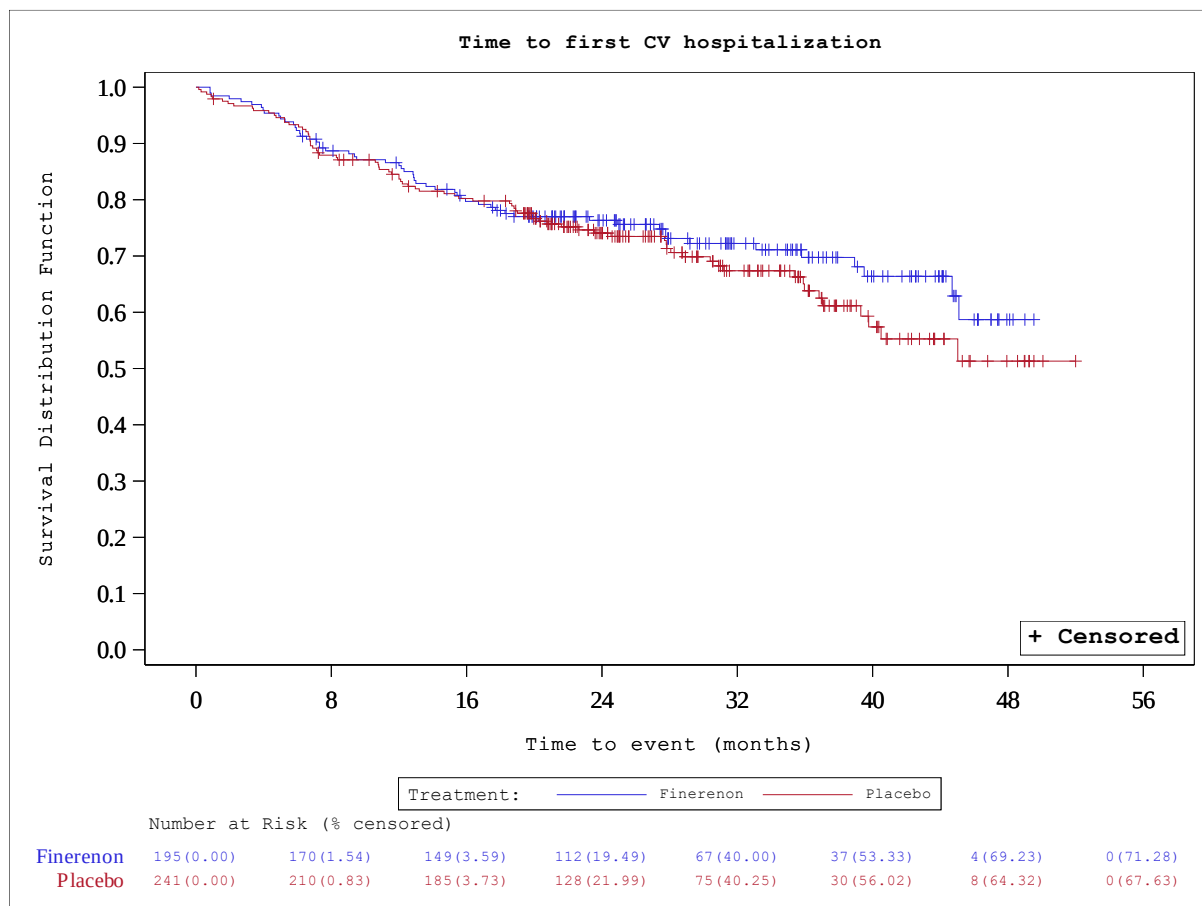


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

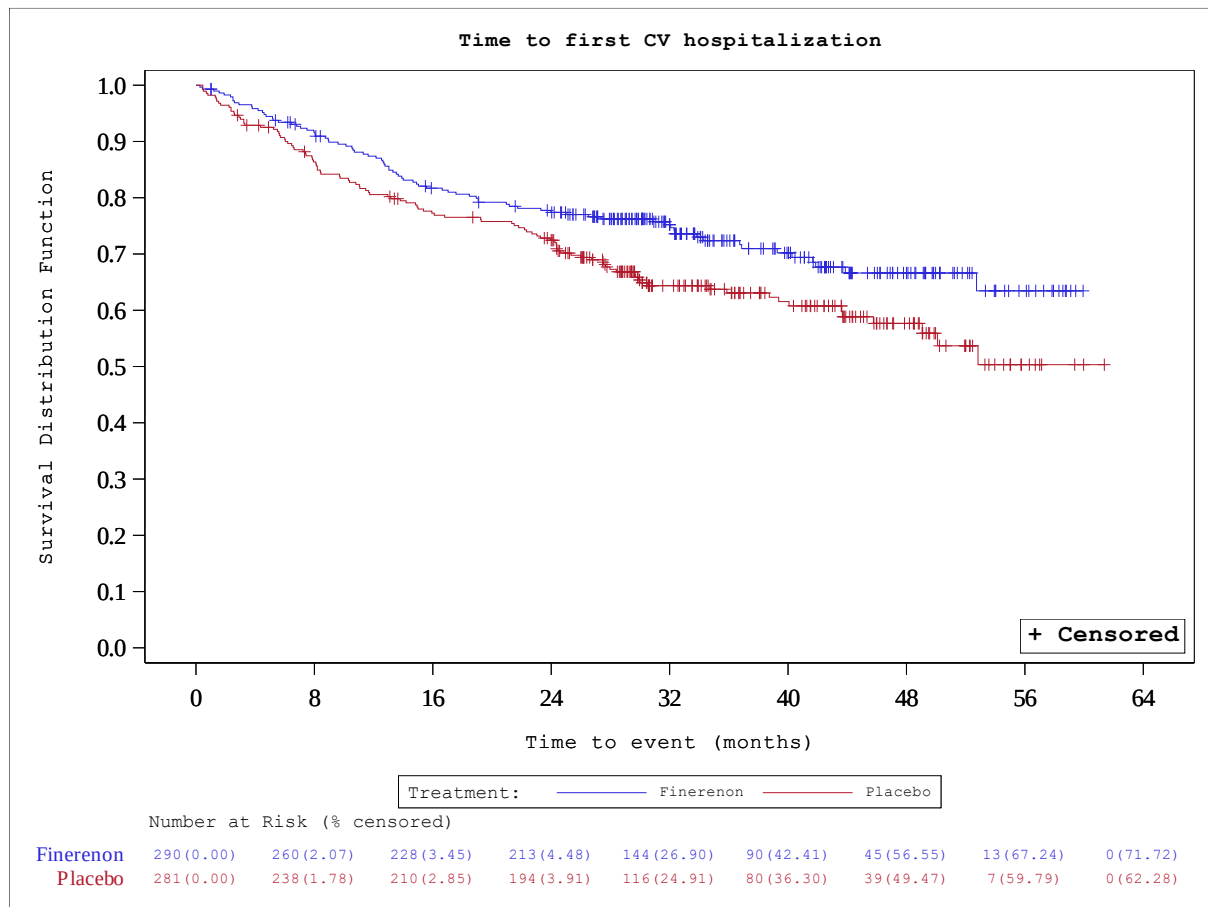


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Für die Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung zeigte sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,90 [0,82; 1,00]; $p=0,0397$). Im Interventionsarm wurde bei 25,1% der Patienten eine kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung beobachtet, im Kontrollarm waren es 27,3%. In den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden.

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

Gepoolte Analyse des Endpunkts kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Um eine gepoolte Analyse zu ermöglichen, wurde die in der Studie FINEARTS-HF präspezifizierte Definition einer kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung modifiziert, indem dringende HF-bedingte Visiten, die in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht erfasst wurden, nicht als beitragendes Ereignis berücksichtigt wurden. Somit wird von einer hinreichend vergleichbaren Definition einer kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung zwischen den Studien ausgegangen. Der Endpunkt ist in allen drei Studien identisch operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung. Insgesamt sind so die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für den Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	892/3.488 (25,6)	NE [NE; NE]	1.003/3.520 (28,5)	NE [52,83; NE]	0,88 [0,80; 0,96] 0,0056
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

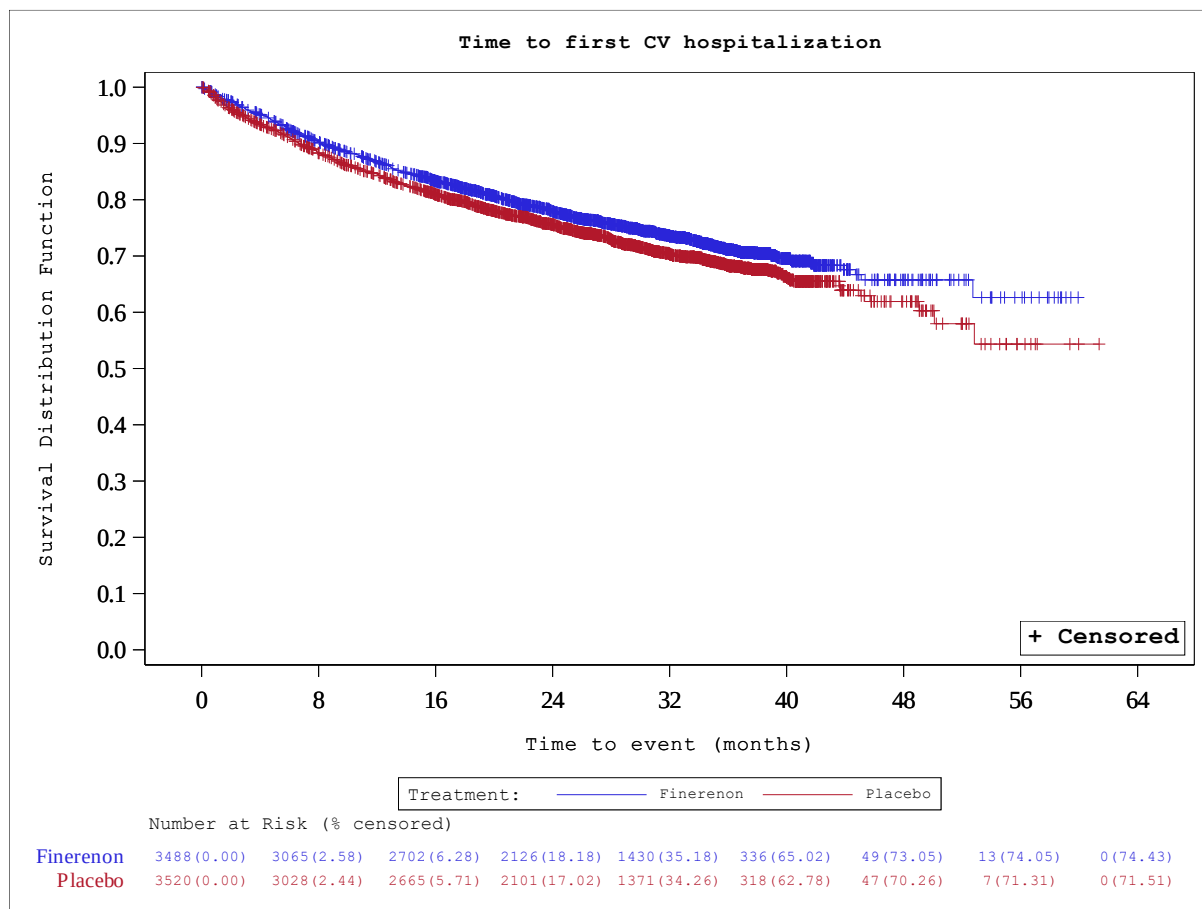


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

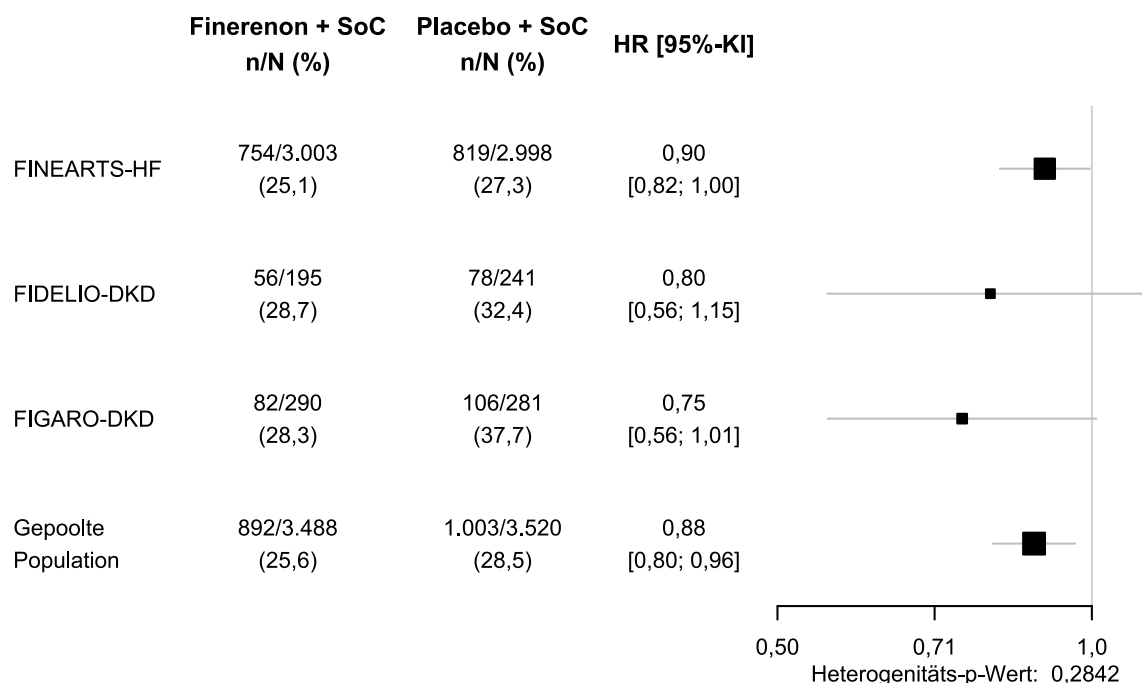


Abbildung 33: Metaanalyse für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung aus RCT

Für die Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC in der gepoolten Population (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,96]; $p=0,0056$). Es konnte keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten nachgewiesen werden ($p=0,2842$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.3.5 Myokardinfarkt – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Myokardinfarkt

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der Endpunkt Myokardinfarkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht-tödlichen oder bis zum tödlichen Myokardinfarkt. Tödliche Myokardinfarkte

Studie	Operationalisierung
	wurden durch ein CEC adjudiziert, nicht-tödliche Myokardinfarkte wurden durch den behandelnden Prüfarzt bewertet. Als tödlicher Myokardinfarkt wurden solche Ereignisse adjudiziert, bei dem der Tod innerhalb 14 Tagen nach festgestelltem Myokardinfarkt eintrat und keine andere Todesursache nachgewiesen werden konnte (ebenso Todesfälle, die aufgrund Komplikationen des Myokardinfarkts auftraten), bei einem Autopsiebefund, der auf einen kürzlichen Myokardinfarkt hinweist ohne Evidenz für eine andere Todesursache oder ein plötzlicher Tod, der auf einen Myokardinfarkt hinweist (akute ischämische Symptome und eines der folgenden: EKG-Veränderungen, die auf eine akute Verletzung hinweisen, abnormale kardiale Biomarker oder Hinweise auf neue Anomalien der Herzwandbewegung). 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 eines Myokardinfarkts verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
FIDELIO-DKD	Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche Myokardinfarkte wurden durch ein CEC adjudiziert. Die Diagnose eines Myokardinfarkts erfolgte durch den Nachweis einer Myokardnekrose, unterstützt durch Informationen aus der klinischen Untersuchung, EKG-Veränderungen oder den Ergebnissen einer Myokard- oder Koronararterien-Bildgebung. Führt ein Myokardinfarkt nicht innerhalb von 30 Tagen zum Tod oder stand der Tod nicht im direkten Zusammenhang, wurde das Ereignis als nicht-tödlich eingestuft. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
FIGARO-DKD	Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche Myokardinfarkte wurden durch ein CEC adjudiziert und analog zur Studie FIDELIO-DKD definiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
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 4-51: 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-51 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Myokardinfarkt wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	99/3.003 (3,3)	NE [NE; NE]	82/2.998 (2,7)	NE [NE; NE]	1,21 [0,91; 1,63] 0,1948
FIDELIO-DKD	9/195 (4,6)	NE [NE; NE]	13/241 (5,4)	NE [NE; NE]	0,74 [0,30; 1,80] 0,5065
FIGARO-DKD	12/290 (4,1)	NE [NE; NE]	16/281 (5,7)	NE [NE; NE]	0,79 [0,37; 1,72] 0,5572
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

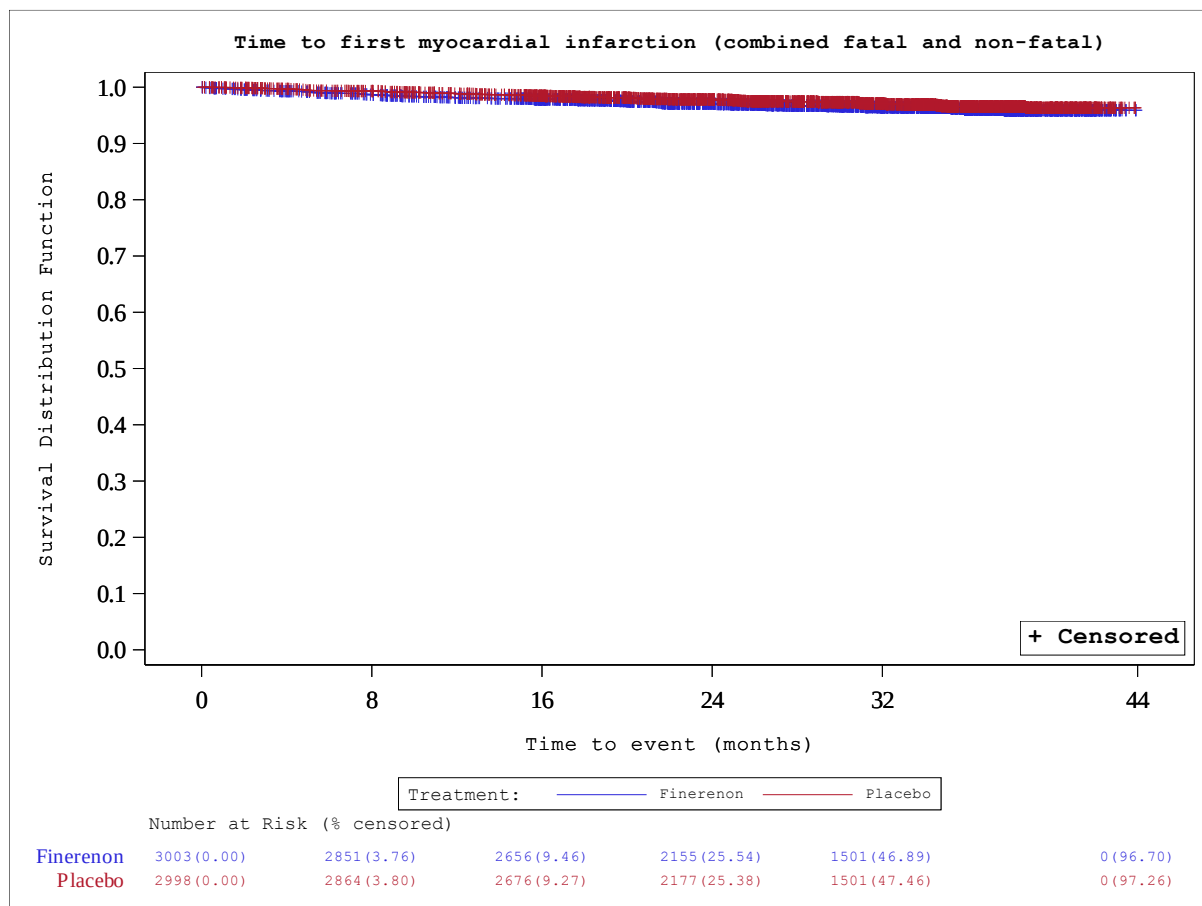


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

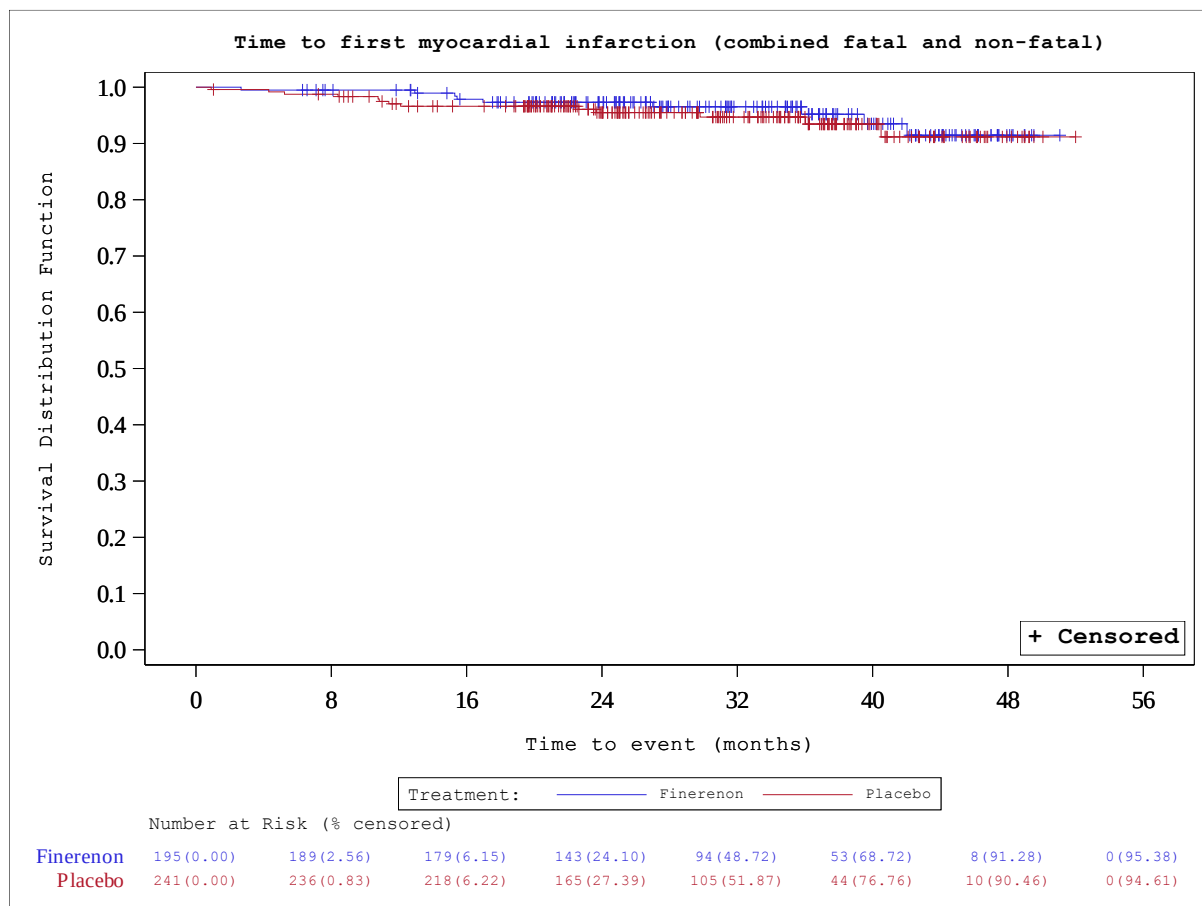


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

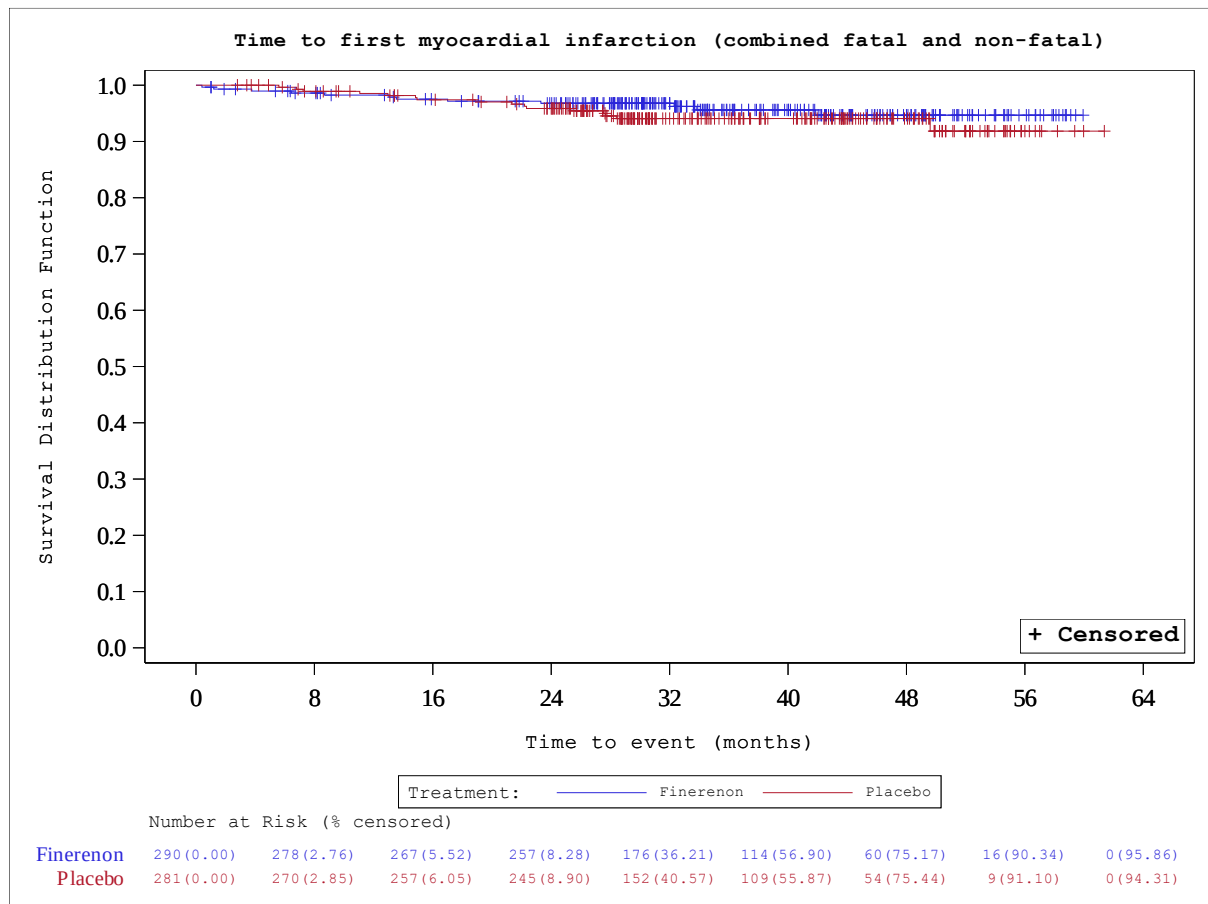


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Weder in der Studie FINEARTS-HF noch in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt nachgewiesen werden.

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

Gepoolte Analyse des Endpunkts Myokardinfarkt

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es wird ebenfalls von einer hinreichend vergleichbaren Definition eines

nicht-tödlichen oder tödlichen Myokardinfarkts zwischen den Studien ausgegangen. Der Endpunkt ist in allen drei Studien identisch operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht-tödlichen oder tödlichen Myokardinfarkt. Somit sind insgesamt die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für den Endpunkt Myokardinfarkt in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	120/3.488 (3,4)	NE [NE; NE]	111/3.520 (3,2)	NE [NE; NE]	1,10 [0,85; 1,43] 0,4624
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

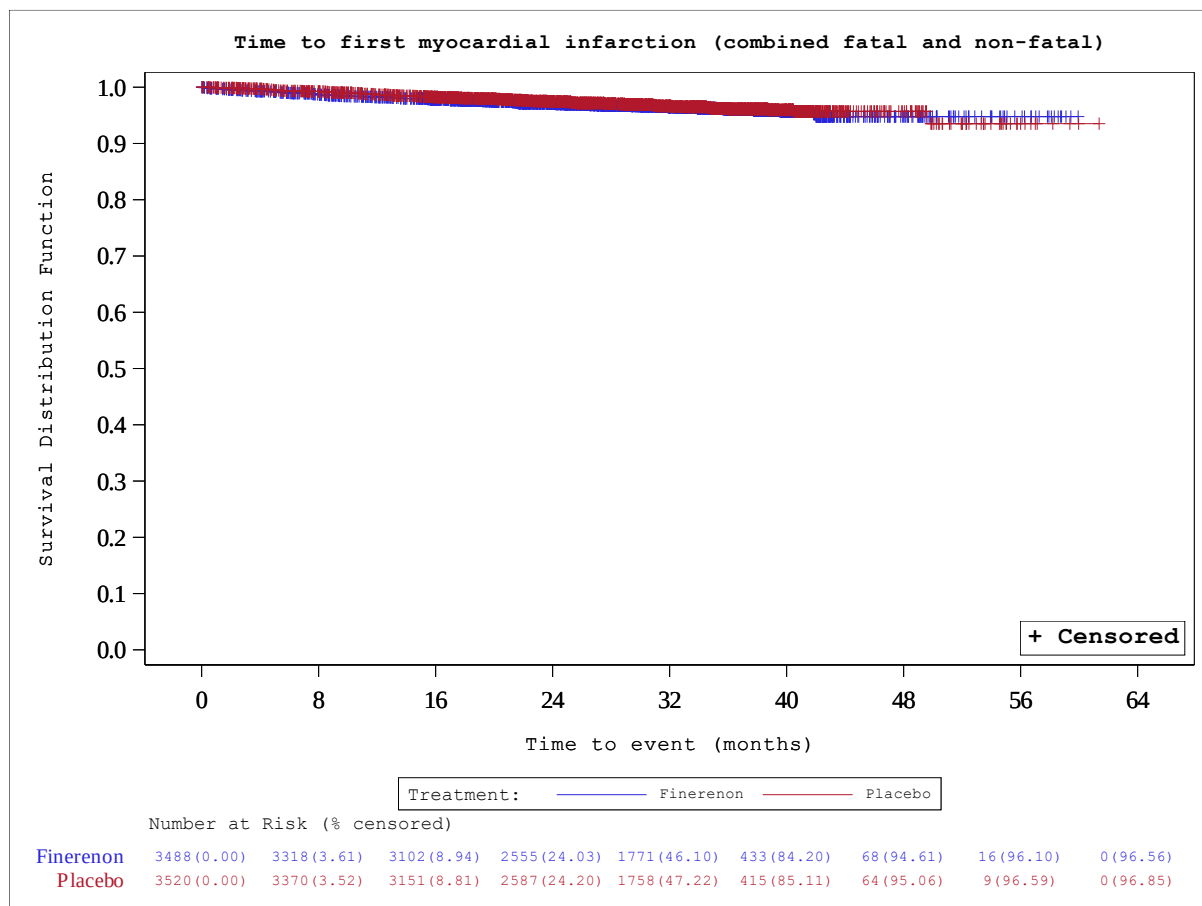


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

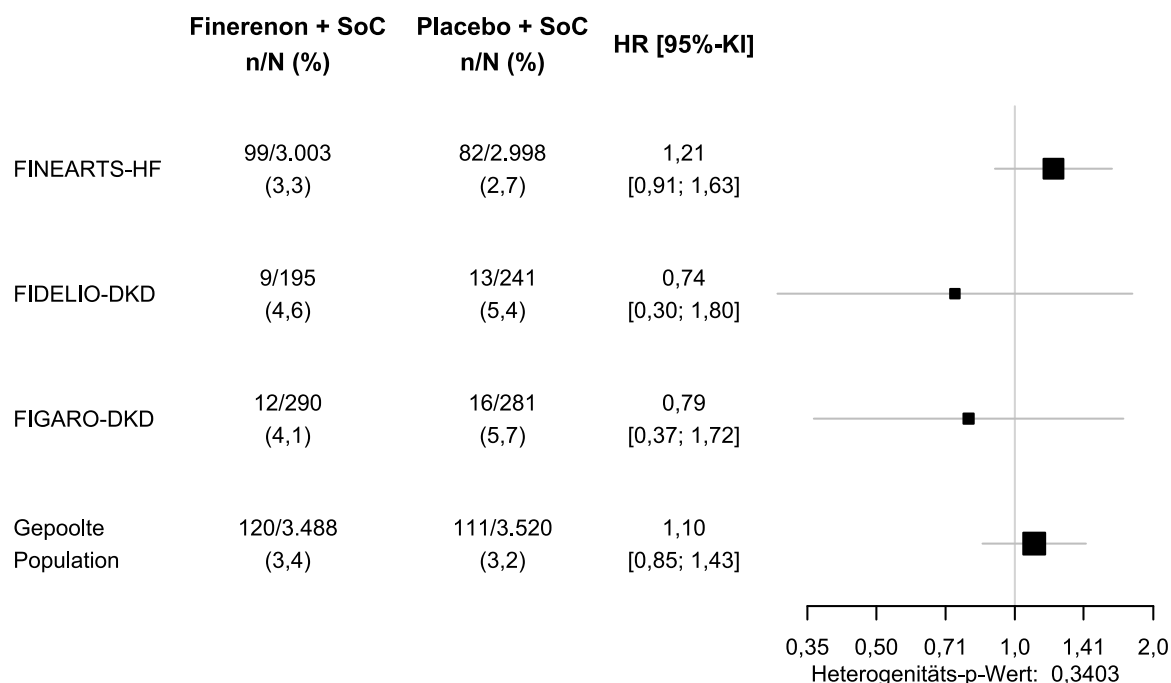


Abbildung 38: Metaanalyse für Myokardinfarkt aus RCT

In der gepoolten Population zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (HR [95%-KI]: 1,10 [0,85; 1,43]; $p=0,4624$). Es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor ($p=0,3403$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.3.6 Schlaganfall – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Schlaganfall

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der Endpunkt Schlaganfall ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht-tödlichen oder bis zum tödlichen Schlaganfall. Tödliche Schlaganfälle wurden

Studie	Operationalisierung
	durch ein CEC adjudiziert, nicht-tödliche Schlaganfälle wurden durch den behandelnden Prüfarzt bewertet. 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 eines Schlaganfalls verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
FIDELIO-DKD	Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche Schlaganfälle wurden durch ein CEC adjudiziert. Als Schlaganfälle galten akute Episoden einer fokalen oder globalen neurologischen Dysfunktion. Episoden, die weniger als 24 Stunden andauerten, wurden als relevantes Ereignis gewertet, falls eine Intervention zur Beendigung des Schlaganfalls eingeleitet wurde, der Schlaganfall diagnostisch bestätigt werden konnte oder der betroffene Patient vorher verstarb. Subdurale Hämatoome wurden als intrakranielle hämorrhagische Ereignisse und nicht als Schlaganfall klassifiziert. Führt ein Schlaganfall nicht innerhalb von 30 Tagen zum Tod oder stand der Tod nicht im direkten Zusammenhang, wurde das Ereignis als nicht-tödlich eingestuft. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
FIGARO-DKD	Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche Schlaganfälle wurden durch ein CEC adjudiziert und analog zur Studie FIDELIO-DKD definiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
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 4-55: 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-55 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Schlaganfall wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	118/3.003 (3,9)	NE [NE; NE]	107/2.998 (3,6)	NE [NE; NE]	1,11 [0,85; 1,44] 0,4367
FIDELIO-DKD	7/195 (3,6)	NE [NE; NE]	7/241 (2,9)	NE [NE; NE]	1,12 [0,38; 3,34] 0,8400
FIGARO-DKD	12/290 (4,1)	NE [NE; NE]	8/281 (2,8)	NE [NE; NE]	1,33 [0,54; 3,29] 0,5291
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

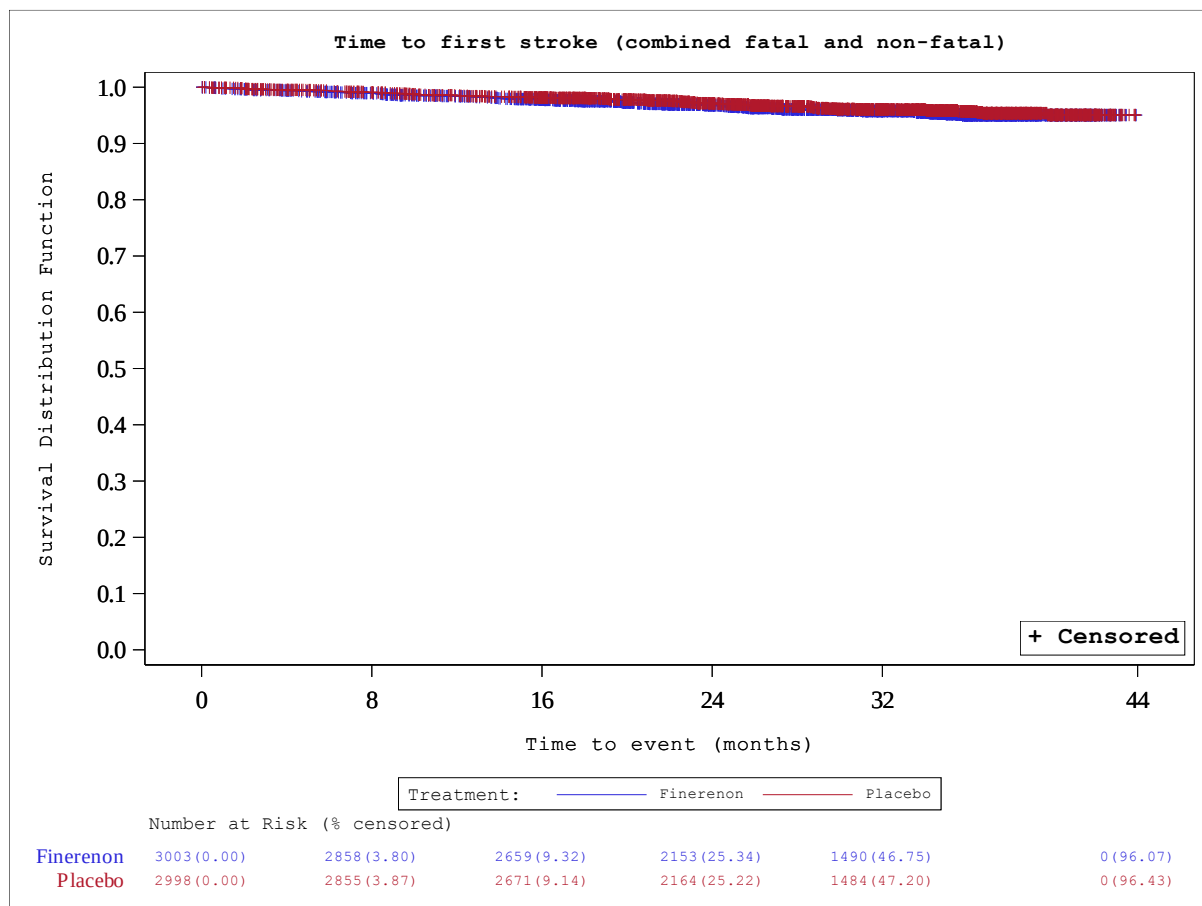


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

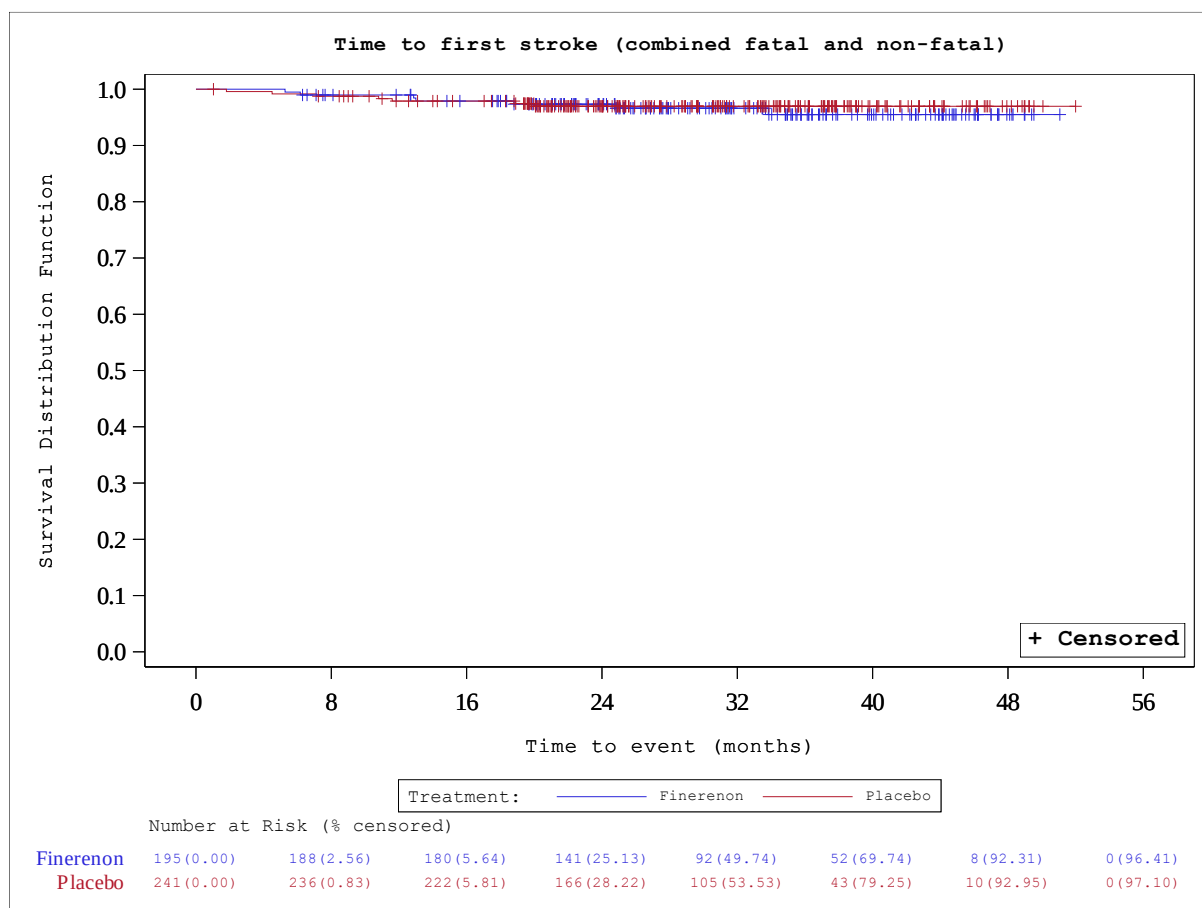


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

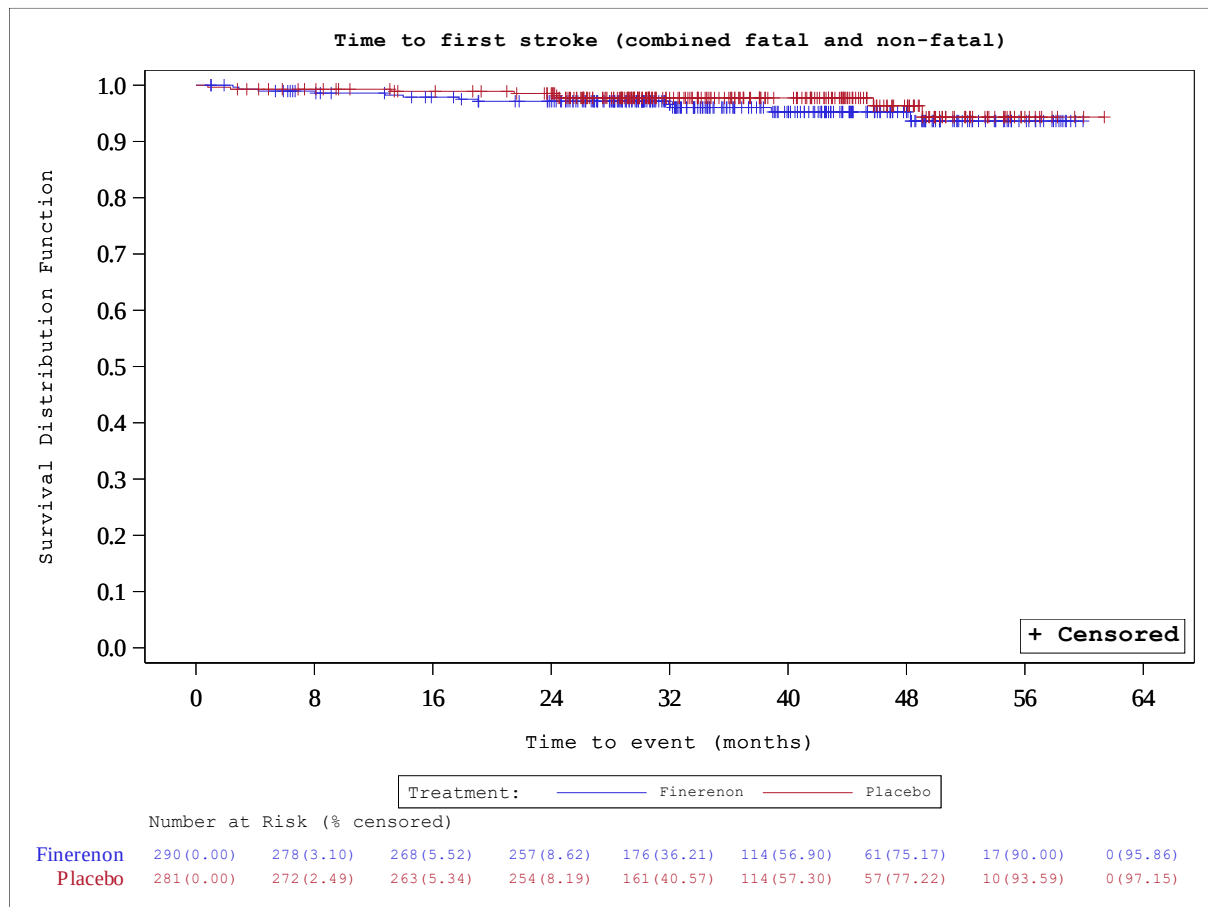


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Weder in der Studie FINEARTS-HF noch in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Zeit bis zum ersten Schlaganfall nachgewiesen werden.

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

Gepoolte Analyse des Endpunkts Schlaganfall

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es wird ebenfalls von einer hinreichend vergleichbaren Definition eines

nicht-tödlichen oder tödlichen Schlaganfalls zwischen den Studien ausgegangen. Der Endpunkt ist in allen drei Studien identisch operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten nicht-tödlichen oder tödlichen Schlaganfall. Somit sind insgesamt die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für den Endpunkt Schlaganfall in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	137/3.488 (3,9)	NE [NE; NE]	122/3.520 (3,5)	NE [NE; NE]	1,13 [0,89; 1,45] 0,3154
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

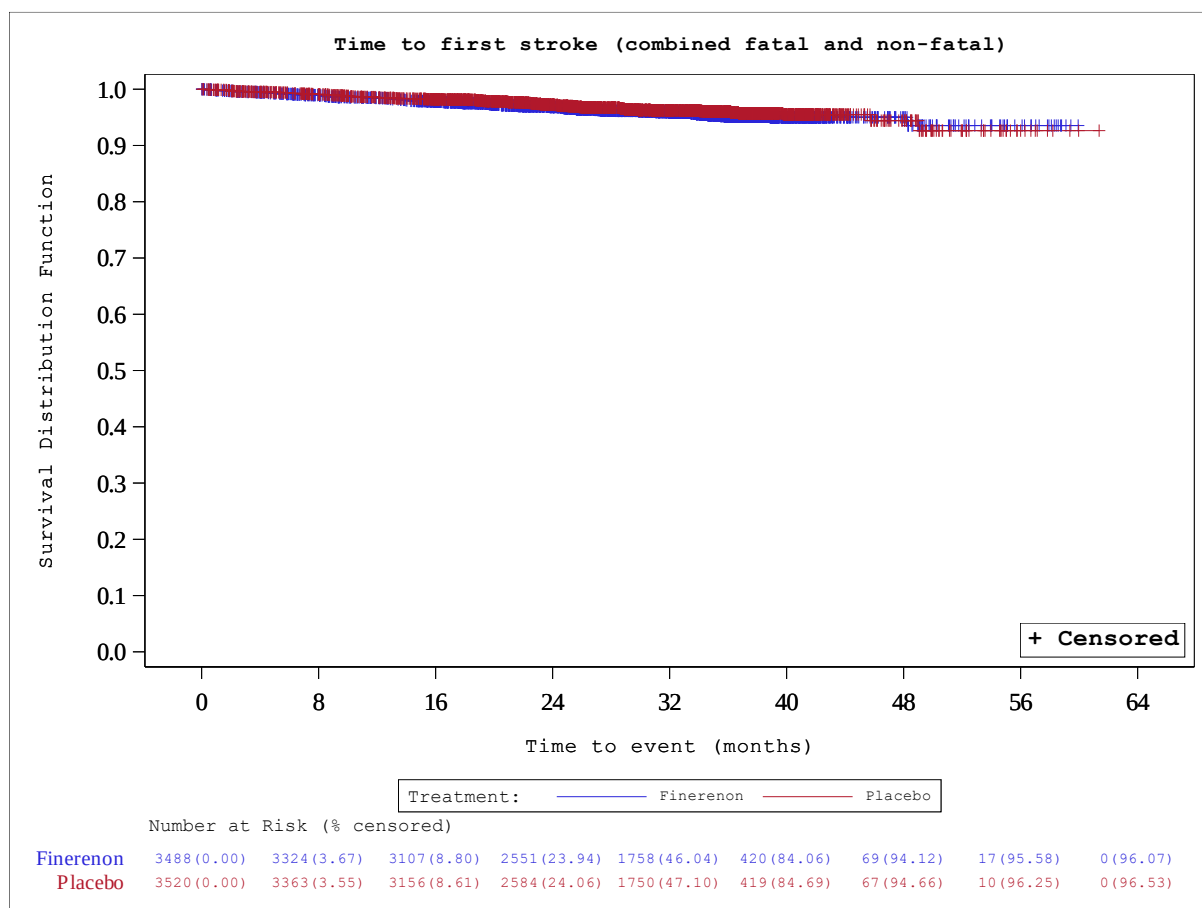


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für Schlaganfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

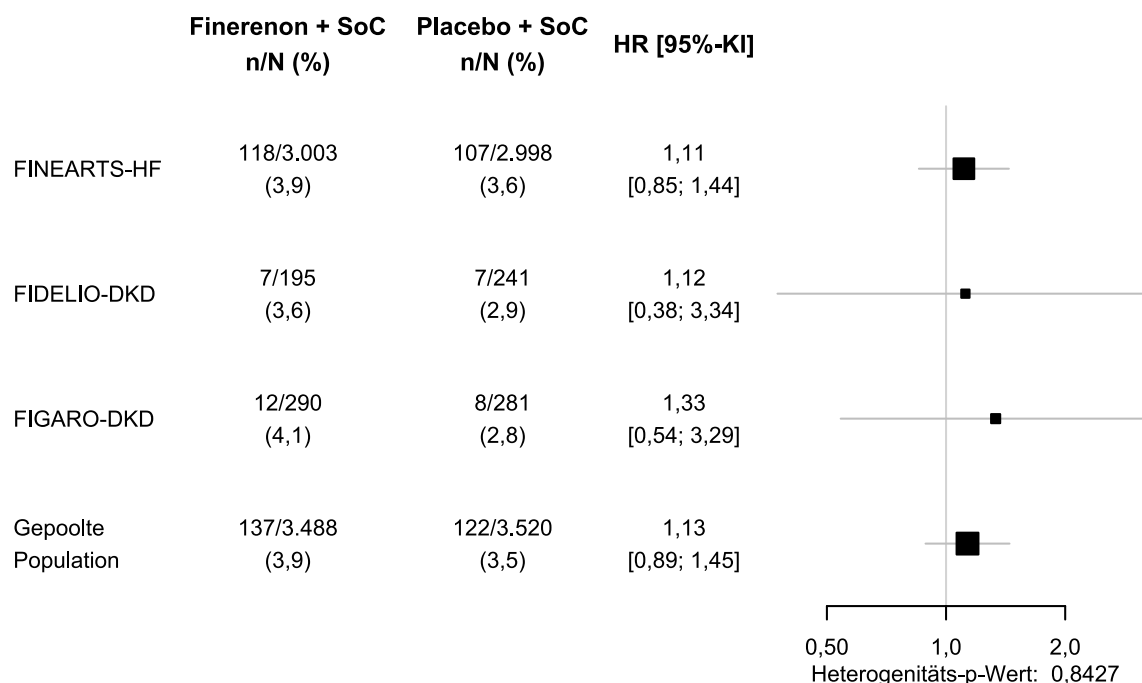


Abbildung 43: Metaanalyse für Schlaganfall aus RCT

In der gepoolten Population zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Zeit bis zum ersten Schlaganfall (HR [95%-KI]: 1,13 [0,89; 1,45]; $p=0,3154$). Es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor ($p=0,8427$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.3.7 Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der vorliegende Endpunkt ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten, die zuvor kein Vorhofflimmern aufwiesen. Der Endpunkt wurde durch ein CEC anhand EKG bewertet.

Studie	Operationalisierung
	Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten verfügbaren Zeitpunkt zensiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der Patienten des FAS ohne Vorgeschichte von Vorhofflimmern. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
FIDELIO-DKD	Der Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern wurde analog zur Studie FINEARTS-HF operationalisiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der Patienten des FAS ohne Vorgeschichte von Vorhofflimmern analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
FIGARO-DKD	Der Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern wurde analog zur Studie FINEARTS-HF operationalisiert. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis der Patienten des FAS ohne Vorgeschichte von Vorhofflimmern analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt.
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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-59 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf den Patienten im FAS, die zu Baseline kein Vorhofflimmern aufwiesen, 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 erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	76/1.355 (5,6)	NE [NE; NE]	99/1.373 (7,2)	NE [NE; NE]	0,78 [0,58; 1,05] 0,0968
FIDELIO-DKD	9/147 (6,1)	NE [NE; NE]	19/192 (9,9)	NE [NE; NE]	0,65 [0,29; 1,43] 0,2782
FIGARO-DKD	15/230 (6,5)	NE [NE; NE]	16/226 (7,1)	NE [NE; NE]	0,93 [0,46; 1,91] 0,8470
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

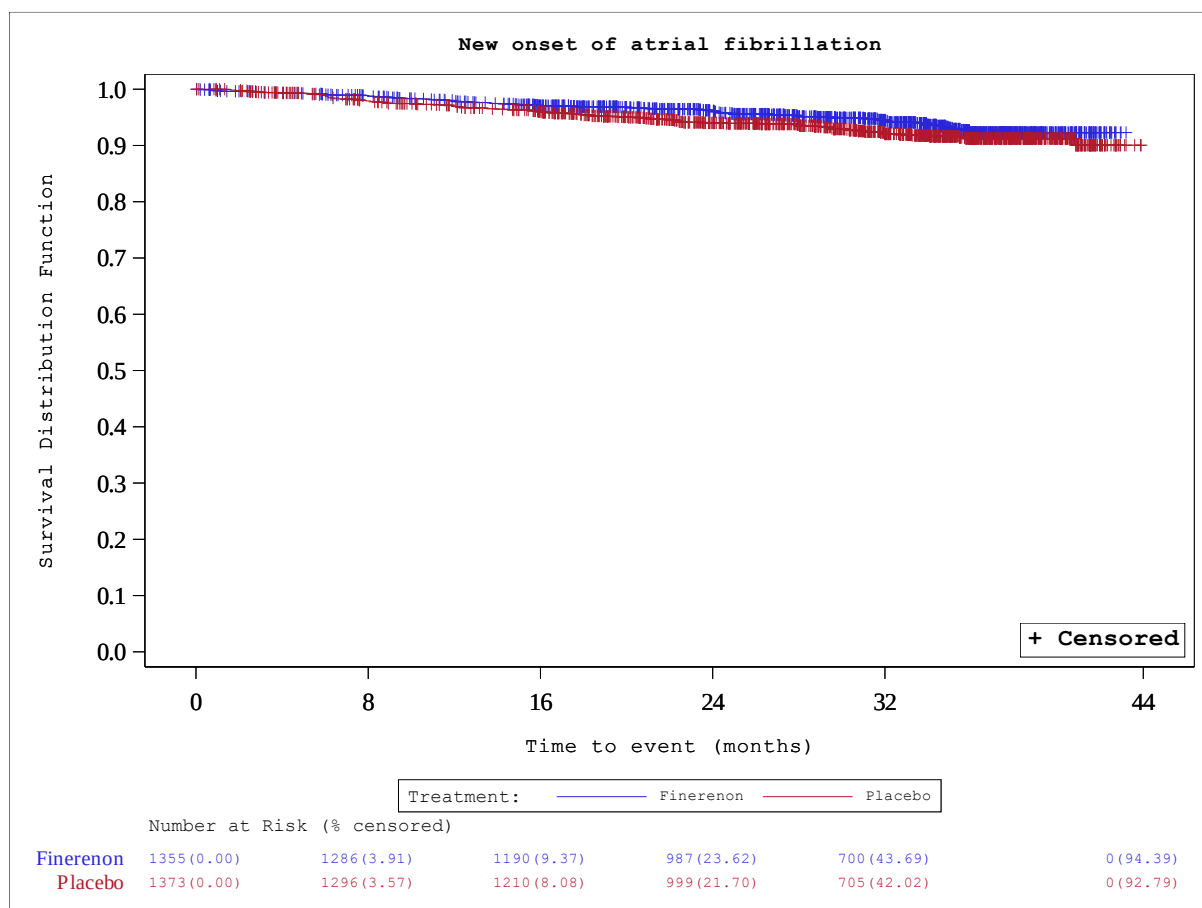


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

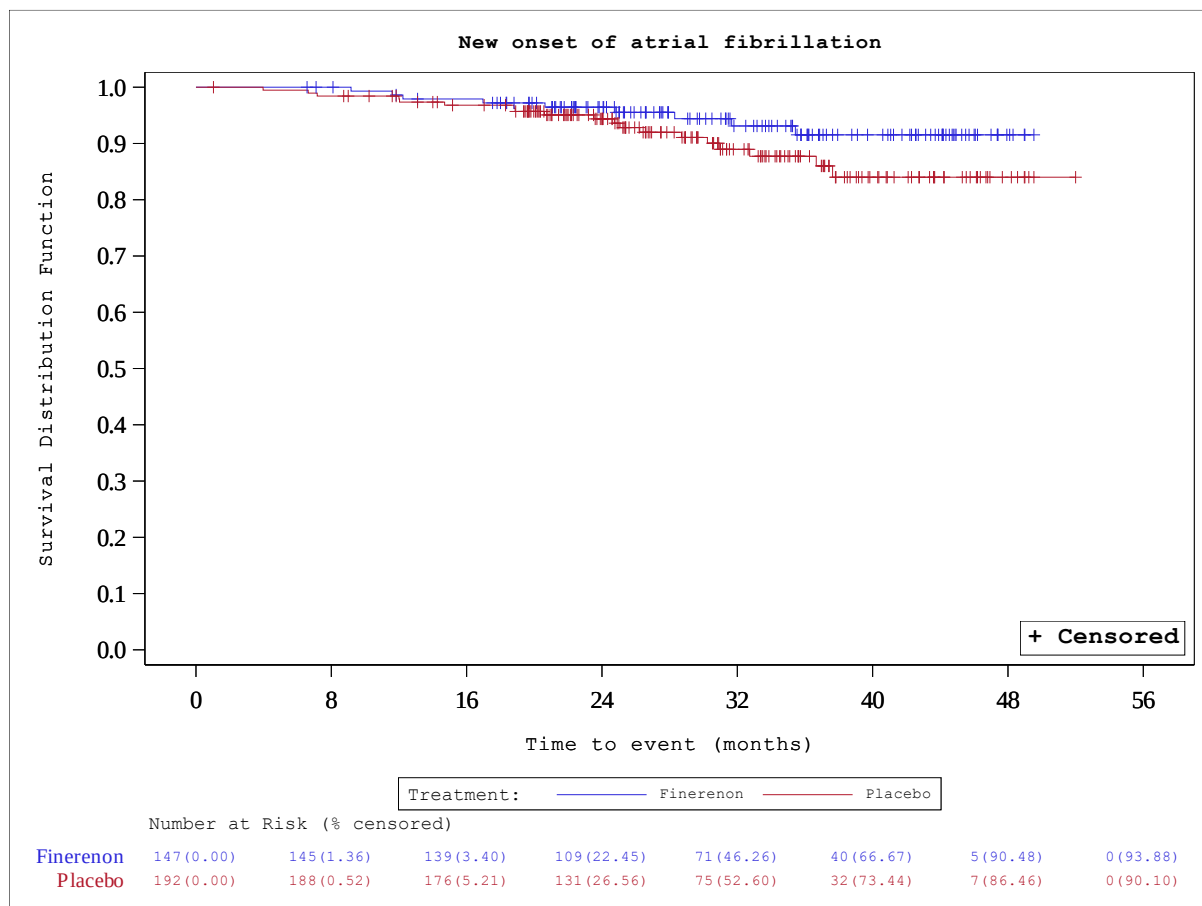


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

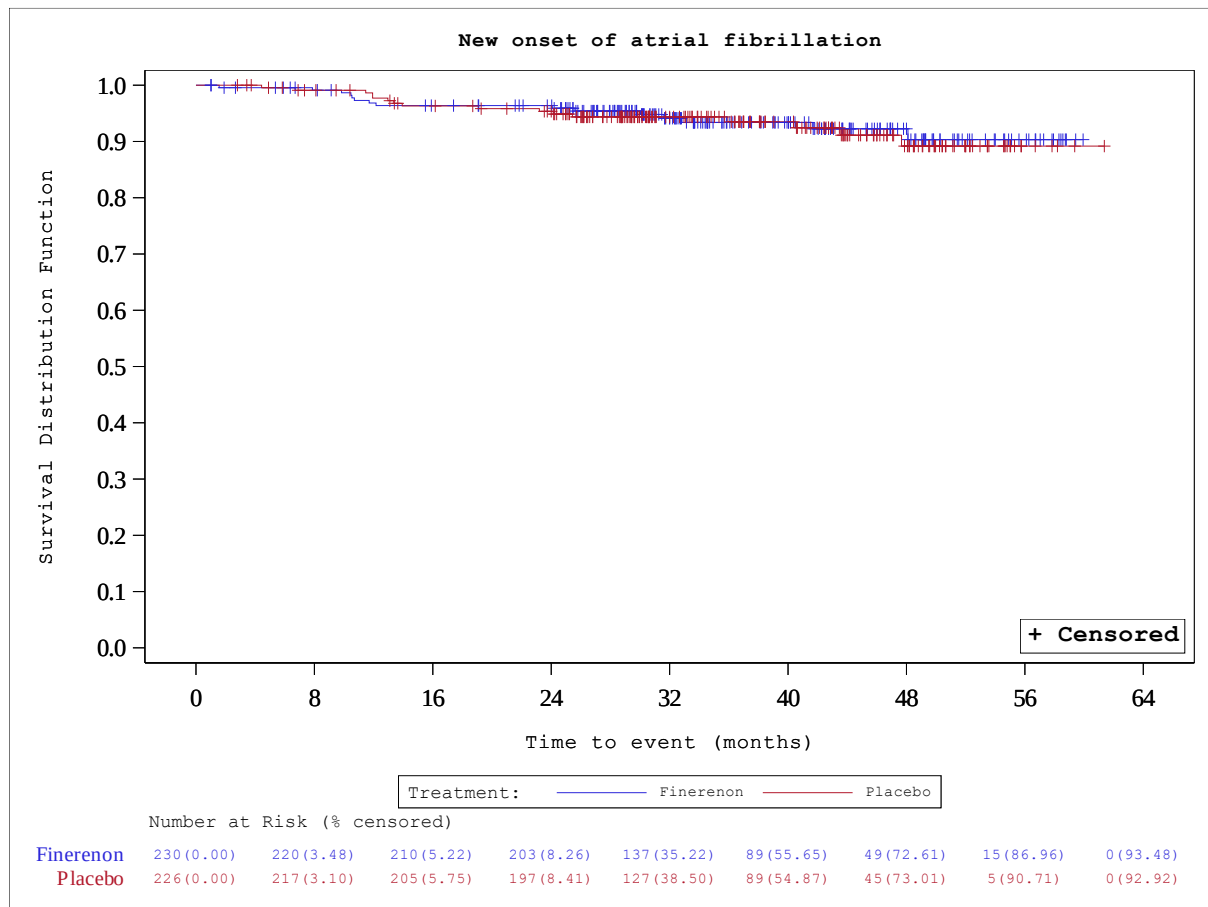


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

In der Studie FINEARTS-HF trat bei 5,6% der Patienten im Interventionsarm und 7,2% der Patienten im Kontrollarm, die zuvor kein Vorhofflimmern aufwiesen, im Studienverlauf Vorhofflimmern auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gezeigt werden (HR [95%-KI] 0,78 [0,58; 1,05]; $p=0,0968$). Auch in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

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

Gepoolte Analyse des Endpunkts erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern wurde für alle drei Studien identisch operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten, die zuvor kein Vorhofflimmern aufwiesen, bewertet durch ein CEC anhand EKG. Somit sind die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für den Endpunkt erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	100/1.732 (5,8)	NE [NE; NE]	134/1.791 (7,5)	NE [NE; NE]	0,77 [0,59; 0,99] 0,0433
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

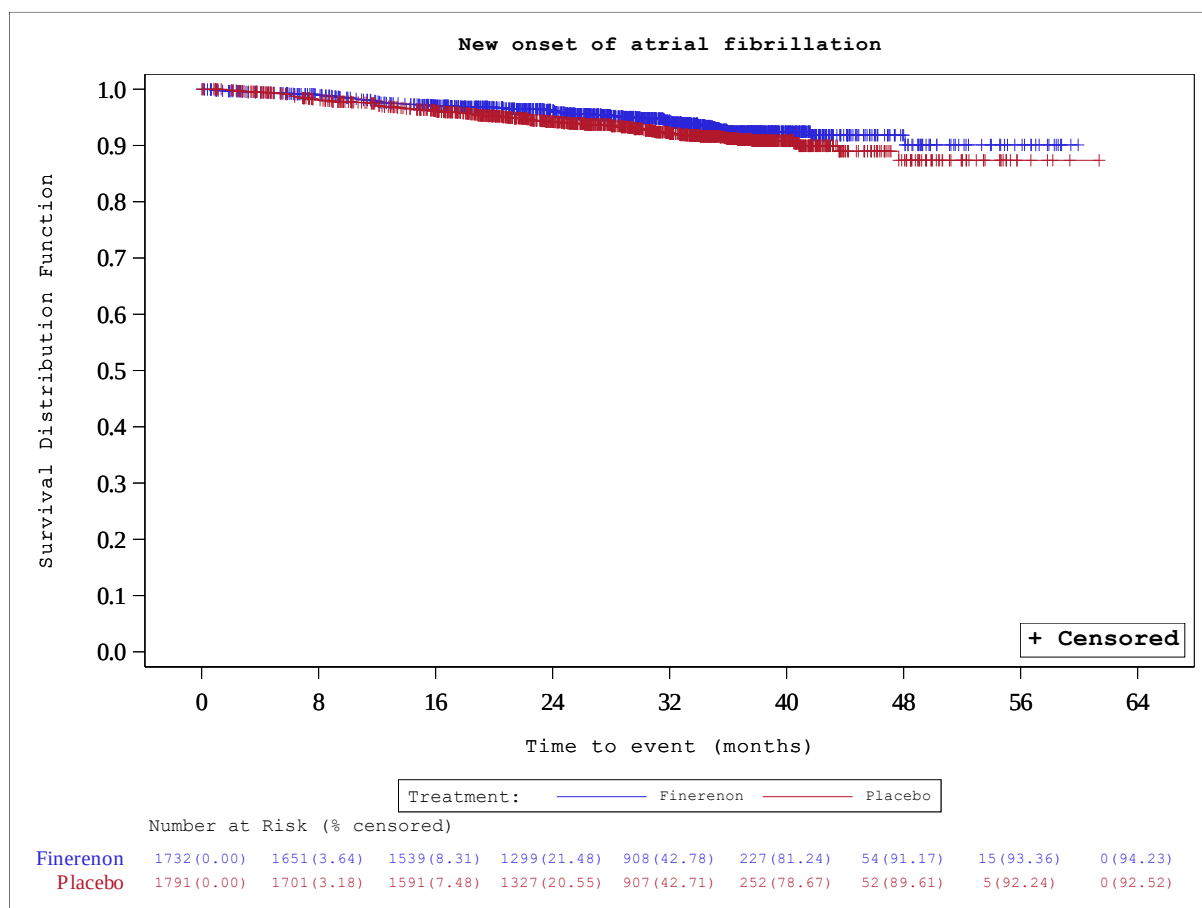


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

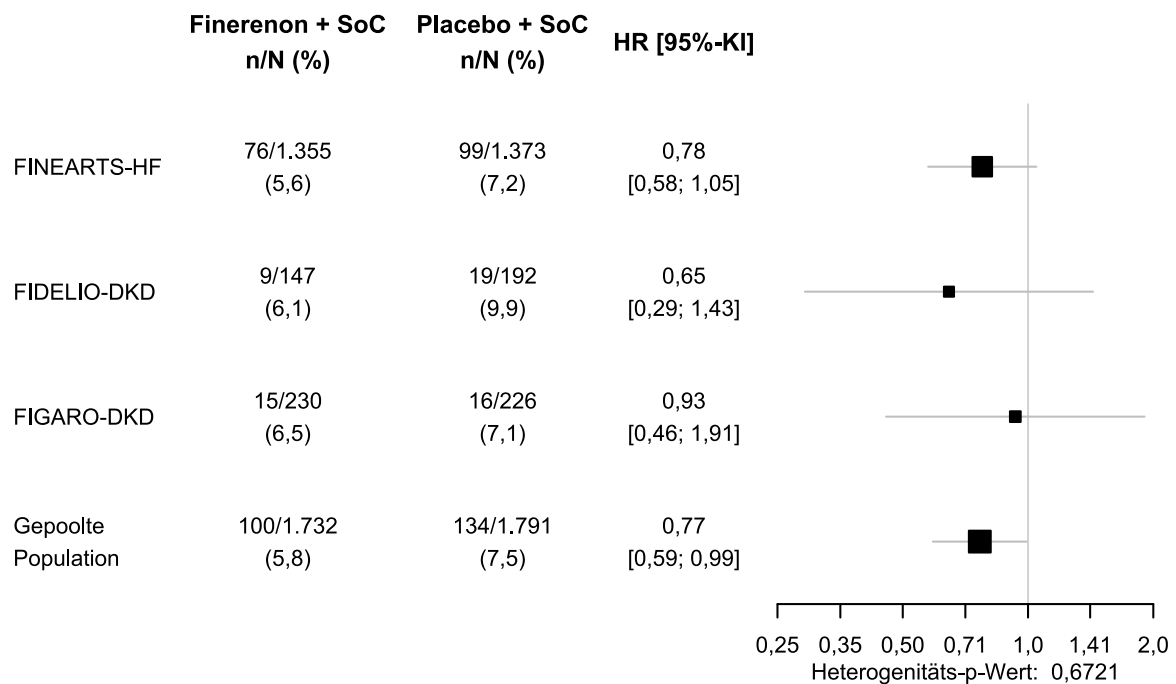


Abbildung 48: Metaanalyse für erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern aus RCT

In der gepoolten Population lag der Anteil an Patienten, die zuvor kein Vorhofflimmern aufwiesen und bei denen im Studienverlauf erstmalig Vorhofflimmern auftrat bei 5,8% im Interventionsarm und bei 7,5% im Kontrollarm. Dieser Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 0,99]; $p=0,0433$). Es konnte keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten nachgewiesen werden ($p=0,6721$).

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 Renal bedingte Morbidität – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von renal bedingter Morbidität

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Die renal bedingte Morbidität wird mittels eines kombinierten Nierenendpunkts abgebildet. Der kombinierte Nierenendpunkt ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: • Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline (entspricht einer Verdopplung des Serumkreatinins), wobei die Abnahme der eGFR über mindestens 4 Wochen andauern muss • Anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, wobei die Abnahme der eGFR in einer zweiten Messung, frühestens 4 Wochen nach der ersten Messung, bestätigt werden musste • Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (terminale Niereninsuffizienz) Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation wurden durch ein CEC bewertet, die eGFR-Komponenten wurden anhand zentraler Labormessungen ermittelt. Für ‚Beginn von Dialyse‘ musste die Dialyse entweder für mindestens 30 Tage ohne resultierende erkennbare Verbesserung der Nierenfunktion erforderlich gewesen sein, eine Nierenersatztherapie war indiziert und vom Prüfarzt empfohlen, aber vom Patienten abgelehnt, oder der Patient starb innerhalb von 30 Tagen nach Initiierung der Nierenersatztherapie. Die Auswertung des kombinierten Endpunkts und seiner Einzelkomponenten erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt der letztverfügbaren Messung der eGFR (inkl. EoS-Visite) zensiert. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für den kombinierten Nierenendpunkt wird zusätzlich deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen.
FIDELIO-DKD	Der kombinierte Nierenendpunkt wird im vorliegenden Nutzendossier für die HF-Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD analog zum Endpunkt der Studie FINEARTS-HF operationalisiert. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden analog zur Studie FINEARTS-HF definiert. Die Auswertung des kombinierten Endpunkts und seiner Einzelkomponenten erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt. Für den

Studie	Operationalisierung
	kombinierten Nierenendpunkt wird zusätzlich deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen.
FIGARO-DKD	Der kombinierte Nierenendpunkt wird im vorliegenden Nutzendossier für die HF-Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD analog zum Endpunkt der Studie FINEARTS-HF operationalisiert. Die dem Endpunkt zugrunde liegenden Ereignisse wurden analog zur Studie FINEARTS-HF definiert. Die Auswertung des kombinierten Endpunkts und seiner Einzelkomponenten erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt. Für den kombinierten Nierenendpunkt wird zusätzlich deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen.
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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renal bedingte Morbidität 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-63 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkte der renal bedingten Morbidität wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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 die Endpunkte der renal bedingten Morbidität 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Einzelstudienresultate für den kombinierten Nierenendpunkt

Tabelle 4-64: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF					
Kombinierter Endpunkt	41/3.003 (1,4)	NE [NE; NE]	31/2.998 (1,0)	NE [NE; NE]	1,28 [0,80; 2,05] 0,2956
Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$	22/3.003 (0,7)		18/2.998 (0,6)		
Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ²	17/3.003 (0,6)		11/2.998 (0,4)		
Beginn von Dialyse oder Nieren-transplantation	2/3.003 (0,1)		2/2.998 (0,1)		

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD					
Kombinierter Endpunkt	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	31/241 (12,9)	NE [NE; NE]	0,89 [0,50; 1,60] 0,7060
Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$	6/195 (3,1)		13/241 (5,4)		
Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ²	10/195 (5,1)		13/241 (5,4)		
Beginn von Dialyse oder Nieren-transplantation	5/195 (2,6)		5/241 (2,1)		
FIGARO-DKD					
Kombinierter Endpunkt	5/290 (1,7)	NE [NE; NE]	6/281 (2,1)	NE [56,83; NE]	1,47 [0,41; 5,22] 0,5513
Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$	3/290 (1,0)		5/281 (1,8)		
Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ²	0		0		
Beginn von Dialyse oder Nieren-transplantation	2/290 (0,7)		1/281 (0,4)		
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

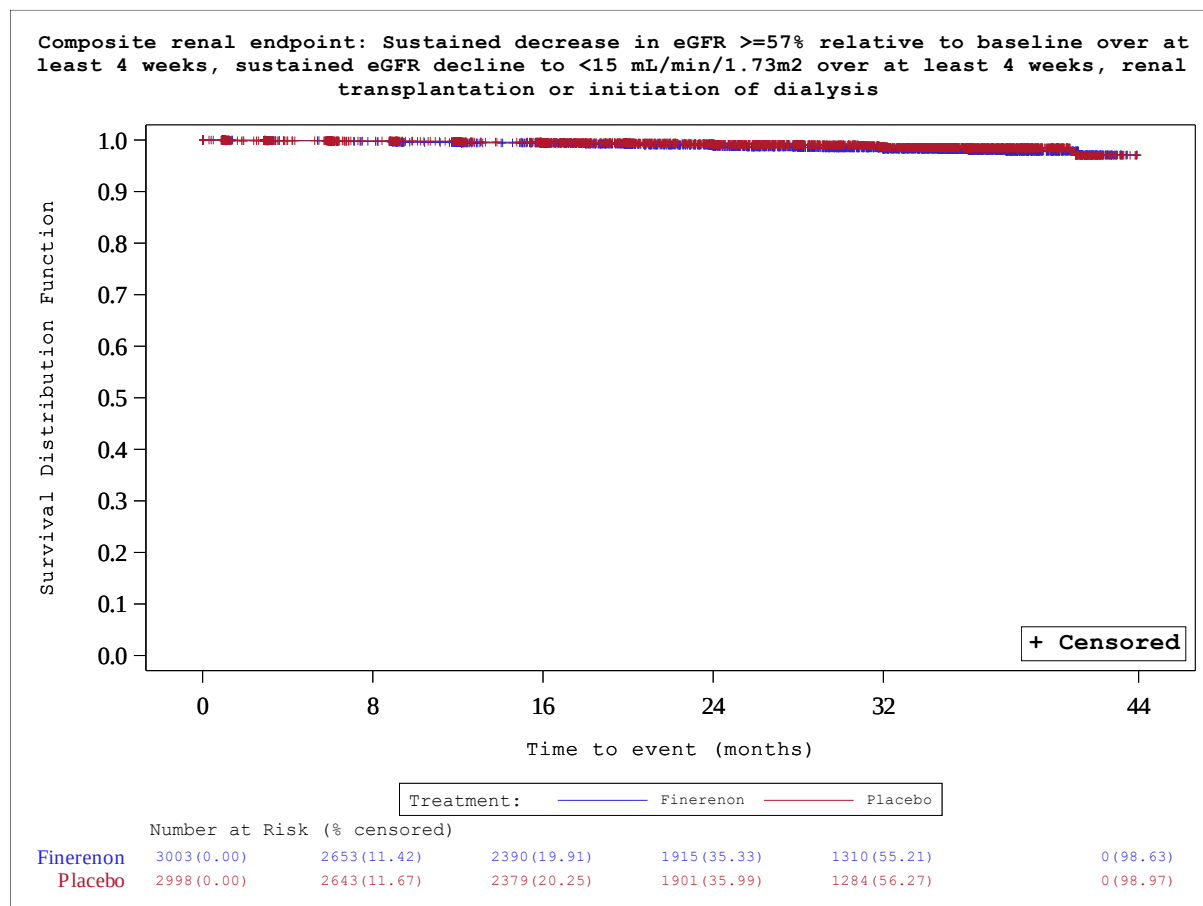


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierten Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

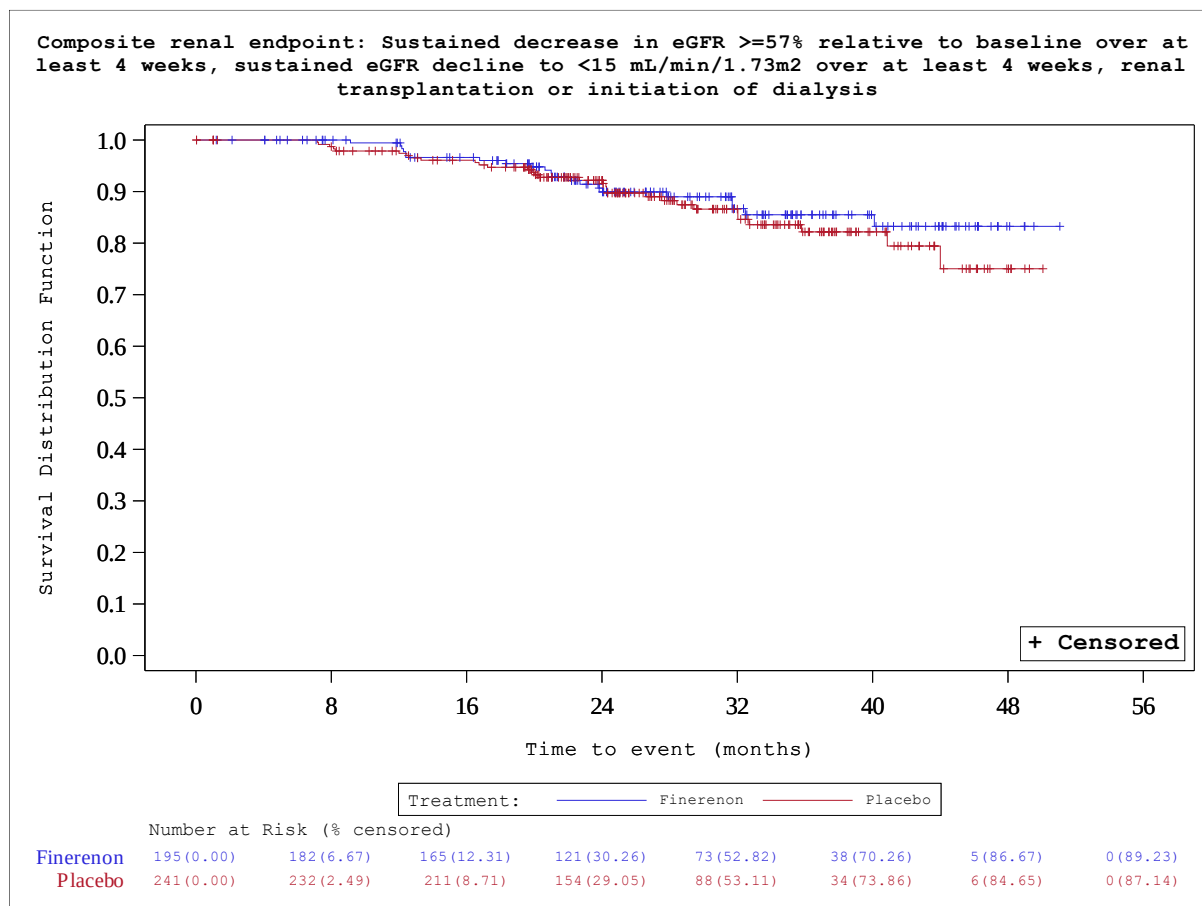


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierten Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

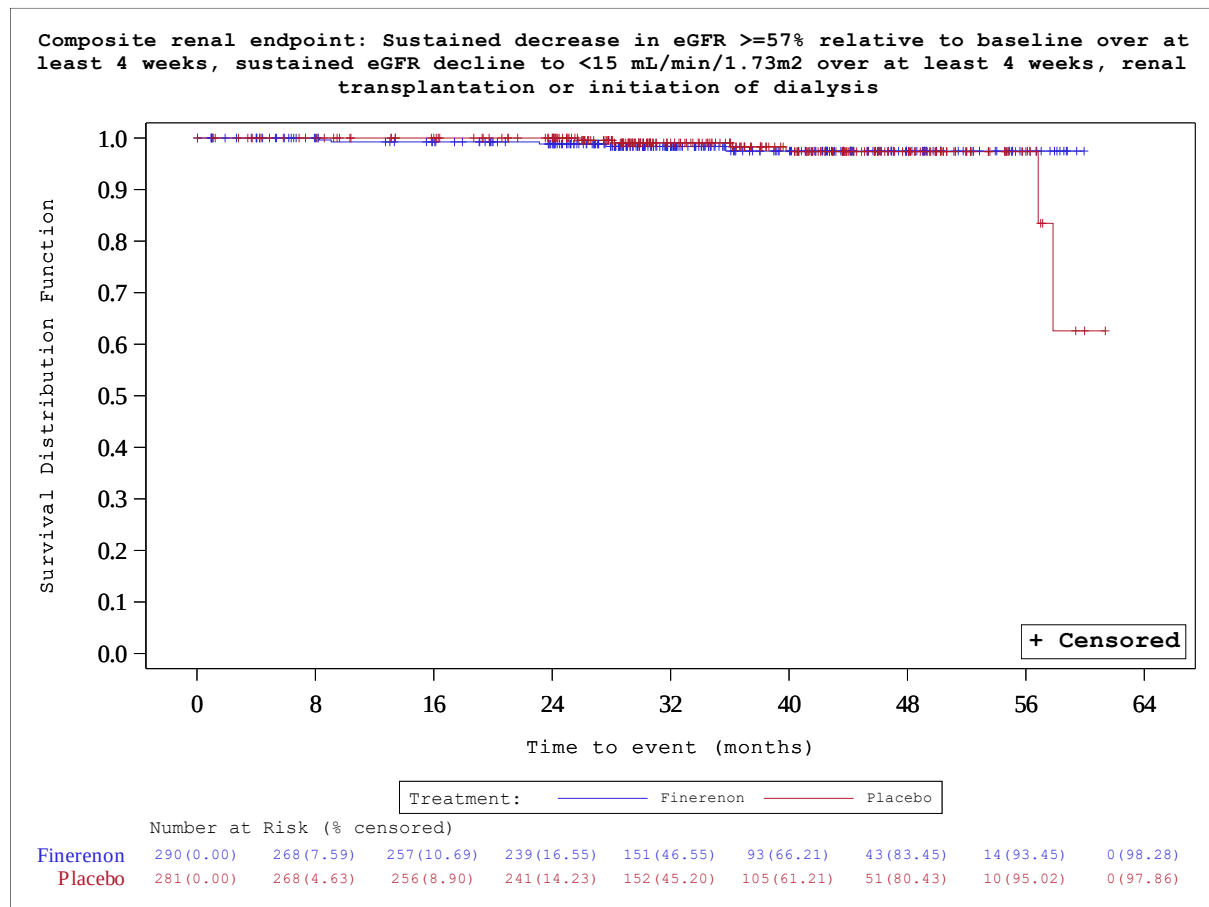


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierten Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Für den kombinierten Nierenendpunkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Studie FINEARTS-HF (HR [95%-KI]: 1,28 [0,80; 2,05]; $p=0,2956$). In den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD lag ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Einzelstudienergebnisse für den Endpunkt anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline

Tabelle 4-65: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	35/3.003 (1,2)	NE [NE; NE]	26/2.998 (0,9)	NE [NE; NE]	1,29 [0,77; 2,15] 0,3266

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	20/241 (8,3)	NE [NE; NE]	0,85 [0,40; 1,82] 0,6763
FIGARO-DKD	3/290 (1,0)	NE [NE; NE]	5/281 (1,8)	NE [57,83; NE]	1,18 [0,25; 5,49] 0,8352

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

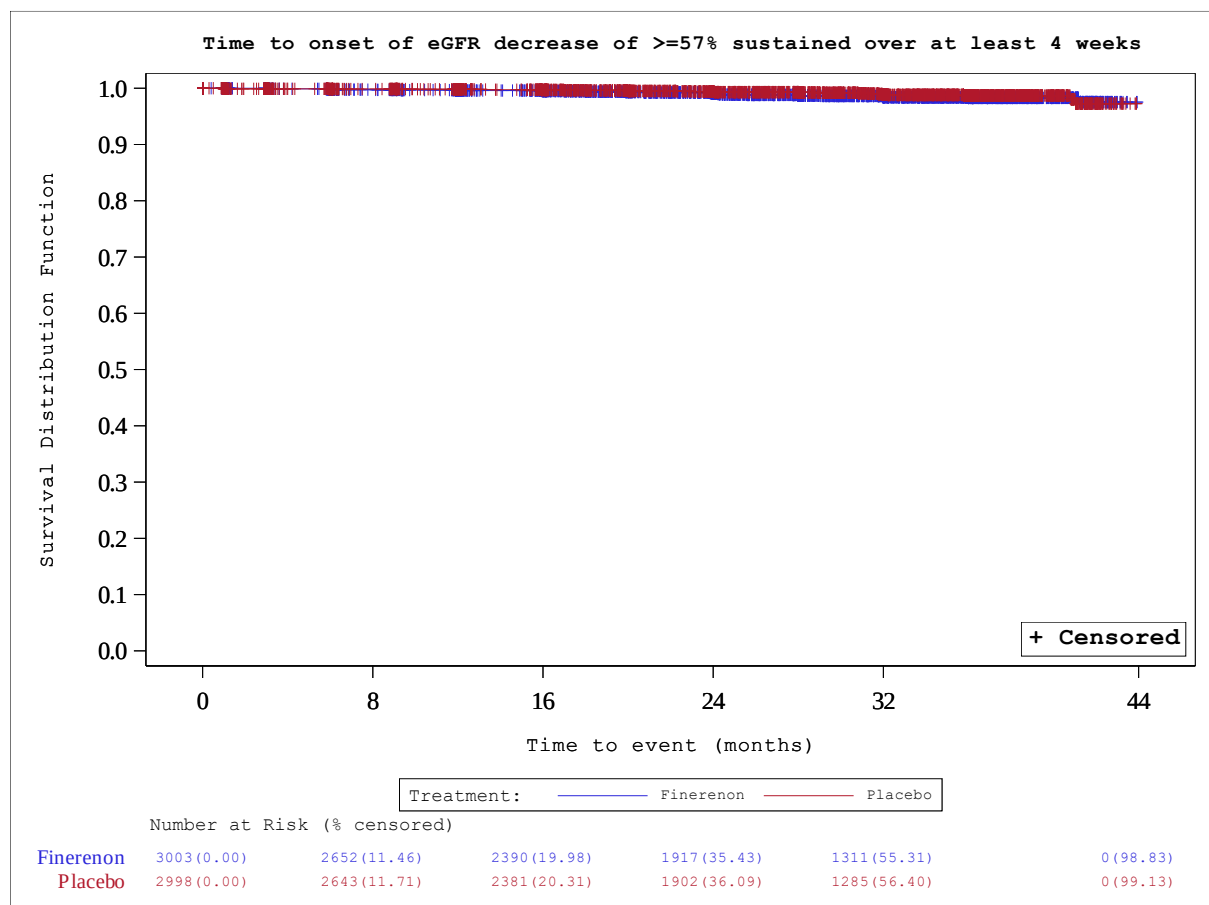


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

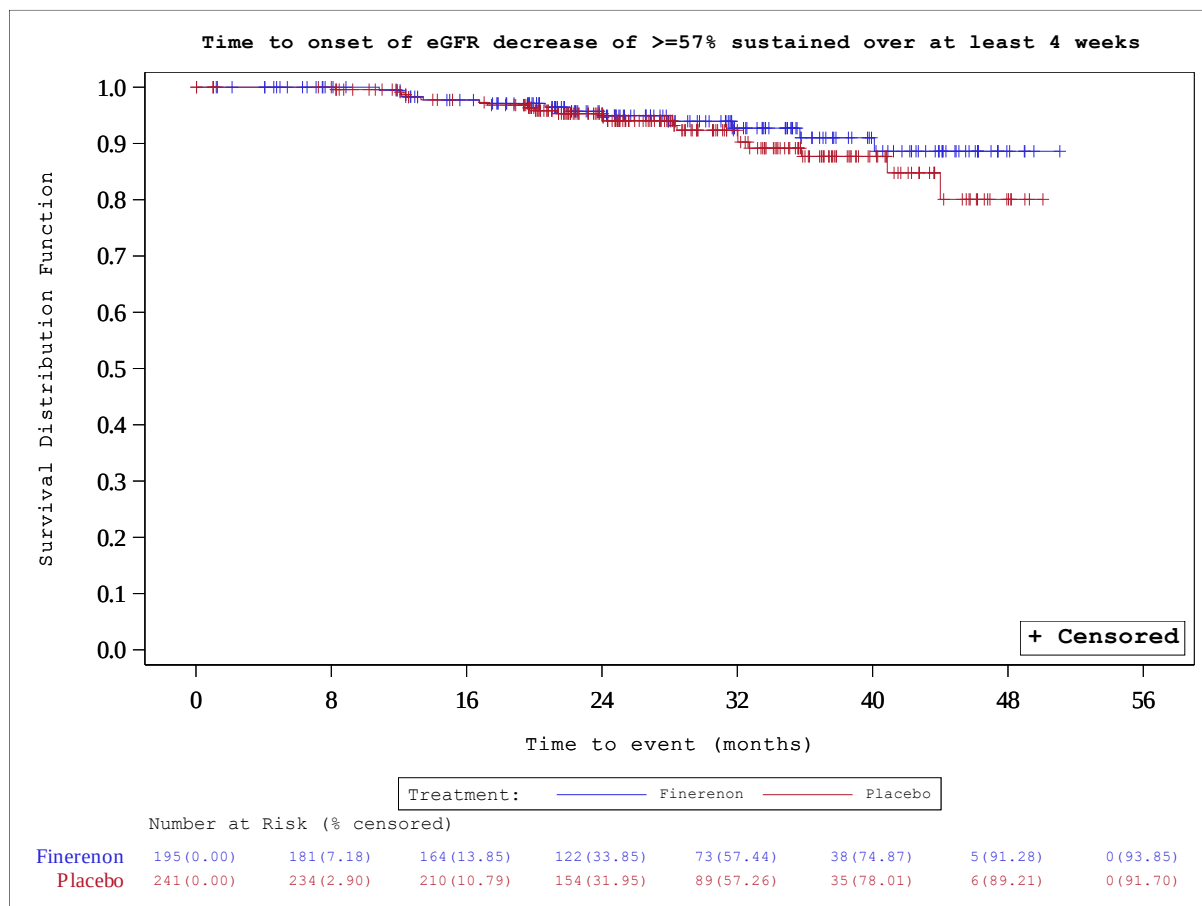


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

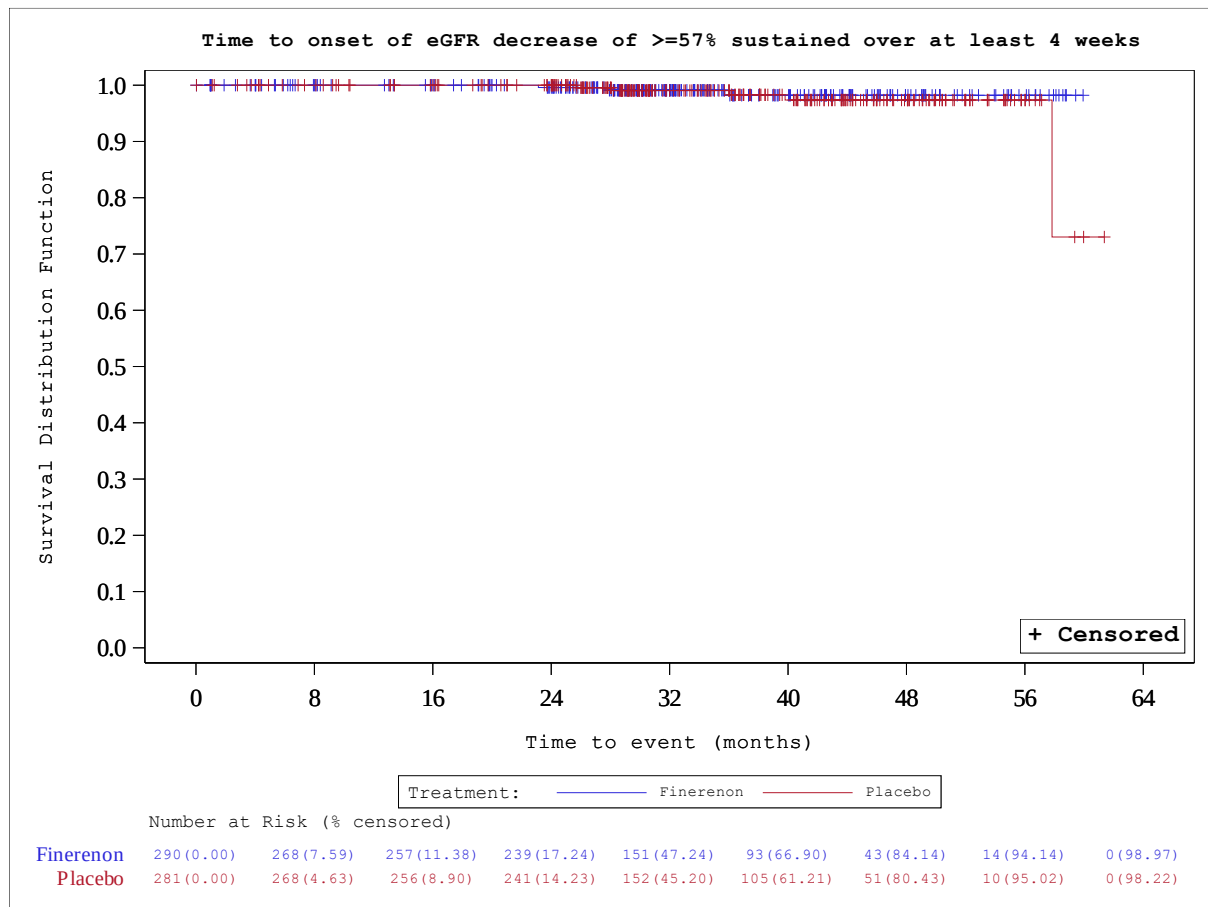


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Auch in der Einzelkomponente der anhaltenden Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline zeigte sich in allen drei Studien kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Einzelstudienergebnisse für den Endpunkt anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

Tabelle 4-66: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	25/3.003 (0,8)	NE [NE; NE]	12/2.998 (0,4)	NE [NE; NE]	2,09 [1,05; 4,15] 0,0325

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	16/241 (6,6)	NE [NE; NE]	0,86 [0,38; 1,94] 0,7177
FIGARO-DKD	0/290 (0,0)	NE [NE; NE]	1/281 (0,4)	NE [NE; NE]	NB

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

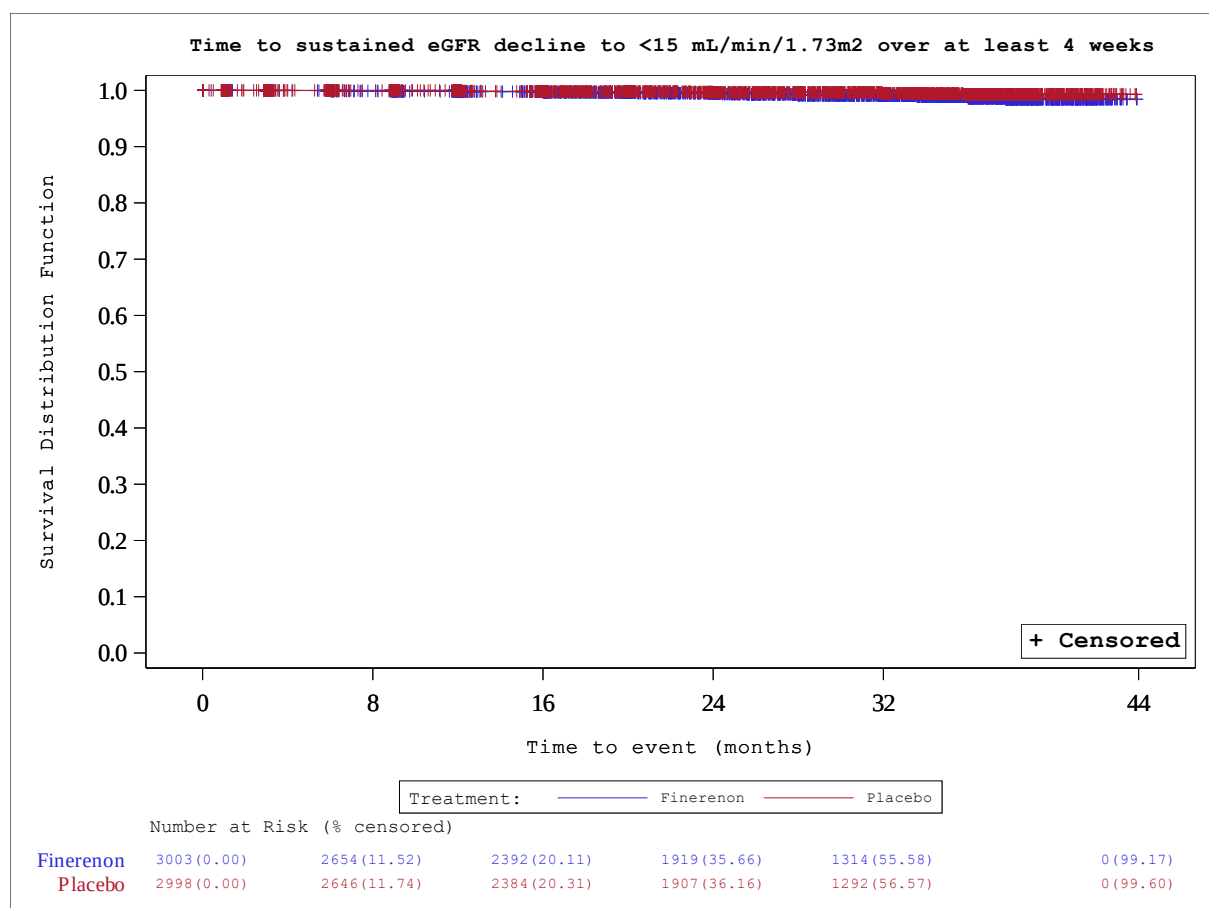


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

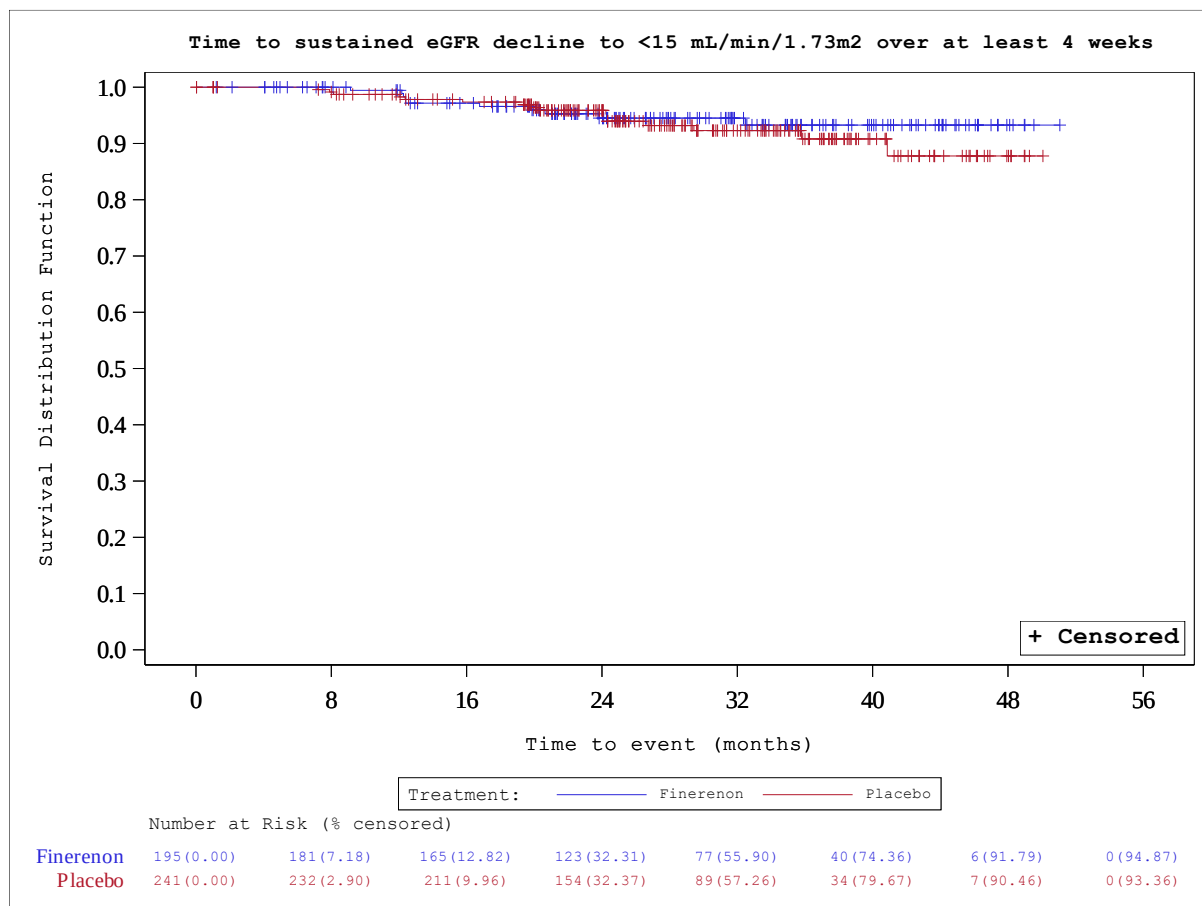


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

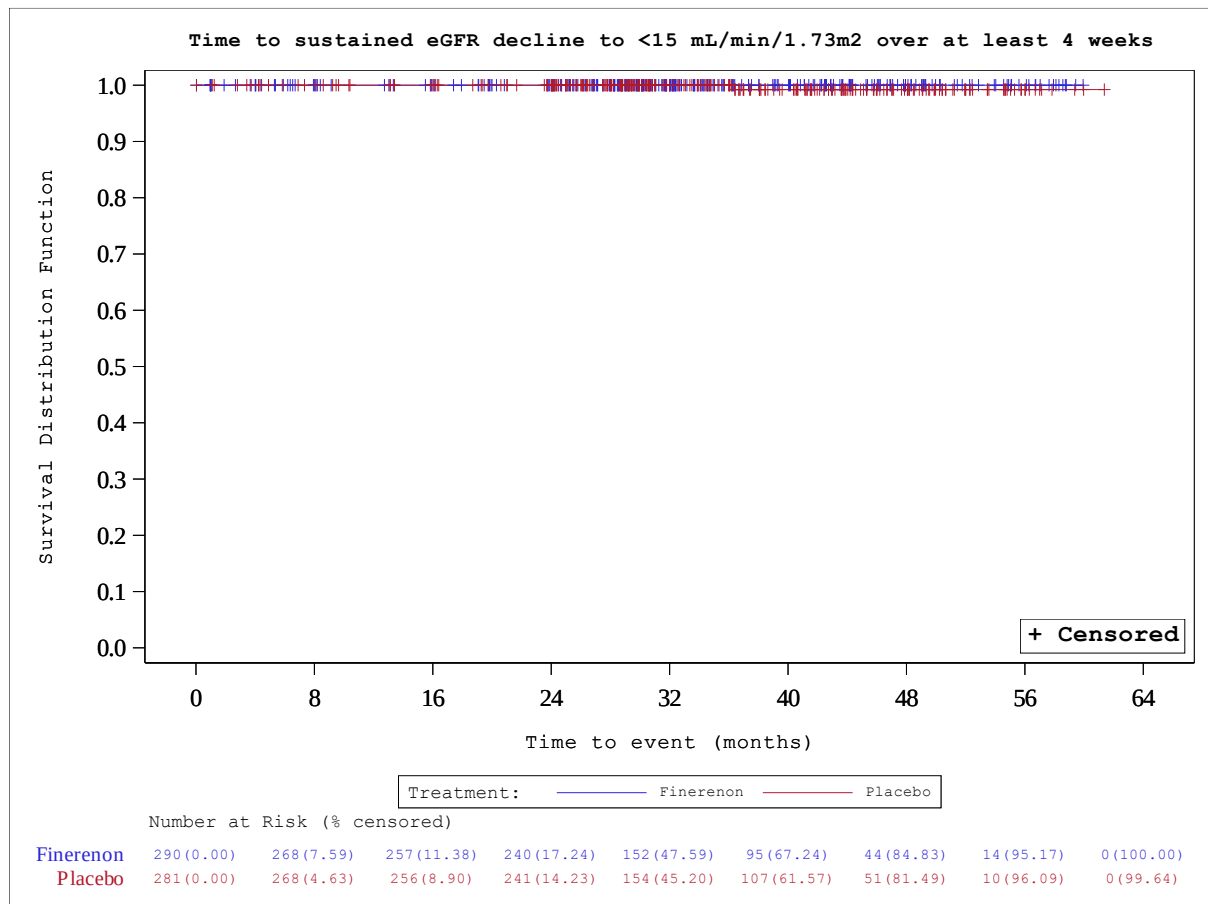


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Bei 0,8% der Patienten im Interventionsarm und bei 0,4% der Patienten im Kontrollarm lag im Studienverlauf der Studie FINEARTS-HF eine anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² vor. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 2,09 [1,05; 4,15]; p=0,0325). In den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Einzelstudienresultate für den Endpunkt Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	7/3.003 (0,2)	NE [NE; NE]	6/2.998 (0,2)	NE [NE; NE]	1,14 [0,38; 3,40] 0,8097
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	NE [NE; NE]	15/241 (6,2)	NE [NE; NE]	0,84 [0,38; 1,86] 0,6693
FIGARO-DKD	2/290 (0,7)	NE [NE; NE]	1/281 (0,4)	NE [56,83; NE]	2,40 [0,22; 26,72] 0,4613
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95 %-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

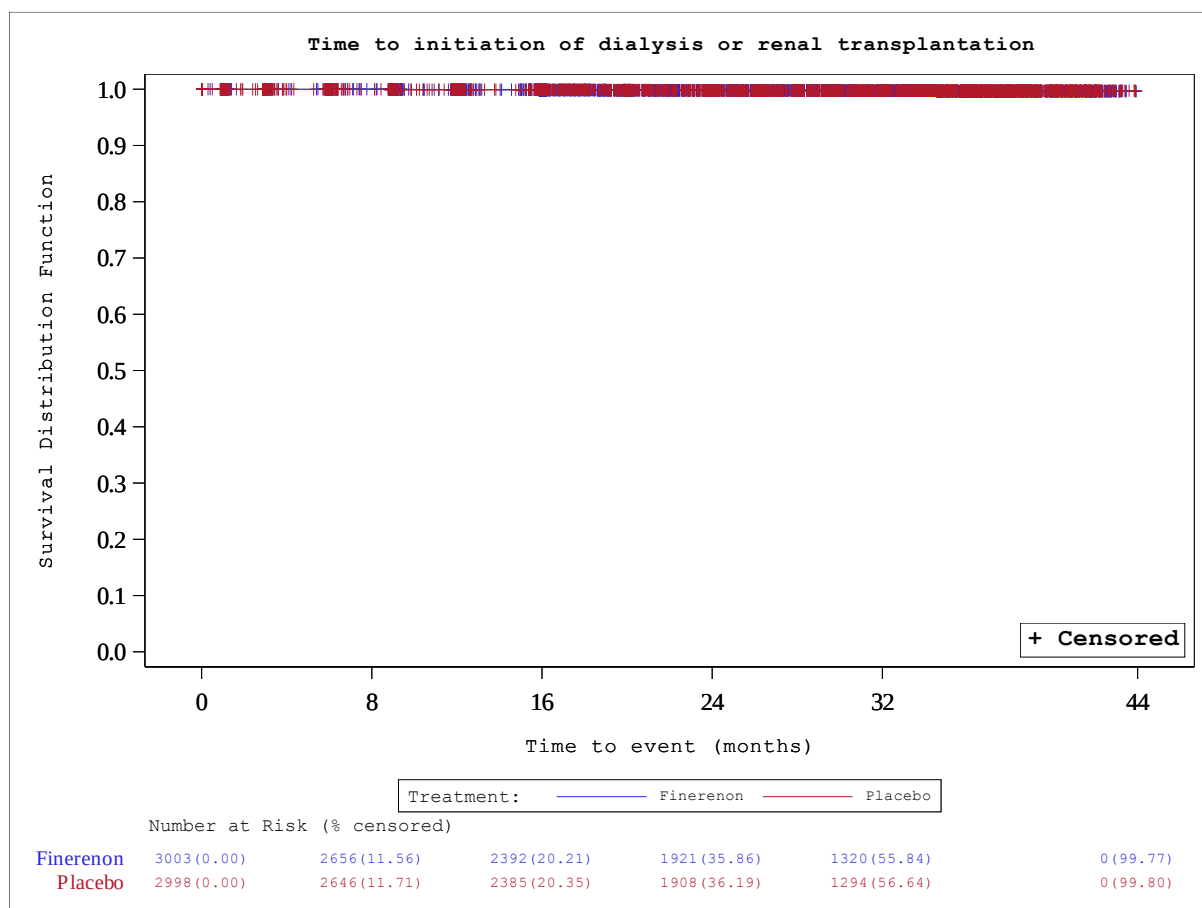


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

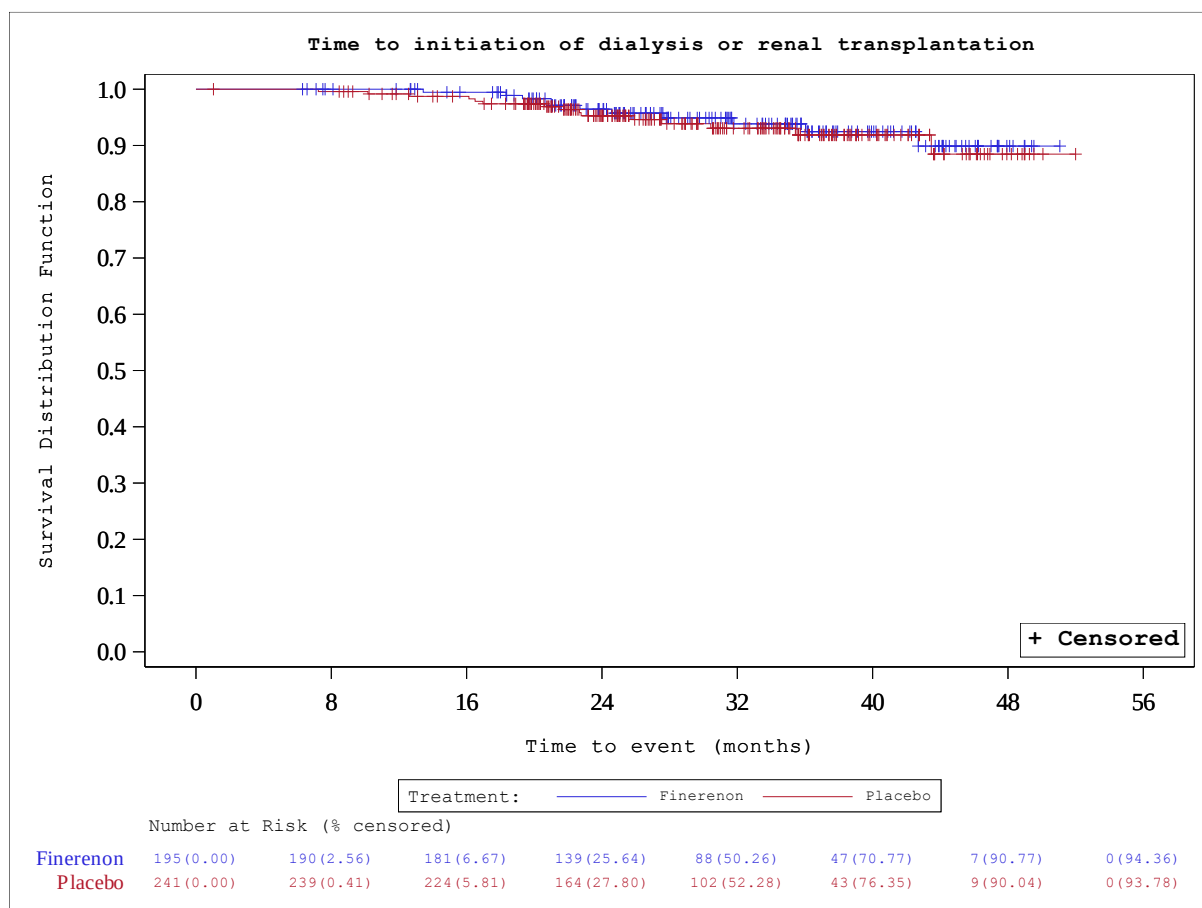


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

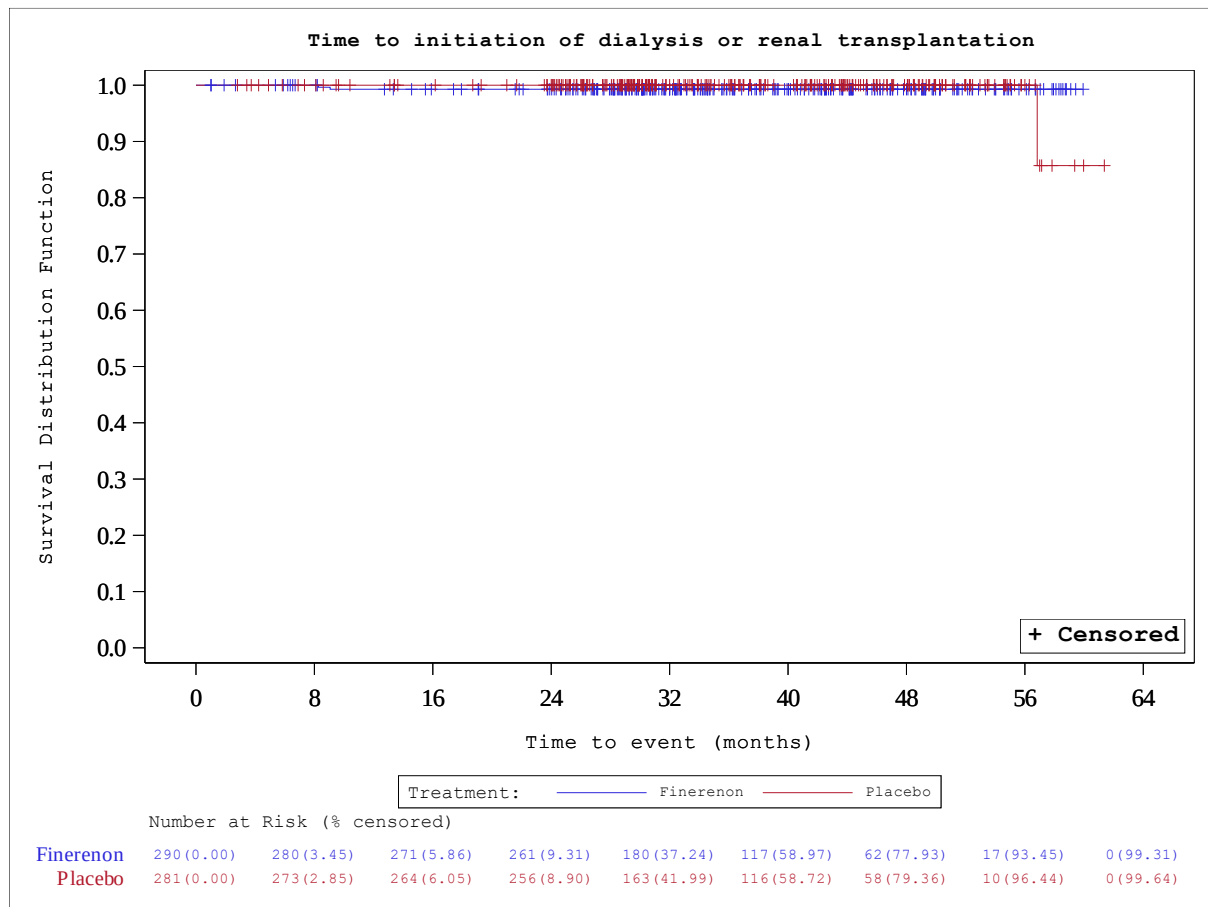


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

In beiden Armen der Studie FINEARTS-HF war jeweils bei 0,2% der Patienten eine Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Auch in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied nachgewiesen werden.

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

Gepoolte Analyse der Endpunkte zur renal bedingten Morbidität

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Für das vorliegende Nutzendossier wurde der kombinierte Nierenendpunkt für alle drei Studien gleich gemäß der Präspezifikation in der Studie FINEARTS-HF definiert, um eine gepoolte Analyse zu ermöglichen. Die den Einzelkomponenten zugrunde liegenden Ereignisse wurden in allen drei Studien gleich definiert. Somit sind insgesamt die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für die Endpunkte zur renal bedingten Morbidität in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Gepoolte Analyse des kombinierten Nierenendpunkts

Tabelle 4-68: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Kombinierter Endpunkt	67/3.488 (1,9)	NE [NE; NE]	68/3.520 (1,9)	NE [56,83; NE]	1,07 [0,76; 1,51] 0,6924
Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$	31/3.488 (0,9)		36/3.520 (1,0)		
Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m ²	27/3.488 (0,8)		24/3.520 (0,7)		
Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation	9/3.488 (0,3)		8/3.520 (0,2)		
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

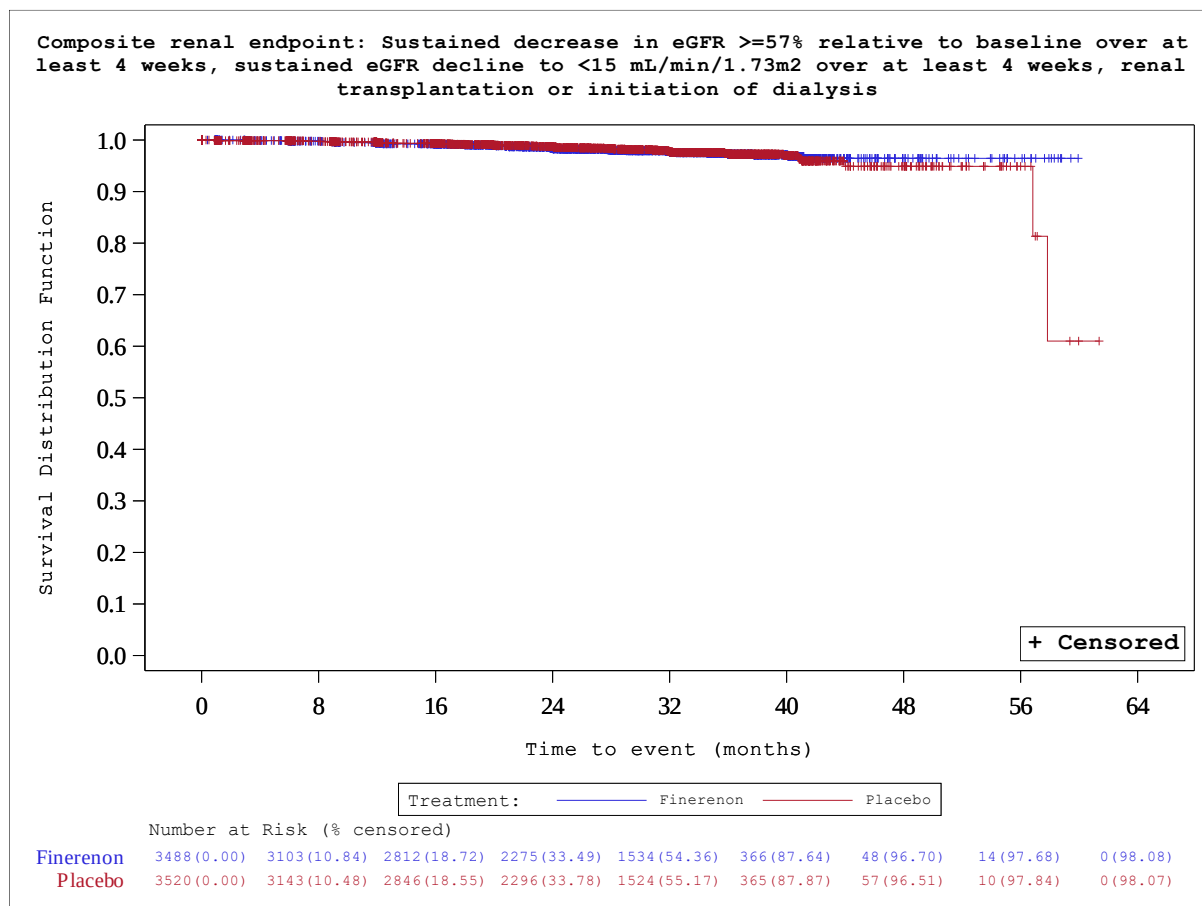


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

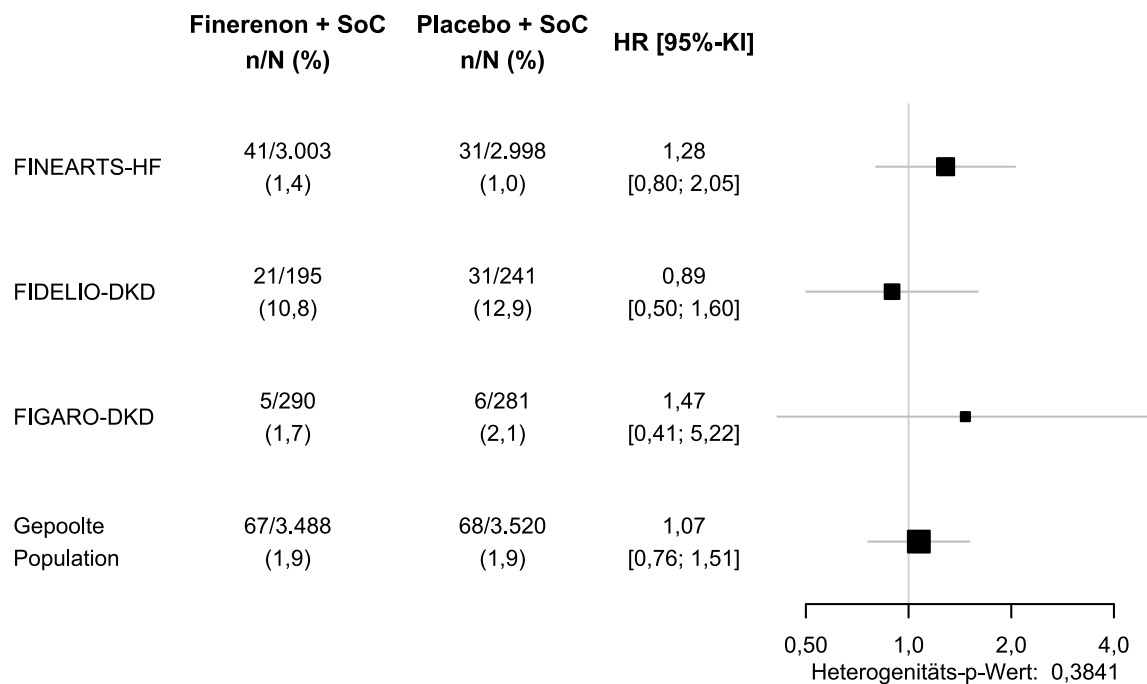


Abbildung 62: Metaanalyse für kombinierter Nierenendpunkt aus RCT

In der gepoolten Population zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im kombinierten Nierenendpunkt (HR [95%-KI]: 1,07 [0,76; 1,51]; $p=0,6924$). Es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor ($p=0,3841$).

Gepoolte Analyse des Endpunkts anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline

Tabelle 4-69: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	50/3.488 (1,4)	NE [NE; NE]	51/3.520 (1,4)	NE [57,83; NE]	1,06 [0,72; 1,58] 0,7598

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

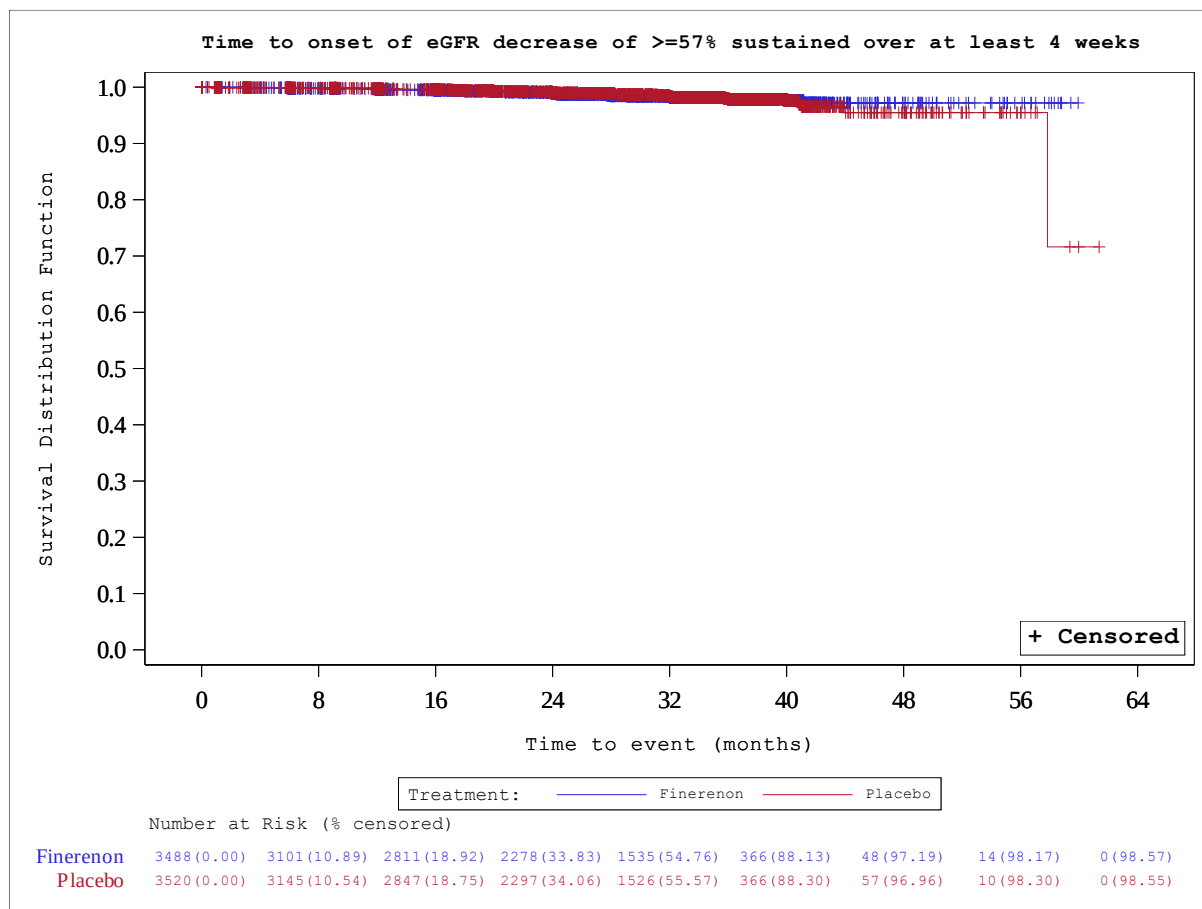


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

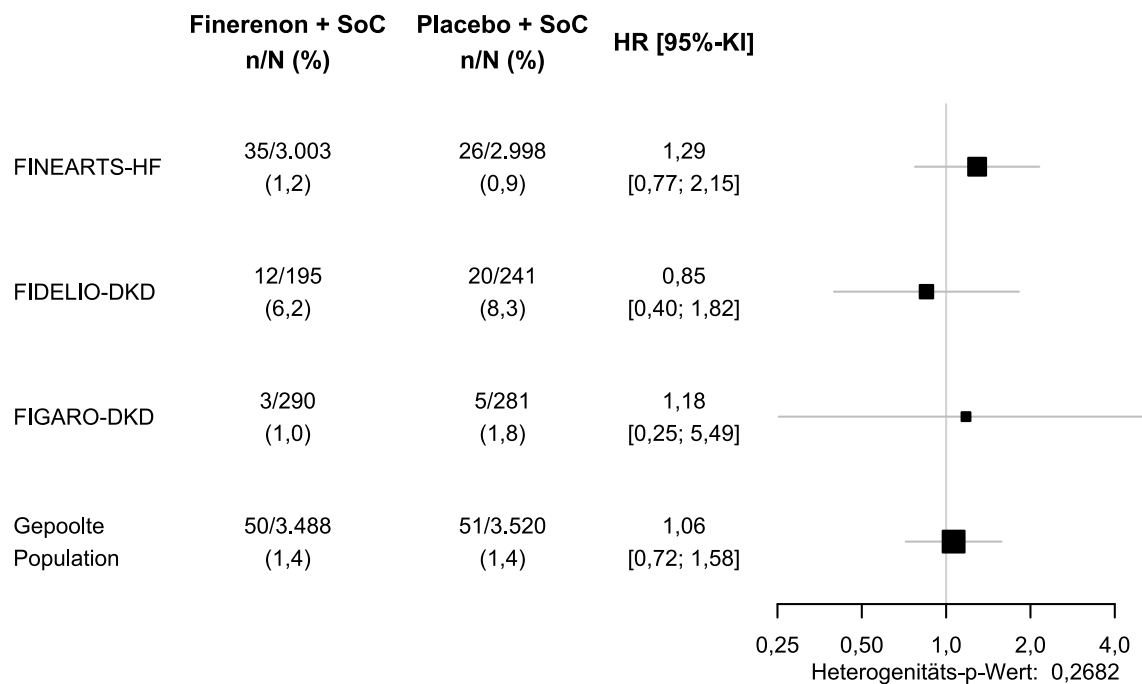


Abbildung 64: Metaanalyse für anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline aus RCT

Gepoolte Analyse des Endpunkts anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

Tabelle 4-70: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	35/3.488 (1,0)	NE [NE; NE]	29/3.520 (0,8)	NE [NE; NE]	1,34 [0,81; 2,20] 0,2510

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

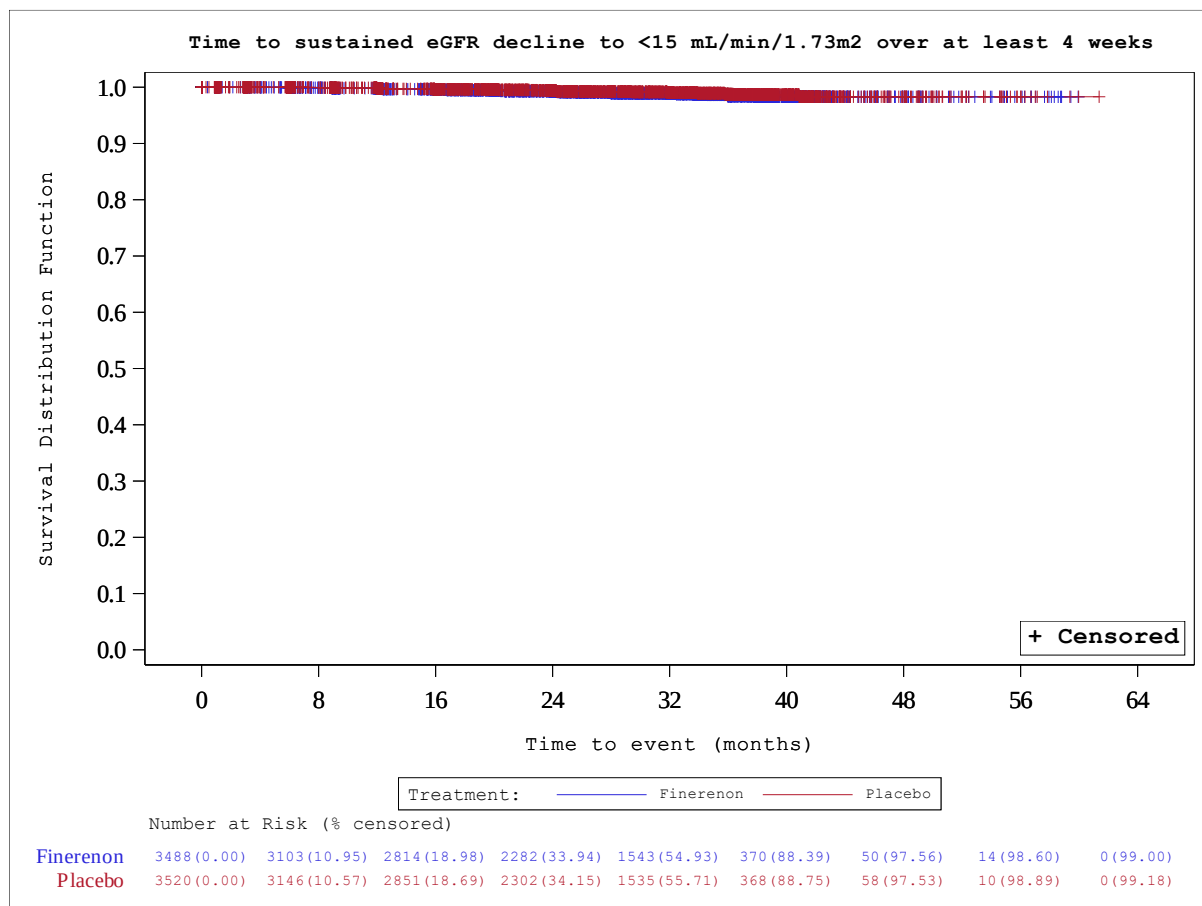


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

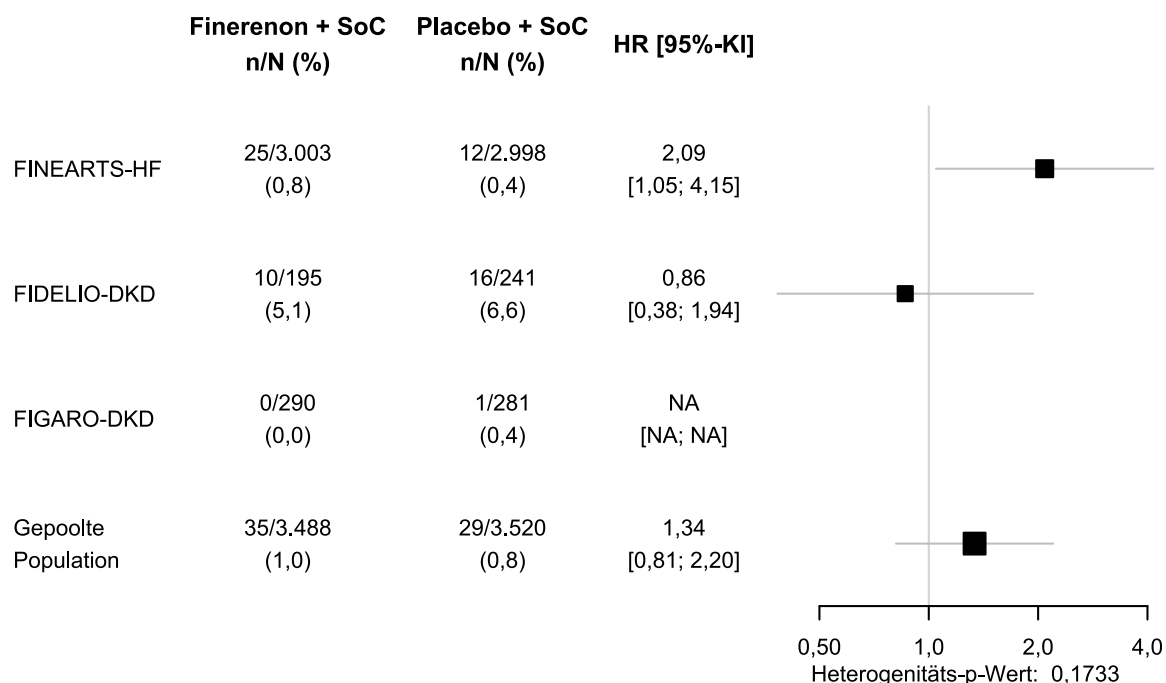


Abbildung 66: Metaanalyse für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² aus RCT

Gepoolte Analyse des Endpunkts Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	20/3.488 (0,6)	NE [NE; NE]	22/3.520 (0,6)	NE [56,83; NE]	0,91 [0,49; 1,67] 0,7560

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

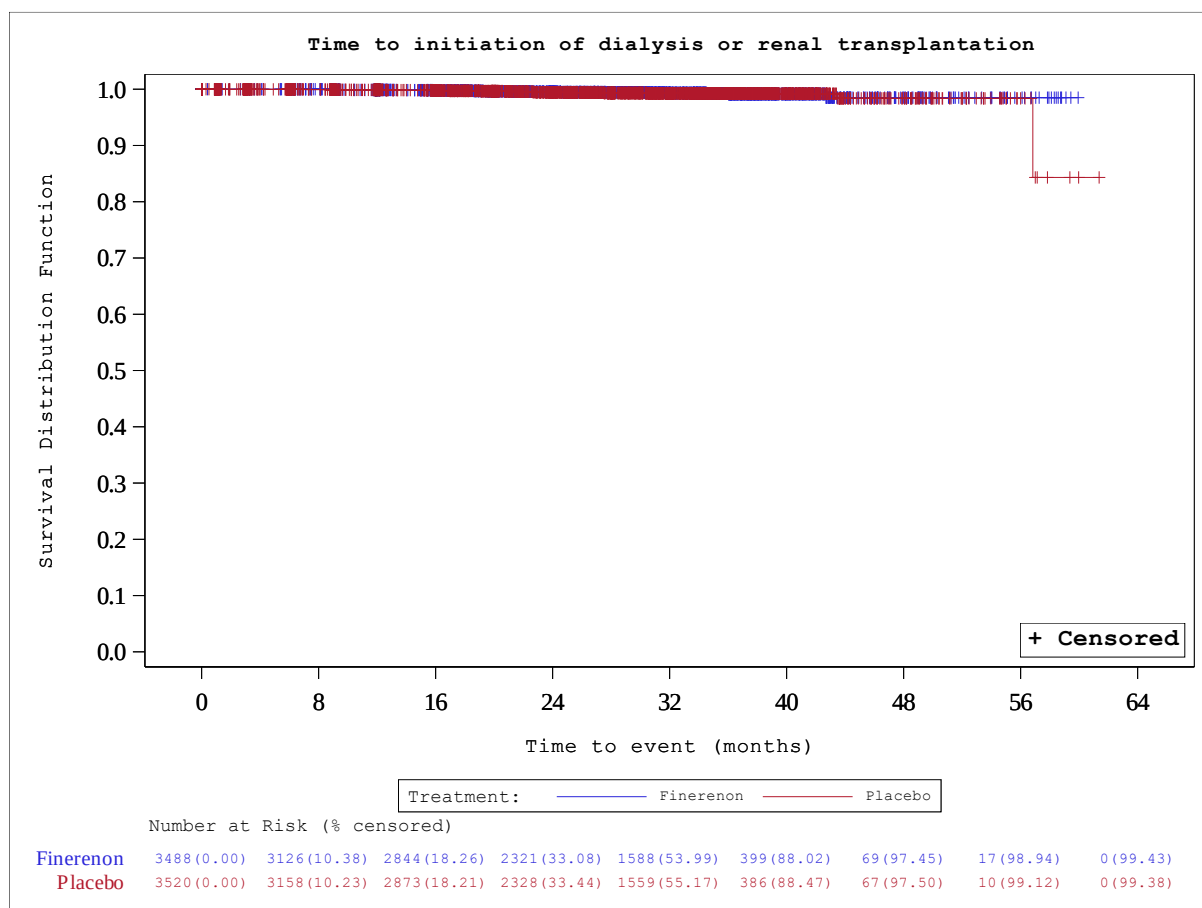


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

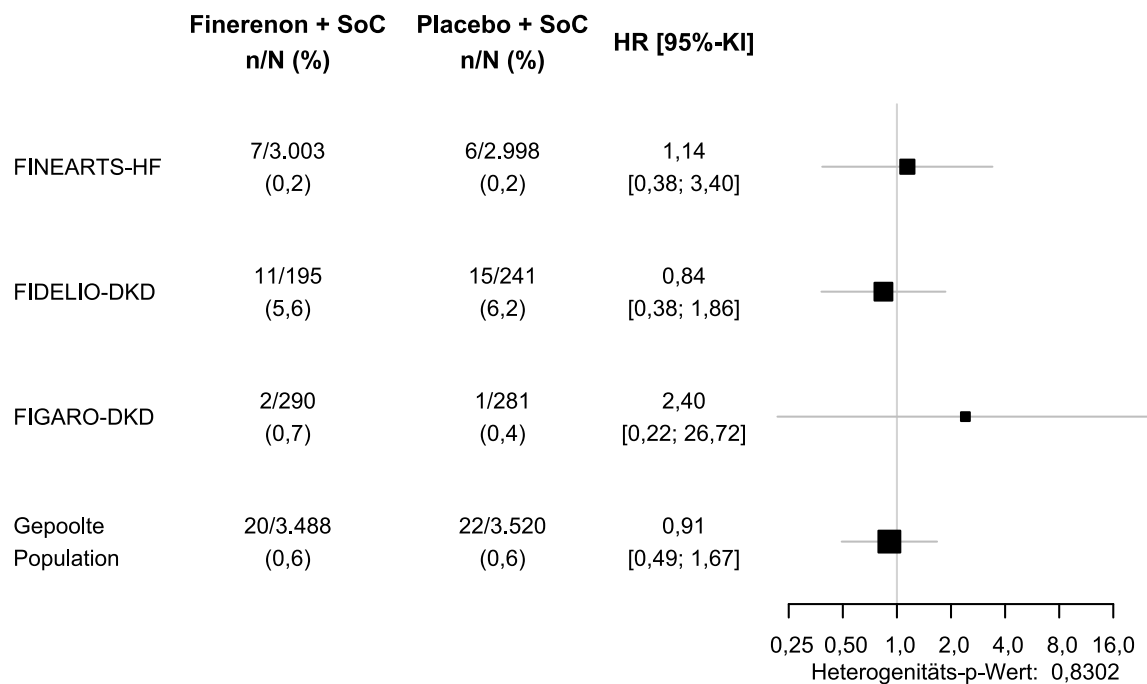


Abbildung 68: Metaanalyse für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation aus RCT

Auch in den Einzelkomponenten des kombinierten renalen Endpunkts zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der gepoolten Population. Es lag ebenfalls in keiner Einzelkomponente bedeutsame Heterogenität der Einzelstudienenergebnisse vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.5 Gesamthospitalisierung – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Gesamthospitalisierung

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der Endpunkt Gesamthospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache. Weiter wird der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung dargestellt; operationalisiert

Studie	Operationalisierung
	als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS. 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 der Gesamthospitalisierung 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. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt und mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test überprüft. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt. Mediane Ereigniszeiten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für den kombinierten Endpunkt wird zusätzlich deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen.
FIDELIO-DKD	Der Endpunkt Gesamthospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache. Weiter wird der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung dargestellt; operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Für den kombinierten Endpunkt wird deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt. Für den kombinierten Endpunkt wird zusätzlich deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen.
FIGARO-DKD	Der Endpunkt Gesamthospitalisierung ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache. Weiter wird der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung dargestellt; operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache, oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die Auswertung erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS analog zur Auswertung in der Studie FINEARTS-HF mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die der Randomisierung (Region, eGFR zum Zeitpunkt des Screenings, UACR zum Zeitpunkt des Screenings) berücksichtigt. Für den kombinierten Endpunkt wird zusätzlich deskriptiv aufgeschlüsselt, wie sich die eingehenden Ereignisse auf die Einzelkomponenten verteilen.
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 4-73: 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-73 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Einzelstudienergebnisse für den Endpunkt Gesamthospitalisierung

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	1.433/3.003 (47,7)	33,53 [31,07; 35,60]	1.481/2.998 (49,4)	31,40 [28,03; 34,07]	0,94 [0,88; 1,02] 0,1264
FIDELIO-DKD	101/195 (51,8)	28,73 [20,00; 42,57]	139/241 (57,7)	24,43 [18,80; 27,70]	0,81 [0,62; 1,05] 0,1136
FIGARO-DKD	150/290 (51,7)	33,83 [25,80; 48,27]	144/281 (51,2)	34,93 [25,70; 49,07]	1,07 [0,85; 1,36] 0,5690
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

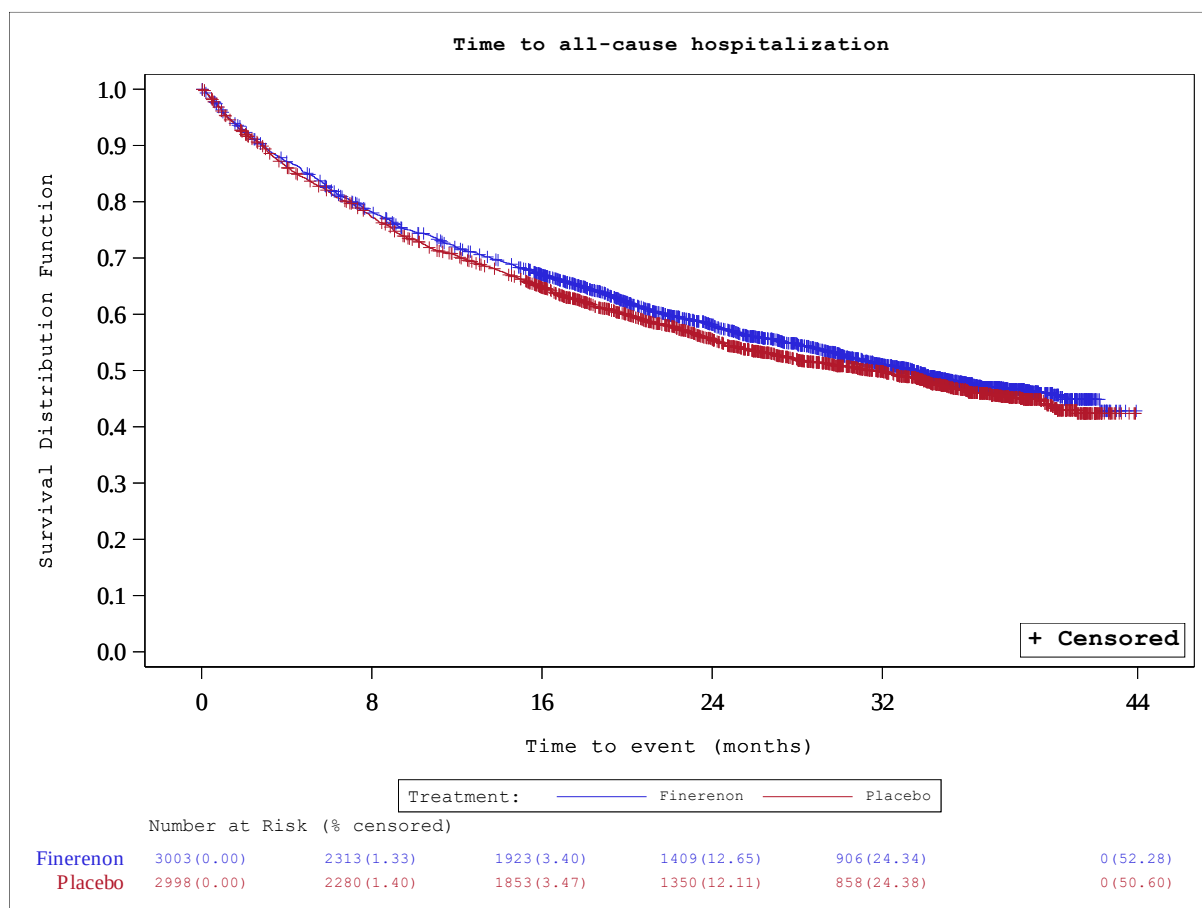


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

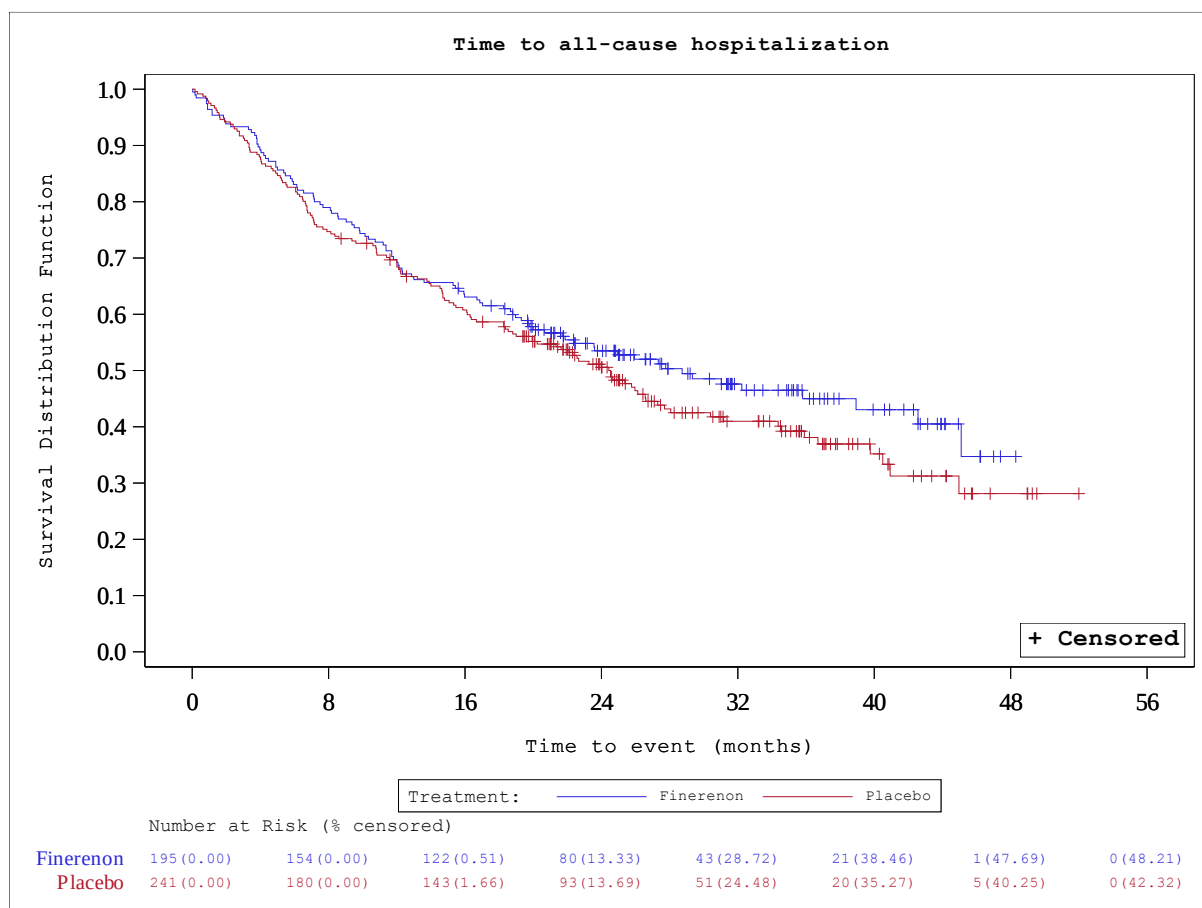


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

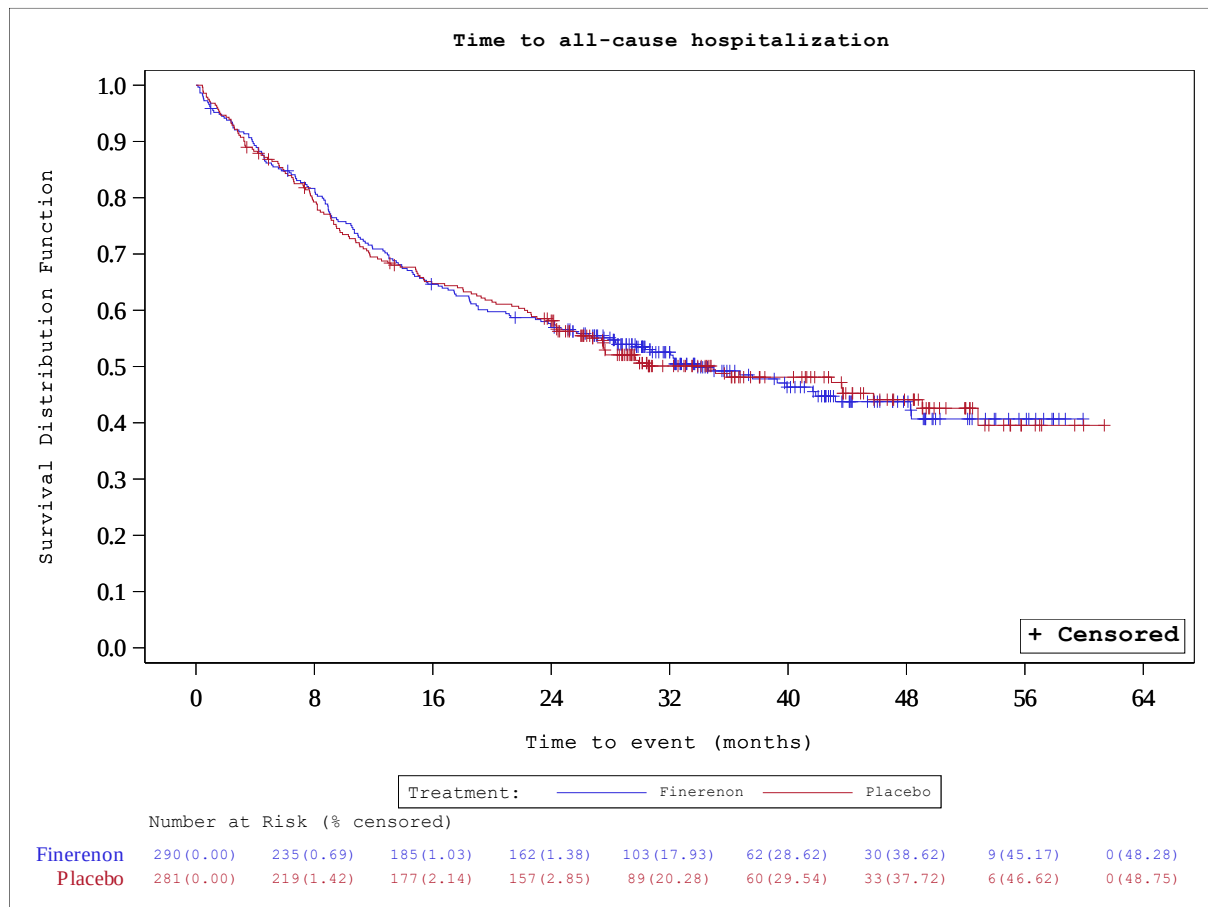


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

In der Studie FINEARTS-HF wurden im Studienverlauf insgesamt 47,7% der Patienten im Interventionsarm und 49,4% der Patienten im Kontrollarm aus jeglichem Grund hospitalisiert. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,94 [0,88; 1,02]; $p=0,1264$). Auch in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Einzelstudienergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung

Tabelle 4-75: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF					
Kombinierter Endpunkt	1.536/3.003 (51,1)	30,67 [28,77; 32,87]	1.596/2.998 (53,2)	27,57 [25,33; 30,07]	0,94 [0,87; 1,01] 0,0700
Hospitalisierung	1.433/3.003 (47,7)		1.481/2.998 (49,4)		
Kardiovaskulär bedingter Tod	61/3.003 (2,0)		77/2.998 (2,6)		
Nicht-kardiovaskulär bedingter Tod	16/3.003 (0,5)		13/2.998 (0,4)		
Tod mit unklarer Ursache	26/3.003 (0,9)		25/2.998 (0,8)		
FIDELIO-DKD					
Kombinierter Endpunkt	105/195 (53,8)	27,77 [20,00; 38,93]	147/241 (61,0)	22,67 [18,27; 26,57]	0,79 [0,61; 1,03] 0,0797
Hospitalisierung	101/195 (51,8)		139/241 (57,7)		
Kardiovaskulär bedingter Tod	3/195 (1,5)		7/241 (2,9)		
Nicht-kardiovaskulär bedingter Tod	1/195 (0,5)		1/241 (0,4)		
FIGARO-DKD					
Kombinierter Endpunkt	154/290 (53,1)	32,33 [24,67; 43,20]	155/281 (55,2)	27,67 [24,33; 42,93]	1,02 [0,81; 1,29] 0,8410
Hospitalisierung	150/290 (51,7)		144/281 (51,2)		
Kardiovaskulär bedingter Tod	4/290 (1,4)		11/281 (3,9)		
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region, LVEF zu Baseline (nur FINEARTS-HF), eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD), sowie					

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UACR zum Zeitpunkt des Screenings (nur FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

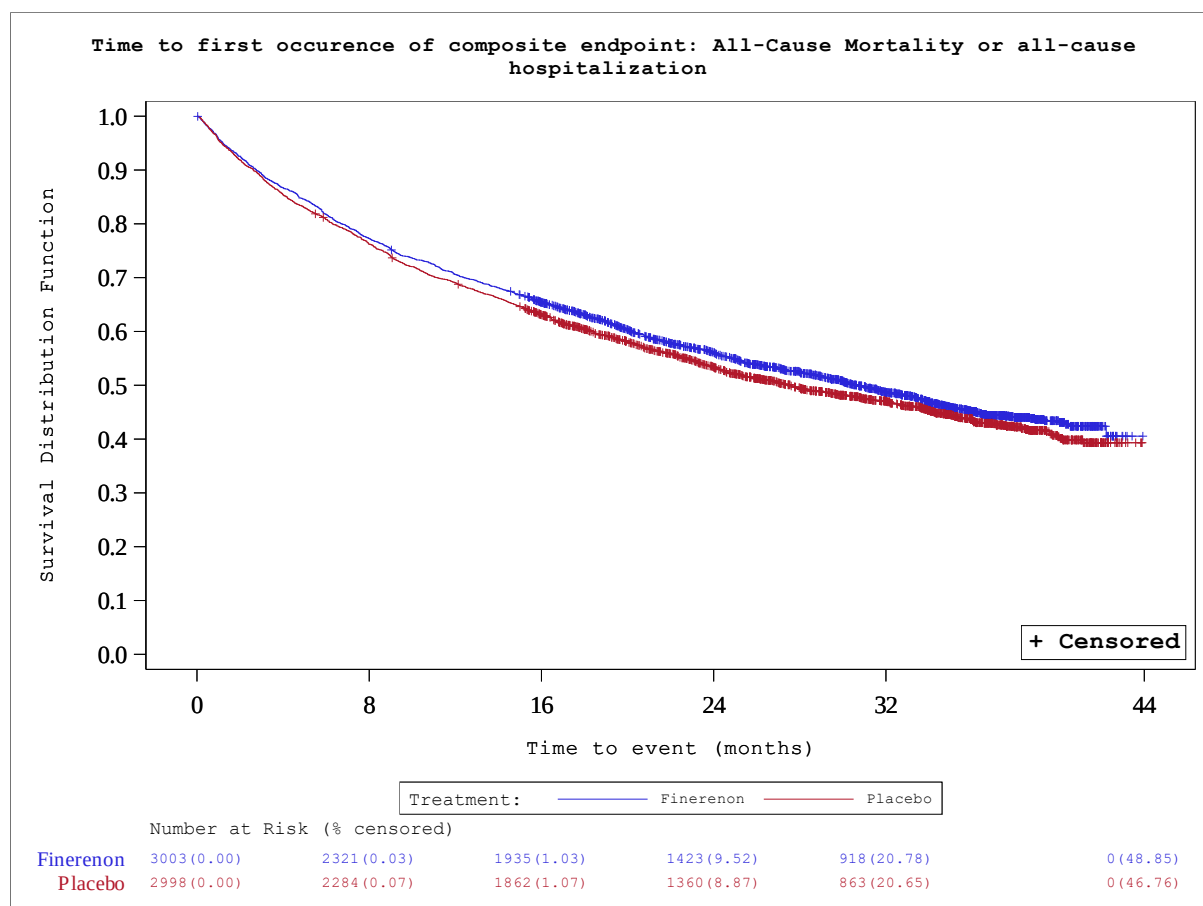


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

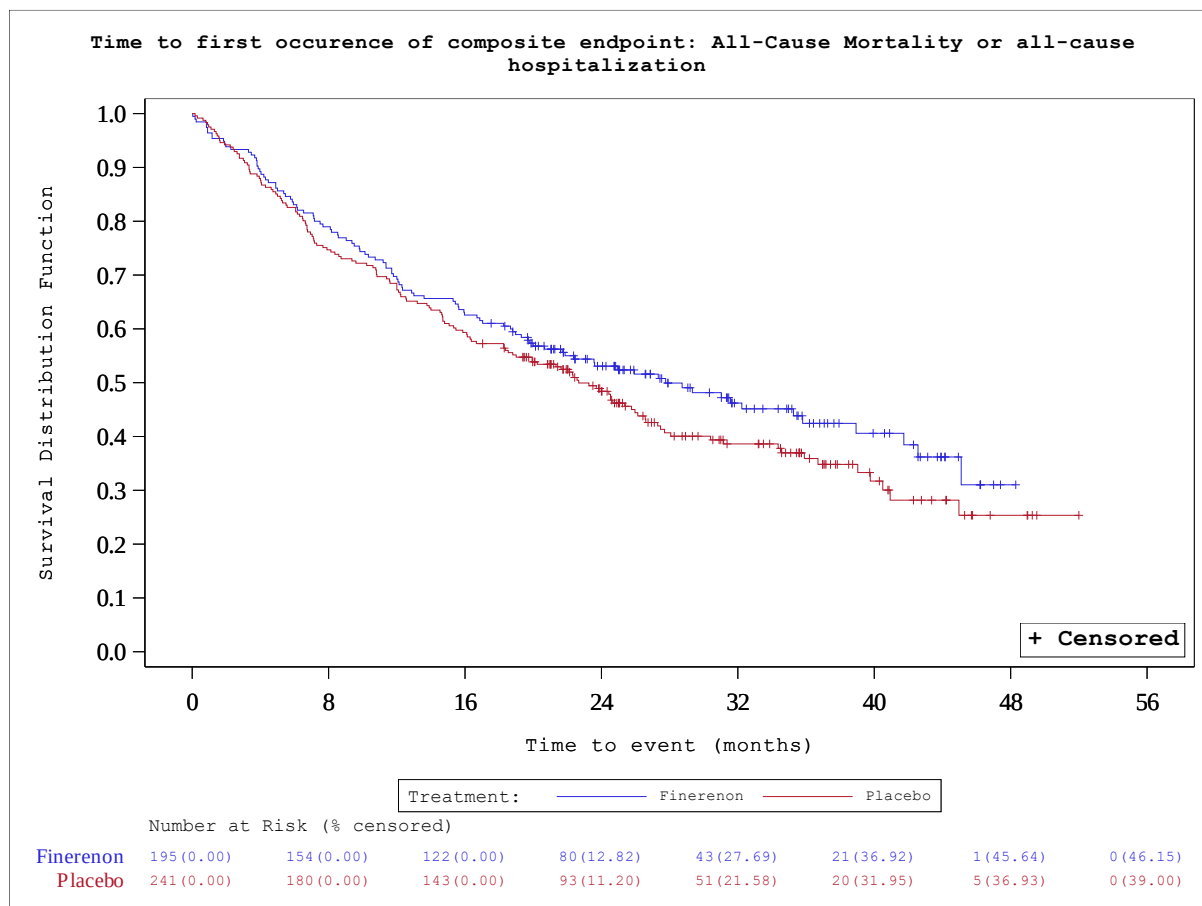


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

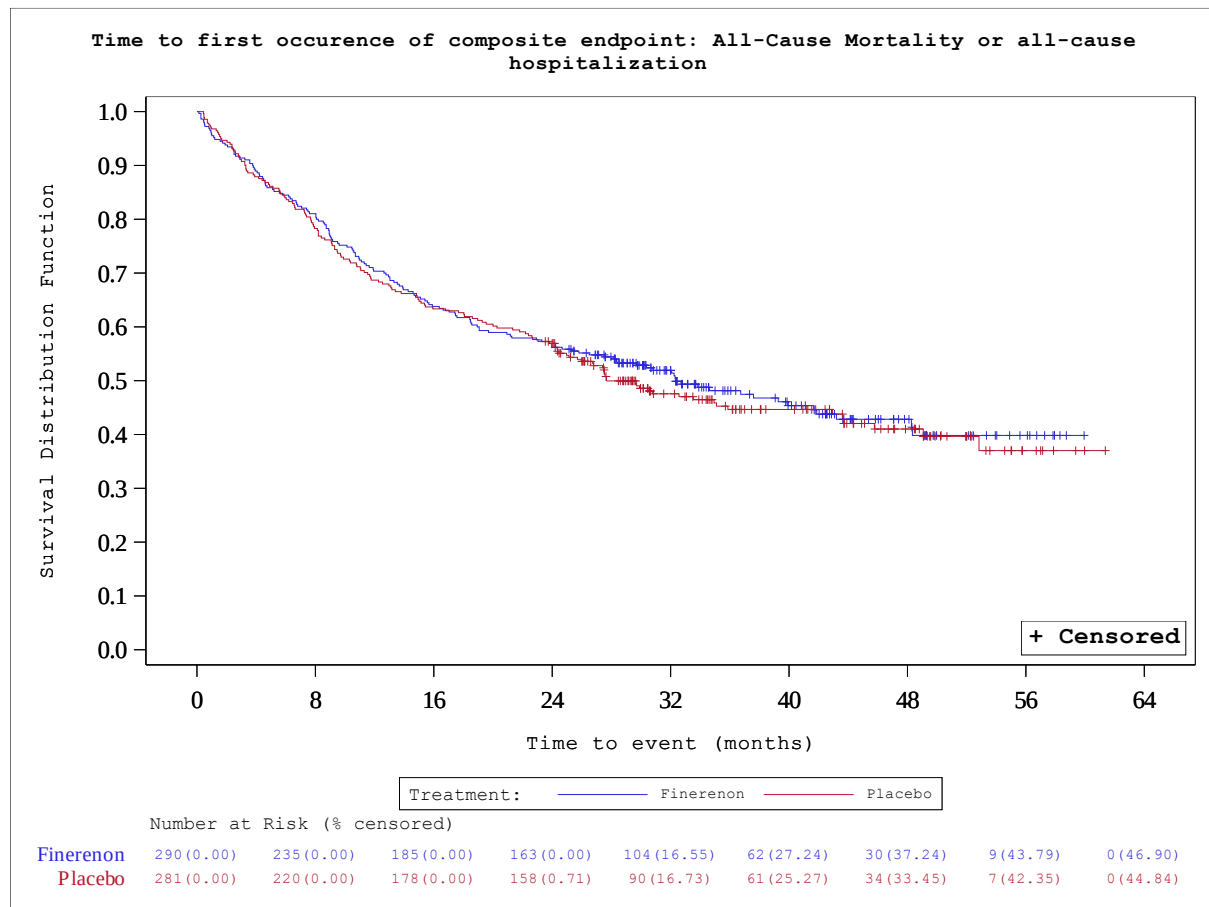


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Studie FINEARTS-HF (HR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,01]; $p=0,0700$). Auch in den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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

Gepoolte Analyse der Endpunkte zur Gesamthospitalisierung

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Endpunkt Gesamthospitalisierung wurde in allen drei Studien gleich als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert. Der kombinierte Endpunkt wurde ebenfalls in allen drei Studien gleich operationalisiert. Somit sind insgesamt die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für die Endpunkte zur Gesamthospitalisierung in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren des Cox-Regressionsmodells die Faktoren Studie und Region verwendet wurden.

Gepoolte Analyse des Endpunkts Gesamthospitalisierung

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gepoolte Population	1.684/3.488 (48,3)	33,37 [31,07; 35,33]	1.764/3.520 (50,1)	30,57 [27,67; 33,60]	0,95 [0,88; 1,01] 0,0989
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

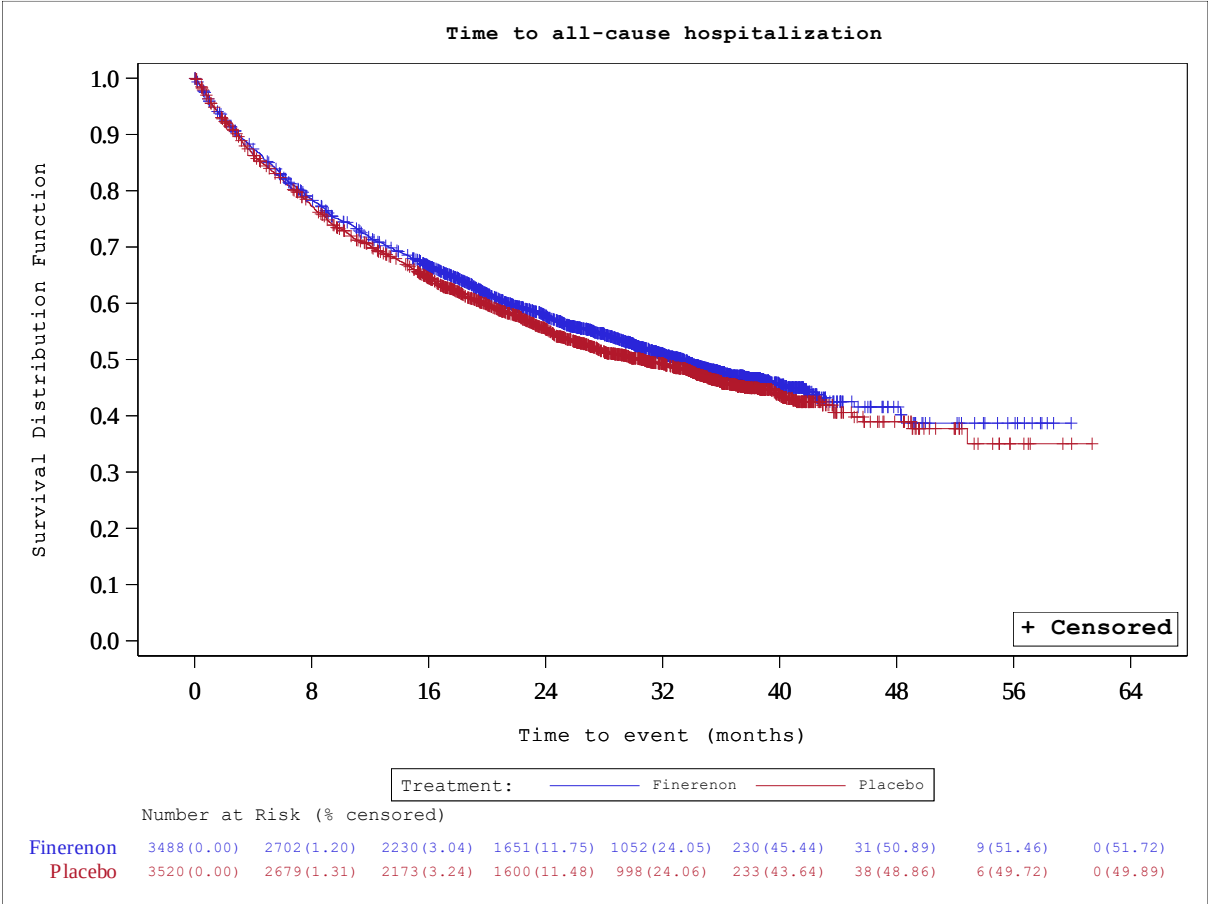


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

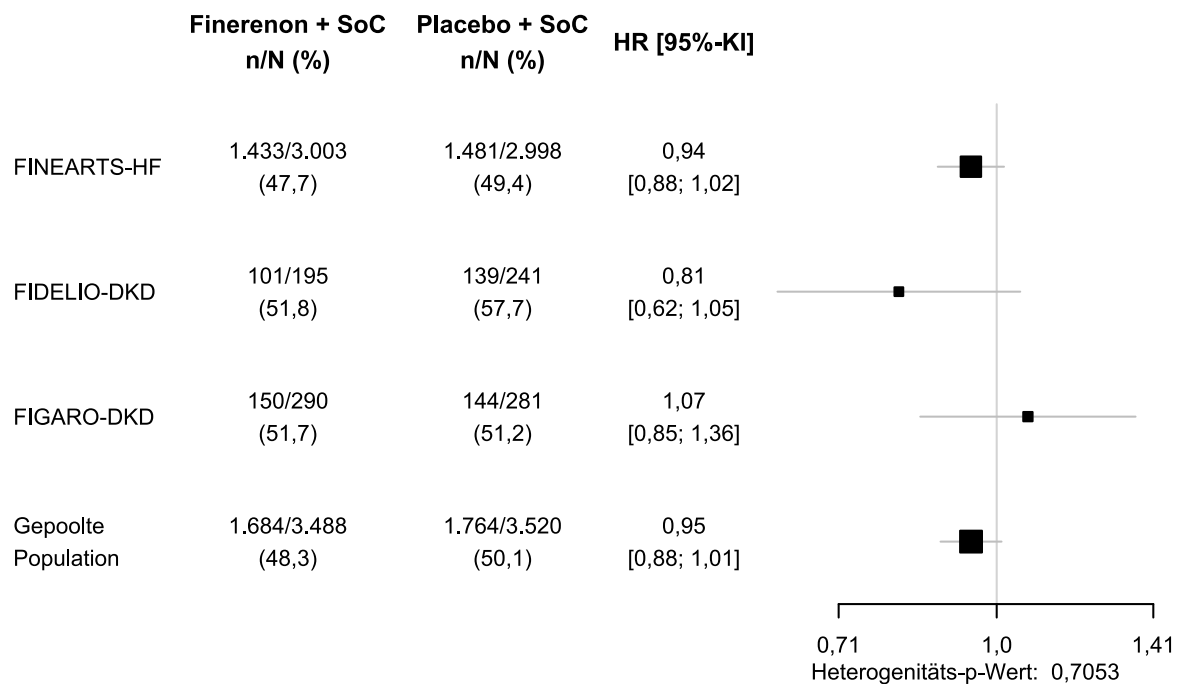


Abbildung 76: Metaanalyse für Gesamthospitalisierung aus RCT

In der gepoolten Population zeigt sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf die Gesamthospitalisierung (HR [95%-KI]: 0,95 [0,88; 1,01]; $p=0,0989$). Es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor ($p=0,7053$).

Gepoolte Analyse des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung

Tabelle 4-77: Ergebnisse für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Population	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Kombinierter Endpunkt	1.795/3.488 (51,5)	30,80 [28,97; 32,70]	1.898/3.520 (53,9)	27,20 [25,30; 29,17]	0,93 [0,88; 1,00] 0,0408
Hospitalisierung	1.684/3.488 (48,3)		1.764/3.520 (50,1)		
Kardiovaskulär bedingter Tod	68/3.488 (1,9)		95/3.520 (2,7)		
Nicht-kardiovaskulär bedingter Tod	17/3.488 (0,5)		14/3.520 (0,4)		
Tod mit unklarer Ursache	26/3.488 (0,7)		25/3.520 (0,7)		
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Studie und Region berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

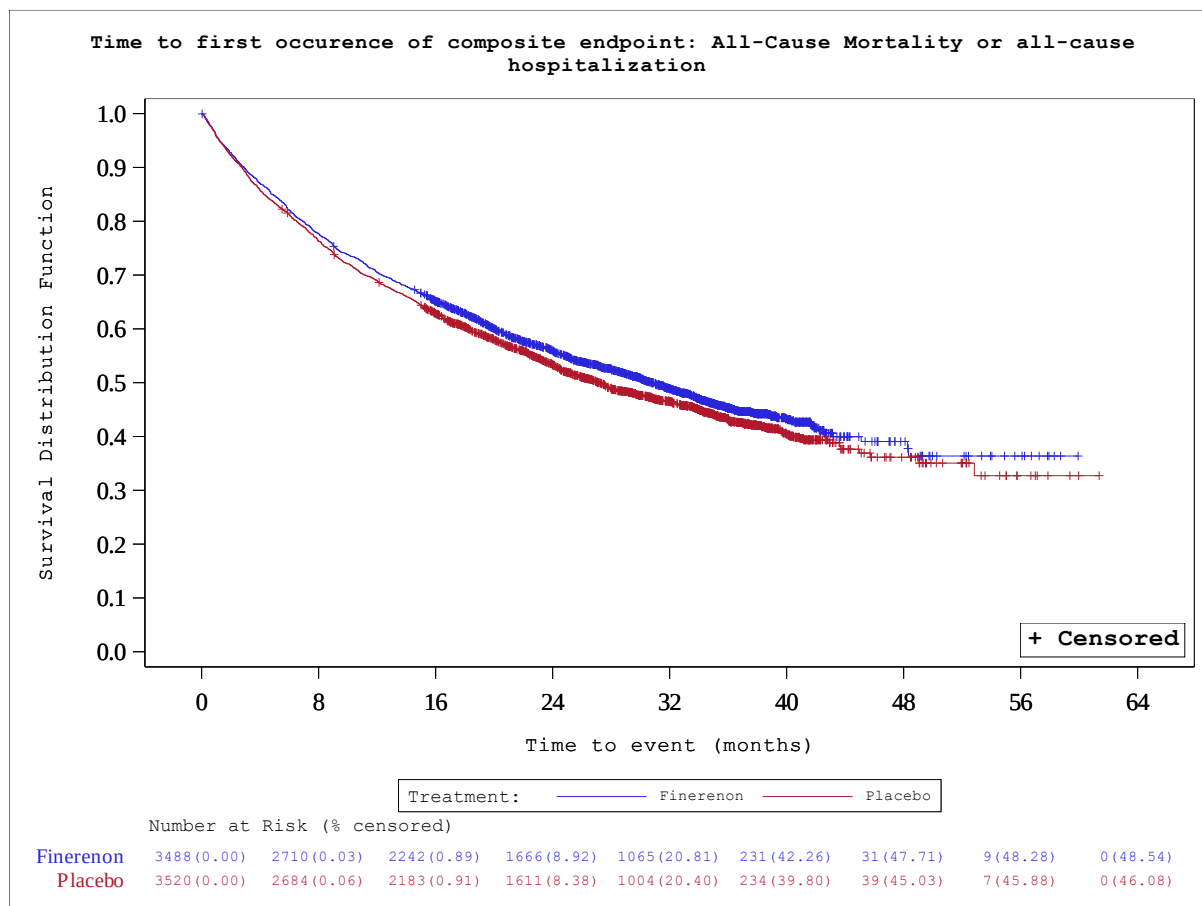


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

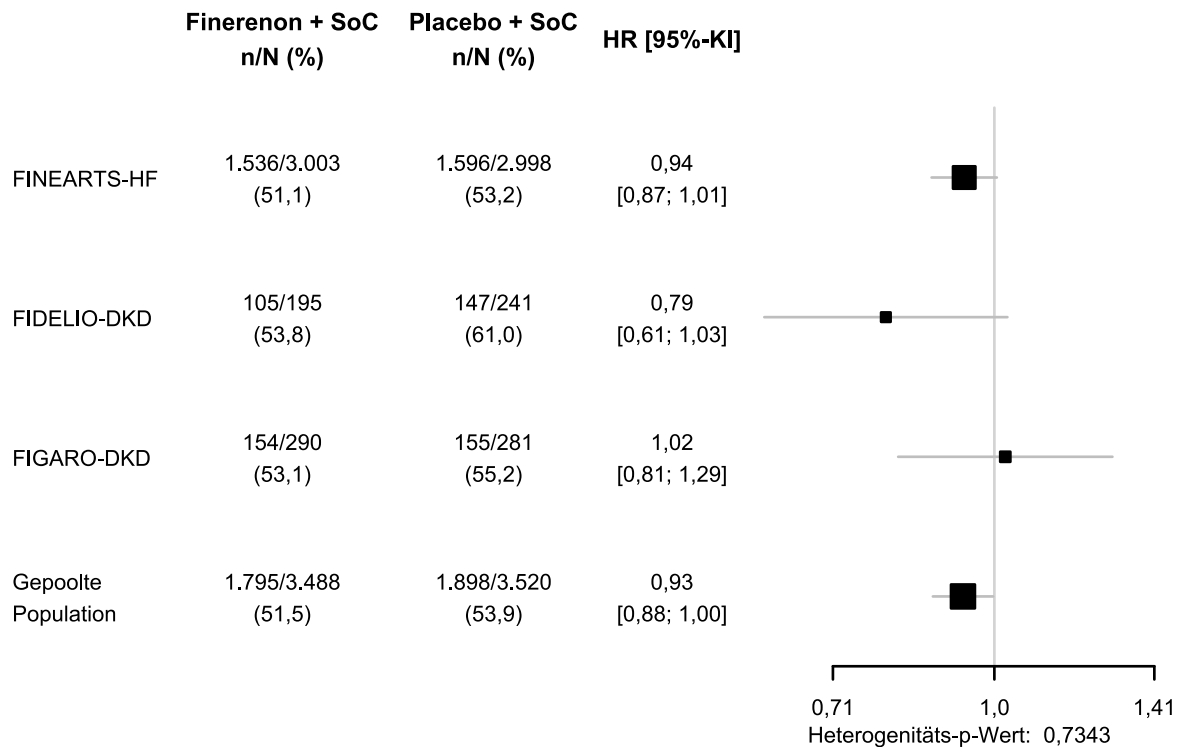


Abbildung 78: Metaanalyse für kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung aus RCT

In der gepoolten Population zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 1,00]; $p=0,0408$). Es lag keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor ($p=0,7343$).

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 Neu aufgetretener Diabetes mellitus – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von neu aufgetretener Diabetes mellitus

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der ergänzend dargestellte Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten von Diabetes mellitus ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse • Ein HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten • Eine neu begonnene Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff Als blutzuckersenkender Wirkstoff wurden gewertet: Insulin, Biguanide, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-RA, Glitazone, Glinide und Alpha-Glukosidasehemmer. Nicht eingeschlossen waren SGLT2-Inhibitoren. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes (inkl. EoS-Visite) oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert, je nachdem, was früher auftrat. Patienten ohne weitere Information nach Baseline wurden zu Tag 1 zensiert. Die Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis erfolgte durch eine Ereigniszeitanalyse auf Basis von Patienten aus dem FAS, für die zu Baseline kein Diabetes mellitus dokumentiert war, definiert als kein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und ein HbA1c-Wert $< 6,5\%$ zu Baseline. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR und zugehörigem 95%-KI, berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, dargestellt. Es wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Region, LVEF zu Baseline) berücksichtigt und der HbA1c-Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen. Eine grafische Darstellung erfolgt anhand Aalen-Johansen-Kurven mit zusätzlicher Angabe des p-Werts eines Gray-Tests, der das konkurrierende Risiko Tod berücksichtigt.^a
a: Die Unterschiede in der Auswertungsmethodik dieses Endpunkts im Vergleich zu den weiteren Morbiditätsendpunkten im vorliegenden Nutzendossier sind darauf zurückzuführen, dass die vorliegenden Analysen aus der Publikation „Finerenone and new-onset diabetes in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial“ (Butt et al., 2025e) entnommen wurden. 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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für neu aufgetretener Diabetes mellitus 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-79 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt neu aufgetretener Diabetes mellitus wurde verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 neu aufgetretener Diabetes mellitus 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für neu aufgetretener Diabetes mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	115/1.606 (7,2)	147/1.616 (9,1)	0,76 [0,59; 0,97] 0,026

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI] p-Wert
a: HR und zugehöriges 95%-KI, sowie p-Wert berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, adjustiert nach HbA1c-Wert zu Baseline. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region und LVEF zu Baseline berücksichtigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (Butt et al., 2025e)			

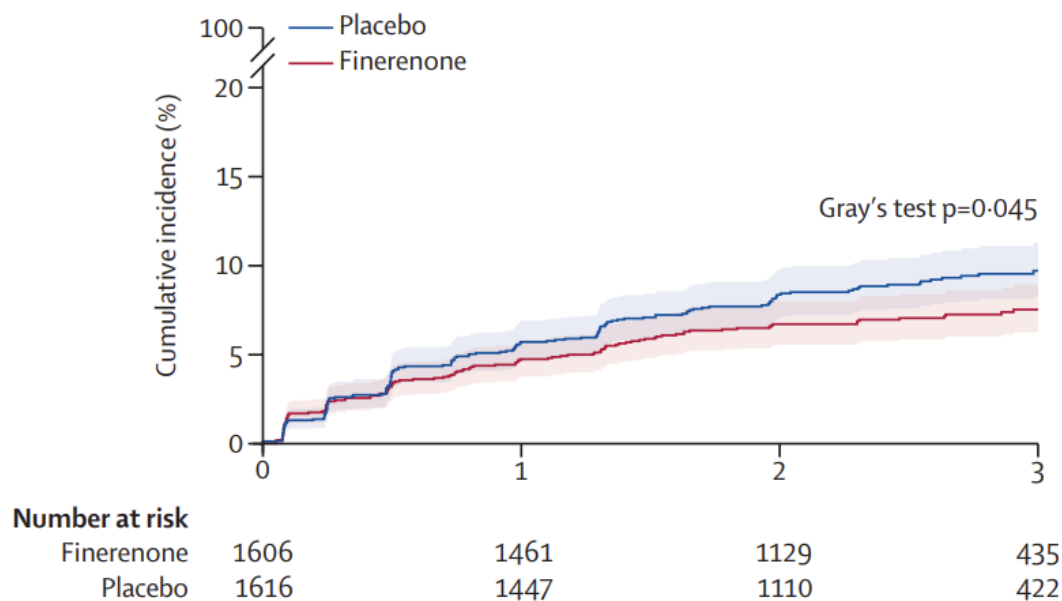


Abbildung 79: Aalen-Johansen-Kurven der kumulativen Inzidenz für neu aufgetretener Diabetes mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

Die Einheit der x-Achse ist Jahre seit Randomisierung.

Quelle: (Butt et al., 2025e)

In der Studie FINEARTS-HF trat bei 7,2% der Patienten im Interventionsarm und bei 9,1% der Patienten im Kontrollarm ein Diabetes mellitus im Studienverlauf neu auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]; p=0,026). Auch die ergänzende Analyse mittels Gray-Methode zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt (p=0,045).

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

Da alle Patienten in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zu Studienbeginn einen Diabetes mellitus aufwiesen, ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich.

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 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Die EQ-5D VAS, eine von 0 bis 100 reichende vertikale Skala, ist ein generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Höhere Werte auf der EQ-5D VAS entsprechen einem besseren Gesundheitszustand. Die Erhebung erfolgte zu Baseline, zu Monat 6, Monat 9, Monat 12, Monat 16, Monat 24, Monat 32 und Monat 40, sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. EoS^a. Der Endpunkt EQ-5D VAS ist operationalisiert als Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 15% der Skalenspannweite zu Monat 12 gegenüber Baseline. Die Responseschwelle entspricht damit 15 Punkten. Patienten ohne einen Wert zu Baseline gehen nicht in die Analyse mit ein. Für Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12 wird der letztverfügbare post-Baseline-Wert herangezogen (LOCF-Methode). War eine Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens 15 Punkte aufgrund zu niedriger bzw. zu hoher Ausgangswerte nicht möglich (0-<15 Punkte bzw. >85-100 Punkte zu Baseline), und der Patient blieb bis einschließlich Monat 12 in diesem Bereich, wurde für diesen Patienten ein Ereignis vermerkt. Hatte ein Patient eine klinisch bedeutsame Verbesserung, starb aber bis einschließlich Monat 12, zählte dieser Patient nicht als Responder. Ein Todesfall bis einschließlich Monat 12 zählte automatisch als Verschlechterung des Gesundheitszustands. Dieses Vorgehen entspricht der präspezifizierten Responderanalyse für den KCCQ – TSS, wobei die Responseschwelle auf 15 Punkte angepasst wurde. 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. Folgende ergänzende Auswertungen wurden durchgeführt: • Auswertung der Veränderung von Baseline bis Monat 12 der EQ-5D VAS mittels MMRM-Analyse • Berechnung der Rücklaufquote der EQ-5D VAS für alle vorgesehenen Erhebungszeitpunkte • Grafische Darstellung der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms

Studie	Operationalisierung
FIDELIO-DKD	Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte zu Baseline, anschließend zu den jährlichen Visiten (Monat 12, Monat 24, Monat 36, etc.) sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. EoS^a. Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde für die vorliegende Teilpopulation analog zur Studie FINEARTS-HF operationalisiert und ausgewertet. Da zwischen Baseline und Monat 12 in der Studie FIDELIO-DKD keine Erhebung der EQ-5D VAS vorgesehen war, hatten Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12, sofern sie zuvor nicht starben, kein Ereignis in den Responderanalysen. In die ergänzend dargestellte MMRM-Analyse geht somit der Wert zu Baseline, sowie der Wert zu Monat 12, ein.
FIGARO-DKD	Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte zu Baseline, anschließend zu den jährlichen Visiten (Monat 12, Monat 24, Monat 36 etc.) sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. EoS^a. Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde für die vorliegende Teilpopulation analog zur Studie FINEARTS-HF operationalisiert und ausgewertet. Da zwischen Baseline und Monat 12 in der Studie FIGARO-DKD keine Erhebung der EQ-5D VAS vorgesehen war, hatten Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12, sofern sie zuvor nicht starben, kein Ereignis in den Responderanalysen. In die ergänzend dargestellte MMRM-Analyse geht somit der Wert zu Baseline, sowie der Wert zu Monat 12, ein.
a: Letzter Erhebungszeitpunkt bei vorzeitigem Behandlungsabbruch war die Visite zum Ende der Behandlung, andernfalls die Visite zum EoS. 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 4-82: 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-82 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem FAS, 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Verschlechterung um ≥15 Punkte					
FINEARTS-HF	549/2.841 (19,3)	563/2.826 (19,9)	0,95 [0,86; 1,06] 0,3713	0,95 [0,83; 1,08] 0,4307	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,2673
FIDELIO-DKD	32/181 (17,7)	47/222 (21,2)	0,87 [0,58; 1,30] 0,4919	0,84 [0,50; 1,41] 0,5137	-0,03 [-0,12; 0,07] 0,5886
FIGARO-DKD	48/267 (18,0)	47/262 (17,9)	1,06 [0,74; 1,51] 0,7615	1,07 [0,68; 1,70] 0,7671	0,01 [-0,06; 0,09] 0,6910

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Verbesserung um ≥ 15 Punkte					
FINEARTS-HF	800/2.841 (28,2)	790/2.826 (28,0)	1,02 [0,96; 1,08] 0,6272	1,04 [0,92; 1,17] 0,5134	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5786
FIDELIO-DKD	43/181 (23,8)	43/222 (19,4)	1,12 [0,83; 1,51] 0,4752	1,31 [0,80; 2,16] 0,2852	0,06 [-0,02; 0,14] 0,1322
FIGARO-DKD	34/267 (12,7)	53/262 (20,2)	0,61 [0,41; 0,90] 0,0134	0,56 [0,34; 0,90] 0,0164	-0,07 [-0,14; -0,01] 0,0273
Die Verschlechterung bzw. Verbesserung wurde zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline gemessen. Patienten ohne einen Wert zu Baseline gingen nicht in die Analyse mit ein. Für Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12 wurde der letztverfügbare post-Baseline-Wert herangezogen (LOCF-Methode). a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell. Als Kovariaten wurden Behandlung und Baseline-Wert aufgenommen, als Stratifizierungsfaktoren die der Randomisierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In der Responderanalyse der EQ-5D VAS zum Monat 12 zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Studie FINEARTS-HF und die relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD, weder für Verschlechterung noch Verbesserung. In der Analyse der Verbesserung um ≥ 15 Punkte zeigte sich in der relevanten Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,61 [0,41; 0,90]; p=0,0134), in der Analyse der Verschlechterung zeigte sich kein Unterschied.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D VAS (MMRM, ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, FAS)

Population	Finerenon + SoC				Placebo + SoC				Intervention vs. Kontrolle ^b	
	Baseline		Veränderung		Baseline		Veränderung			
	N	MW (SD) ^a	N	LS-Mean-Veränderung [95%-KI] ^b	N	MW (SD) ^a	N	LS-Mean-Veränderung [95%-KI] ^b	LS-Mean-Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges g [95%-KI] p-Wert
FINEARTS-HF	2.990	67,9 (17,3)	2.726	2,48 [1,96; 2,99]	2.981	67,1 (17,7)	2.703	2,22 [1,70; 2,73]	0,26 [-0,37; 0,89] 0,4173	0,02 [-0,03; 0,07] 0,4827
FIDELIO-DKD	193	67,1 (17,1)	170	5,58 [1,00; 10,15]	235	65,8 (17,3)	211	3,90 [-0,56; 8,36]	1,68 [-1,33; 4,68] 0,2736	0,05 [-0,15; 0,25] 0,6102
FIGARO-DKD	288	65,6 (17,4)	255	-0,26 [-3,33; 2,81]	274	68,2 (16,7)	249	0,68 [-2,38; 3,74]	-0,94 [-3,35; 1,47] 0,4457	-0,04 [-0,21; 0,14] 0,6718
a: Arithmetischer MW mit arithmetischer SD b: Berechnet mittels MMRM; das Modell umfasst die Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Visite, Interaktion zwischen Baseline-Wert und Visite und die Stratifizierungsvariablen als weitere Kovariaten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.										

In der ergänzenden Auswertung der EQ-5D VAS als stetigen Endpunkt zeigte sich in keiner Studie ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

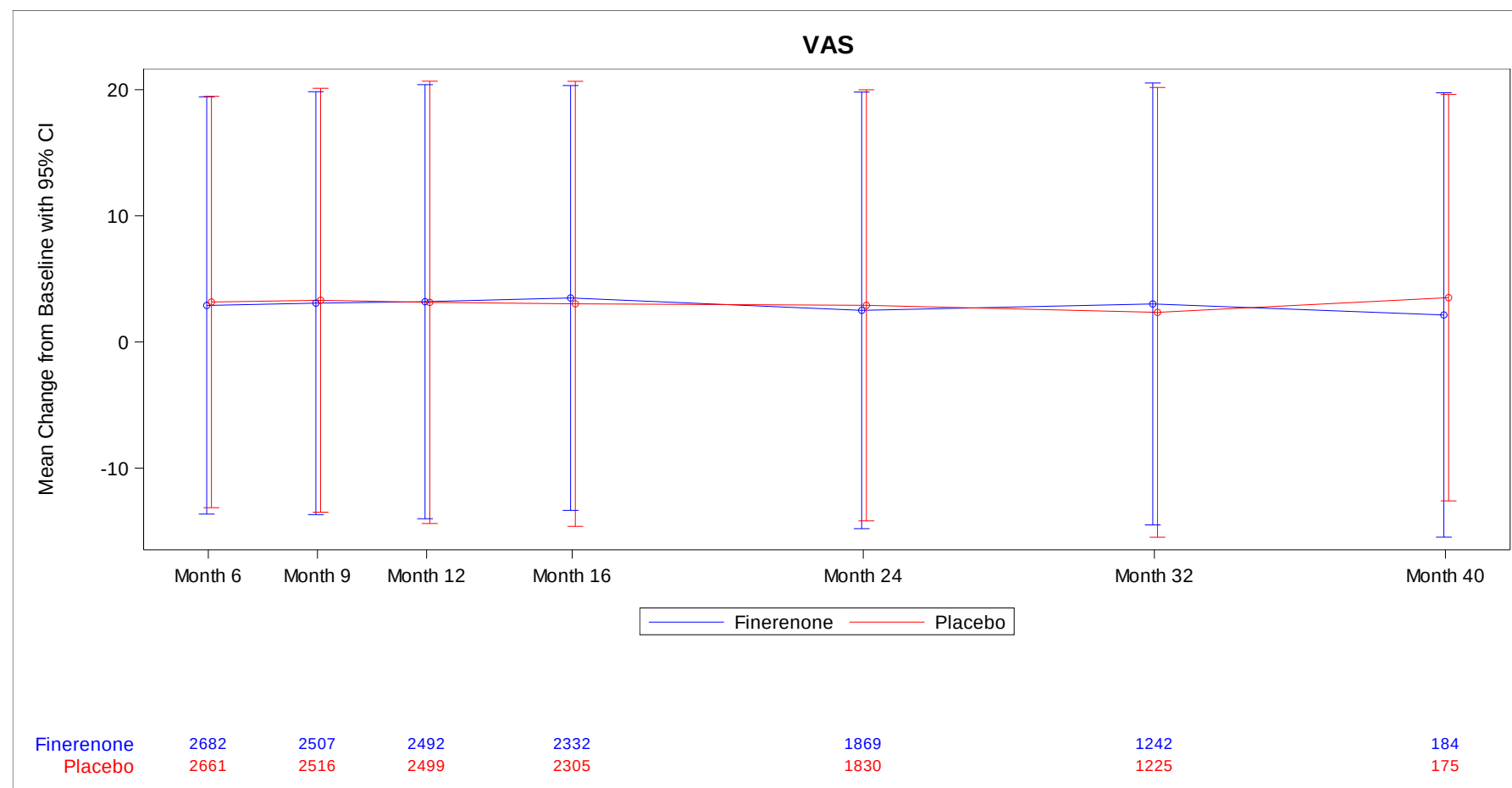


Abbildung 80: Veränderung der EQ-5D VAS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

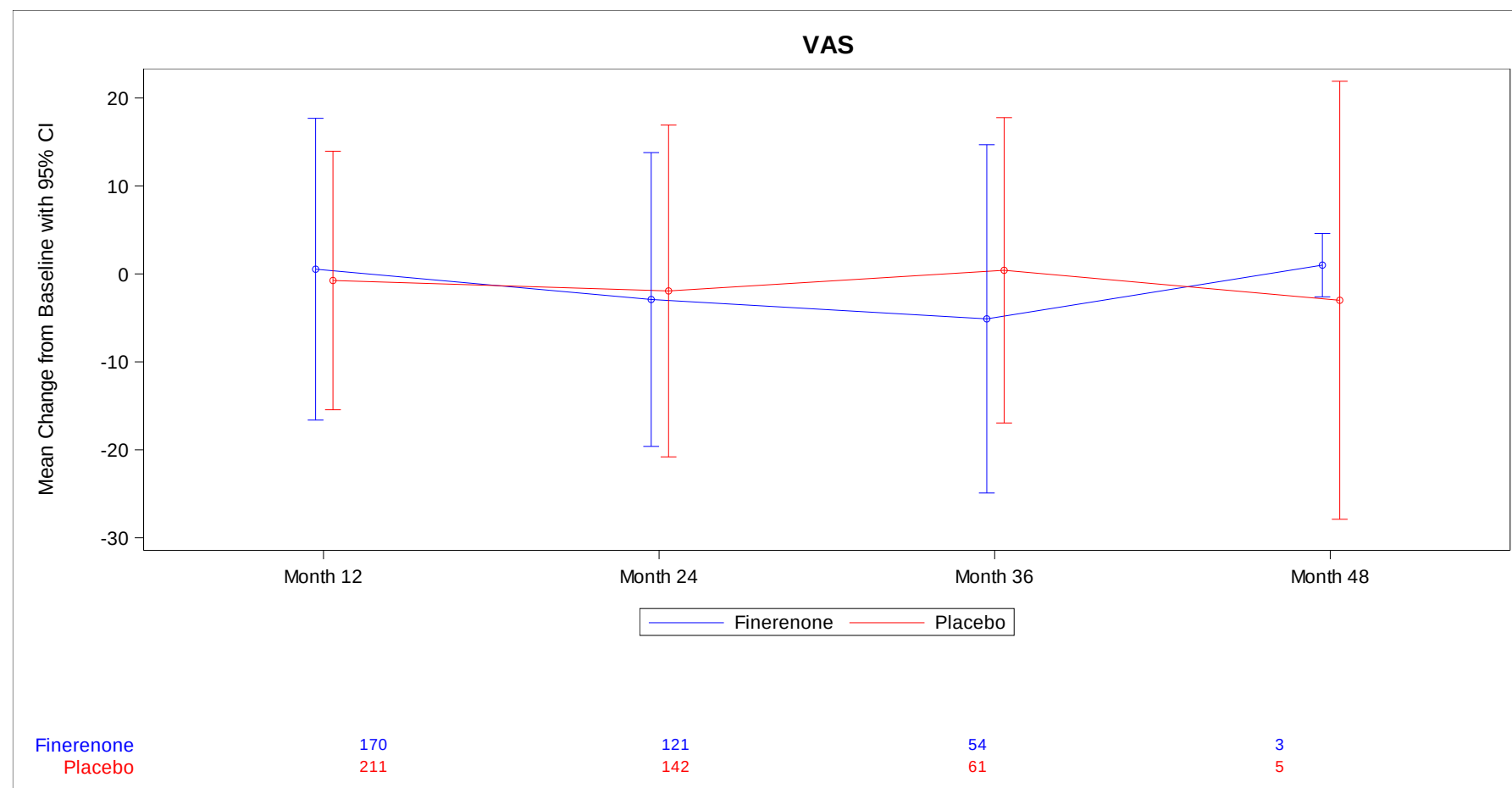


Abbildung 81: Veränderung der EQ-5D VAS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

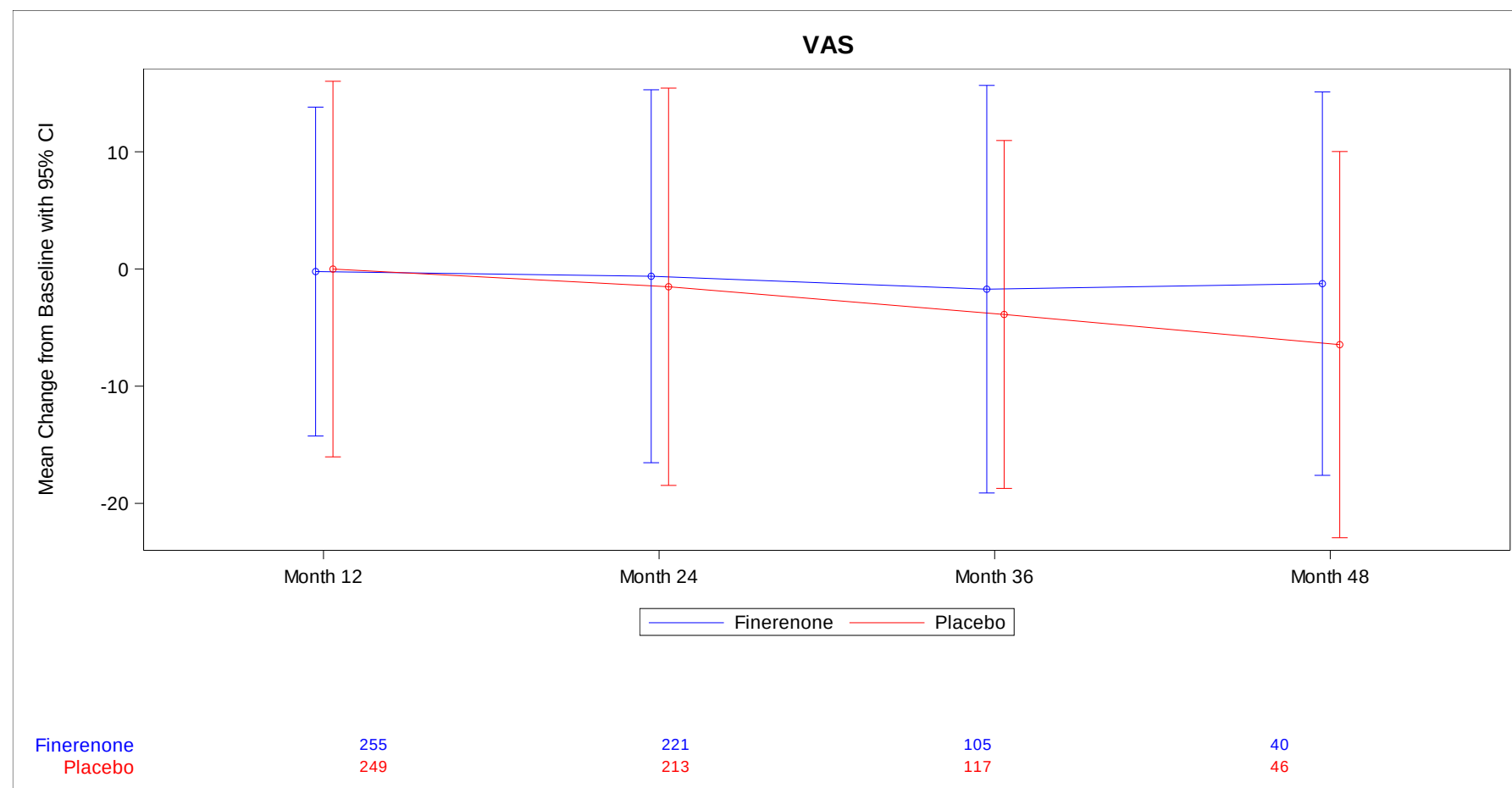


Abbildung 82: Veränderung der EQ-5D VAS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Rücklauf der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Baseline	2.990/3.003 (99,6)	2.981/2.998 (99,4)
Monat 6	2.691/2.915 (92,3)	2.671/2.905 (91,9)
Monat 9	2.516/2.868 (87,7)	2.524/2.859 (88,3)
Monat 12	2.498/2.823 (88,5)	2.508/2.813 (89,2)
Monat 16	2.339/2.713 (86,2)	2.314/2.713 (85,3)
Monat 24	1.874/2.219 (84,5)	1.840/2.215 (83,1)
Monat 32	1.245/1.550 (80,3)	1.231/1.529 (80,5)
Monat 40	184/272 (67,6)	176/269 (65,4)
Für 'Patienten je Erhebungszeitpunkt' zählen alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Rücklauf der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIDELIO-DKD, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Baseline	193/195 (99,0)	235/241 (97,5)
Monat 12	171/188 (91,0)	215/231 (93,1)
Monat 24	122/144 (84,7)	146/172 (84,9)
Monat 36	54/74 (73,0)	61/78 (78,2)
Monat 48	3/8 (37,5)	5/10 (50,0)
Für 'Patienten je Erhebungszeitpunkt' zählen alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Rücklauf der EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie FIGARO-DKD, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Baseline	288/290 (99,3)	274/281 (97,5)
Monat 12	255/277 (92,1)	252/269 (93,7)
Monat 24	222/264 (84,1)	216/257 (84,0)
Monat 36	106/142 (74,6)	119/141 (84,4)
Monat 48	40/63 (63,5)	46/59 (78,0)
Für 'Patienten je Erhebungszeitpunkt' zählen alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Gepoolte Analyse des Endpunkts EQ-5D VAS

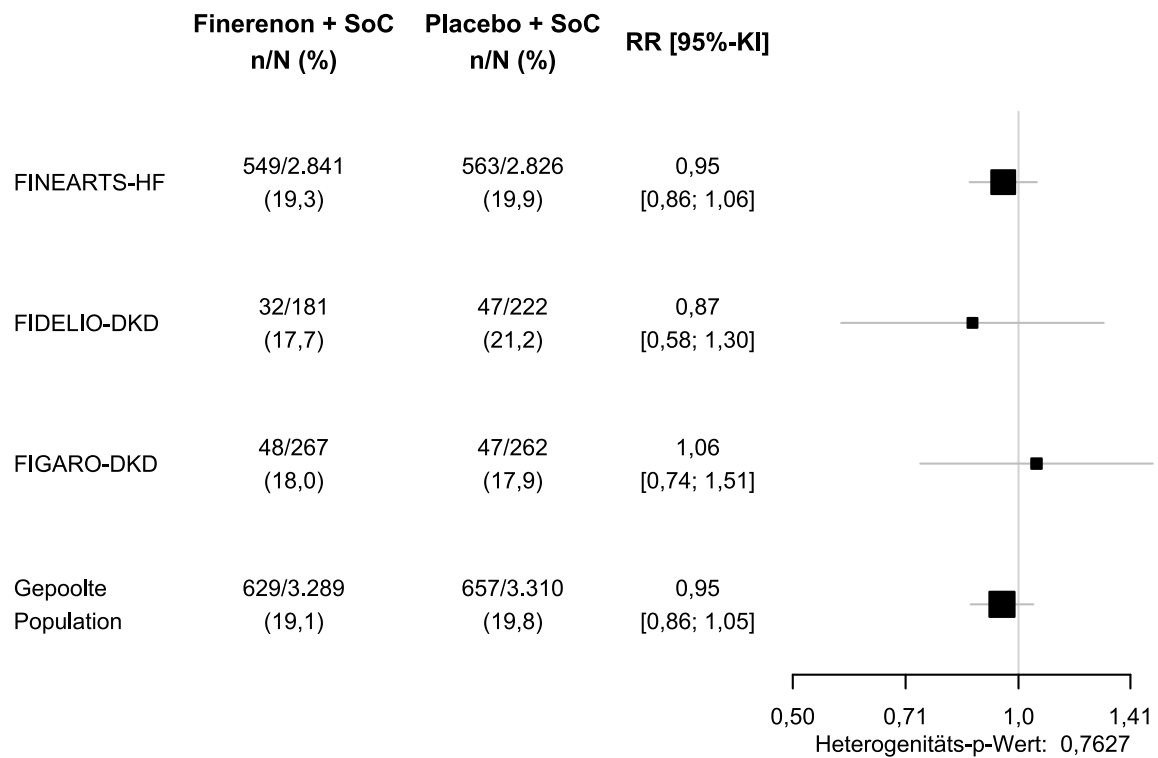
Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Auswertungen der EQ-5D VAS als Anteil der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung zwischen Baseline und Monat 12 und die ergänzende Auswertung der Veränderung von Baseline bis Monat 12 mittels MMRM-Analyse erfolgten in allen drei Studien gleich, was eine gepoolte Analyse ermöglicht.

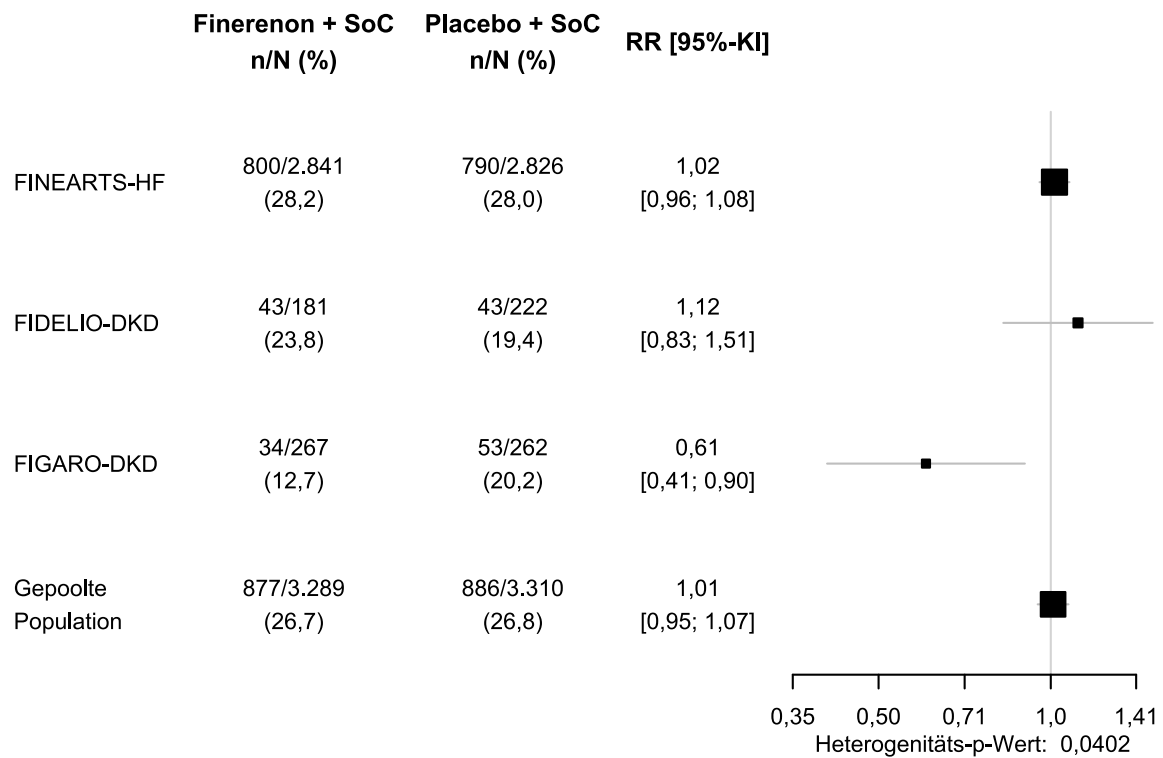
Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine binäre Analyse auf Basis des FAS, wobei als Stratifizierungsfaktoren der herangezogenen Modelle die Faktoren Studie und Region verwendet wurden. Auch die ergänzend dargestellte MMRM-Analyse wurde auf der gepoolten Population durchgeführt. Als eine potenzielle Unsicherheit der gepoolten Analyse der EQ-5D VAS ist anzumerken, dass für die Studie FINEARTS-HF zwischen Baseline und Monat 12 im Gegensatz zu den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eine weitere Erhebung der EQ-5D VAS vorgesehen war (zu Monat 6), deren

Wert bei fehlendem Wert zu Monat 12 fortgeschrieben wurde bzw. in die stetige Analyse mit einfluss. Trotz dieser bestehenden Unsicherheiten werden die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate in einer gepoolten Population als erfüllt angesehen.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Endpunkt	Finerenon +	Placebo +	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	SoC	SoC			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	629/3.289 (19,1)	657/3.310 (19,8)	0,95 [0,86; 1,05] 0,3008	0,94 [0,83; 1,07] 0,3692	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,1639
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	877/3.289 (26,7)	886/3.310 (26,8)	1,01 [0,95; 1,07] 0,7687	1,01 [0,91; 1,13] 0,8151	0,01 [-0,01; 0,03] 0,5079
Die Verschlechterung bzw. Verbesserung wurde zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline gemessen. Patienten ohne einen Wert zu Baseline gingen nicht in die Analyse mit ein. Für Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12 wurde der letztverfügbare post-Baseline-Wert herangezogen (LOCF-Methode). a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell. Als Kovariaten wurden Behandlung und Baseline-Wert in die Modelle aufgenommen und es wurde nach Studienzugehörigkeit und Region stratifiziert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Abbildung 83: Metaanalyse für EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte) aus RCT

Abbildung 84: Metaanalyse für EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte) aus RCT

In der gepoolten Population zeigte sich weder für die Verbesserung noch die Verschlechterung der EQ-5D VAS ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zeigte sich bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten ($p=0,0402$). Mögliche Faktoren dieser Heterogenität werden mittels Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 untersucht.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für EQ-5D VAS (ergänzende Auswertung, MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Endpunkt	Finerenon + SoC				Placebo + SoC				Intervention vs. Kontrolle	
	Baseline		Veränderung		Baseline		Veränderung			
	N	MW (SD) ^a	N	LS-Mean-Veränderung [95%-KI] ^b	N	MW (SD) ^a	N	LS-Mean-Veränderung [95%-KI] ^b	LS-Mean-Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges g [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS	3.471	67,7 (17,3)	3.151	1,59 [0,82; 2,37]	3.490	67,1 (17,6)	3.163	1,36 [0,60; 2,12]	0,24 [-0,36; 0,84] 0,4417	0,01 [-0,04; 0,06] 0,6713
a: Arithmetischer MW mit arithmetischer SD b: Berechnet mittels MMRM; das Modell umfasst die Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Visite, Interaktion zwischen Baseline-Wert und Visite und die Stratifizierungsvariablen Studie und Region als weitere Kovariaten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.										

Auch in der ergänzenden Auswertung der EQ-5D VAS als stetigen Endpunkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der gepoolten Population.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.8 PGI-S, PGI-C – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von PGI-S, PGI-C

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Die patientenberichteten Fragebögen PGI-S und PGI-C dienen zur Bewertung der Schwere der HF-Symptomatik (PGI-S) bzw. zur Beurteilung der Veränderung der HF-Symptomatik im Vergleich zu Behandlungsbeginn (PGI-C). Der PGI-S besteht hierbei aus einer Frage zur HF-Symptomatik der letzten zwei Wochen mit den fünf Antwortmöglichkeiten „keine Symptome“, „milde Symptome“, „moderate Symptome“, „schwere Symptome“ und „sehr schwere Symptome“. Für den PGI-C wird der Patient nach seiner Einschätzung zum Grad der Veränderung der HF-Symptomatik im Vergleich zu Behandlungsbeginn gebeten, wobei folgende Antworten möglich sind: „große Verbesserung“, „Verbesserung“, „kleine Verbesserung“, „gleichgebliebene Symptomatik“, „kleine Verschlechterung“, „Verschlechterung“, „große Verschlechterung“. Der PGI wurde für die Studie FINEARTS-HF nur in einer Teilpopulation an ausgewählten Zentren zu Baseline (nur PGI-S), zu Monat 6, Monat 9 und Monat 12 erhoben. Für das vorliegende Nutzendossier wird jeweils der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung betrachtet. Für den PGI-S liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung vor, sofern eine Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens eine Stufe vorliegt. Für den PGI-C gilt eine Einschätzung des Grads der Veränderung als „große Verbesserung“, „Verbesserung“ oder „kleine Verbesserung“ als klinisch relevante Verbesserung und eine Einschätzung als „kleine Verschlechterung“, „Verschlechterung“ oder „große Verschlechterung“ als klinisch relevante Verschlechterung. Patienten ohne einen Wert zu Baseline gehen nicht in die Analyse des PGI-S mit ein. Für Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12 wird der letztverfügbare post-Baseline-Wert herangezogen (LOCF-Methode). Die Auswertungsmethodik anhand Responderanalysen orientierte sich an der präspezifizierten Methodik aus den Studienunterlagen für den KCCQ. War für den PGI-S eine Verschlechterung bzw. Verbesserung aufgrund des Baseline-Werts nicht möglich und der Patient blieb bis einschließlich Monat 12 bei dieser Antwort, wurde für diesen Patient ein Ereignis vermerkt. Hatte ein Patient eine klinisch bedeutsame Verbesserung, starb aber bis einschließlich Monat 12, zählte dieser Patient nicht als Responder. Ein Todesfall bis einschließlich Monat 12 zählte automatisch als Verschlechterung des Gesundheitszustands. 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.

Studie	Operationalisierung
	Folgende ergänzende Auswertungen wurden durchgeführt: • Berechnung der Rücklaufquote für alle vorgesehenen Erhebungszeitpunkte • Grafische Darstellung der mittleren Veränderung des PGI-S gegenüber Baseline bzw. des mittleren Werts des PGI-C im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms
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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S, PGI-C 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-91 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkte PGI-S und PGI-C wurden in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf einer Teilpopulation des FAS, 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 die Endpunkte PGI-S und PGI-C 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für PGI-S, PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, PGI-Subpopulation)

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PGI-S					
Verschlechterung um mindestens eine Stufe	192/939 (20,4)	226/946 (23,9)	0,88 [0,75; 1,03] 0,1062	0,80 [0,63; 1,00] 0,0499	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,0717
Verbesserung um mindestens eine Stufe	437/939 (46,5)	407/946 (43,0)	1,08 [0,98; 1,20] 0,1029	1,16 [0,97; 1,40] 0,1116	0,04 [-0,01; 0,08] 0,1169
PGI-C					
Verschlechterung um mindestens eine Stufe	116/940 (12,3)	150/946 (15,9)	0,78 [0,62; 0,97] 0,0267	0,74 [0,57; 0,97] 0,0270	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,0487
Verbesserung um mindestens eine Stufe	522/940 (55,5)	518/946 (54,8)	1,01 [0,94; 1,10] 0,7194	1,03 [0,86; 1,24] 0,7291	0,01 [-0,04; 0,05] 0,7197
Die Verschlechterung bzw. Verbesserung wurde zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline gemessen. Patienten ohne einen Wert zu Baseline gingen nicht in die Analyse mit ein. Für Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12 wurde der letztverfügbare post-Baseline-Wert herangezogen (LOCF-Methode). a: RR berechnet mittels log-binomiale Regressionmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionmodell, RD berechnet mittels linear-binomiale Regressionmodell. Als Kovariaten wurden Behandlung und Baseline-Wert aufgenommen, als Stratifizierungsfaktoren die der Randomisierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für den PGI-S konnte anhand des RR kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Studie FINEARTS-HF festgestellt werden, weder für die Verschlechterung noch für die Verbesserung.

Für den PGI-C zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Finerenon + SoC in der Verschlechterung um mindestens eine Stufe (RR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,97]; p=0,0267).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Rücklauf des PGI (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, PGI-Subpopulation)

	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
PGI-S		
Baseline	1.042/1.066 (97,7)	1.049/1.068 (98,2)
Monat 6	913/1.046 (87,3)	903/1.029 (87,8)
Monat 9	866/1.030 (84,1)	852/1.009 (84,4)
Monat 12	834/1.018 (81,9)	825/993 (83,1)
PGI-C		
Monat 6	913/1.046 (87,3)	905/1.029 (87,9)
Monat 9	864/1.030 (83,9)	851/1.009 (84,3)
Monat 12	833/1.018 (81,8)	825/993 (83,1)
Für 'Patienten je Erhebungszeitpunkt' zählen alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren und die in die Erhebung des PGI eingeschlossen waren. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

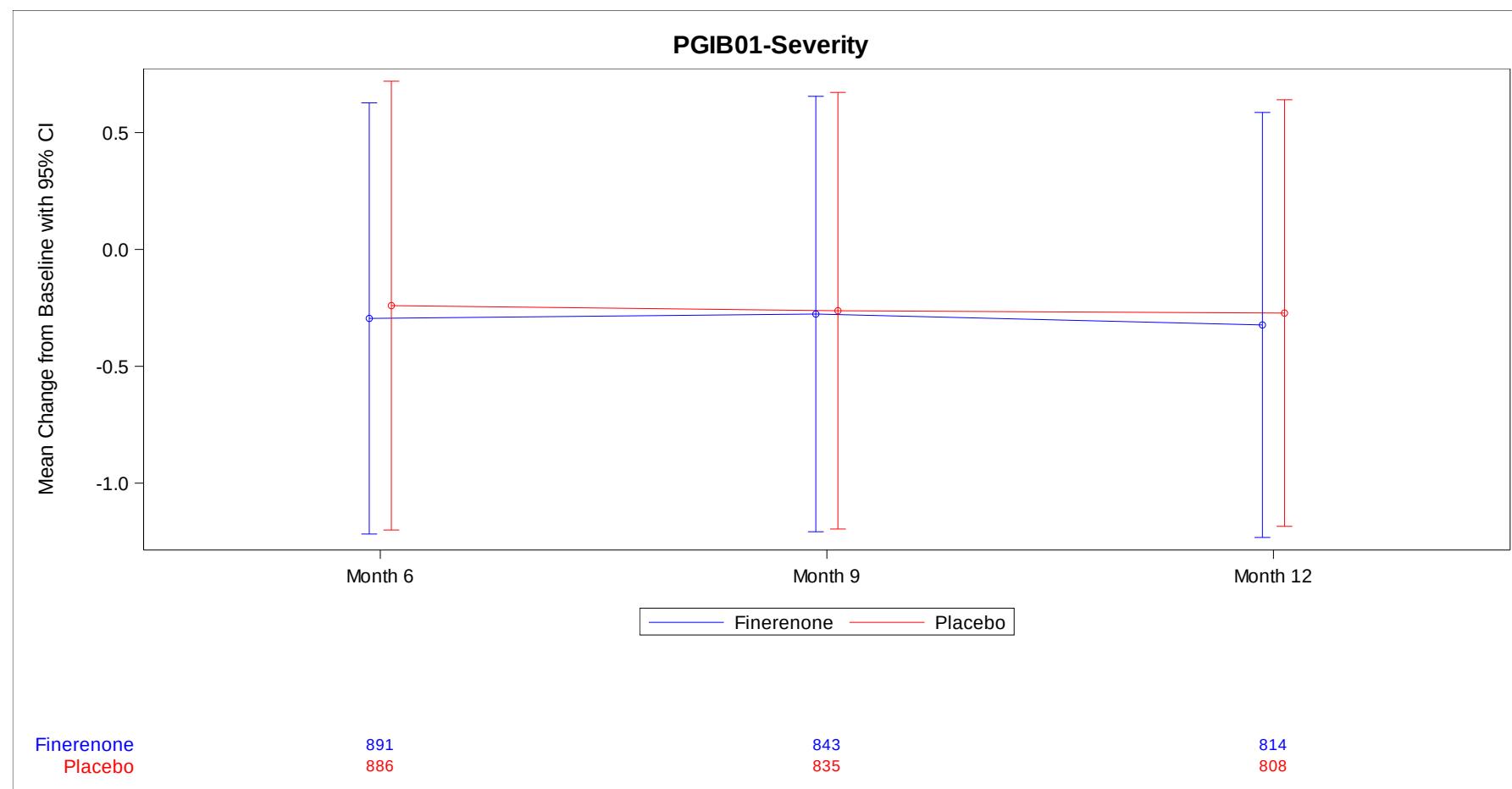
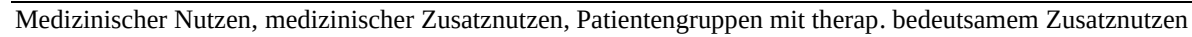


Abbildung 85: Veränderung des PGI-S (mittlere Veränderung gegenüber Baseline, Werte transformiert in Likert-Skala von 0-4) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.



Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

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

Da der PGI nur in der Studie FINEARTS-HF erhoben wurde, ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.9 KCCQ – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von KCCQ

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Der KCCQ ist ein 23-teiliger Fragebogen zur Selbstbeurteilung des Patienten, inwiefern sich seine HF oder deren Behandlung auf verschiedene Domänen auswirkt. Die folgenden Scores werden herangezogen: • TSS, der Fragen zu Symptommhäufigkeit und Symptomschwere zusammenfasst • CSS, der den TSS und den PLS zusammenfasst • OSS, der den TSS, den PLS, den SLS und den QLS zusammenfasst • Körperliche Einschränkung (PLS) • Soziale Einschränkung (SLS) • Lebensqualität (QLS) Die Scores nehmen Werte im Bereich von 0-100 an, wobei 0 den schlechtestmöglichen und 100 den bestmöglichen Score bezeichnet. Die Erhebung erfolgte zu Baseline, zu Monat 6, Monat 9, Monat 12, Monat 16, Monat 24, Monat 32 und Monat 40, sowie zur Visite zum Ende der Behandlung bzw. EoS^a. Die Endpunkte des KCCQ sind operationalisiert als Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens die als klinisch bedeutsam anzunehmende Responseschwelle von 20 Punkten zu Monat 12 gegenüber Baseline. Eine Responderanalyse mit Schwellenwert 20 Punkte war für den KCCQ – TSS präspezifiziert. Da dies einer Veränderung um mehr als 15% der Skalenspannweite entspricht, wird diese Responderanalyse gemäß Vorgaben des G-BA dargestellt. Für Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12 wird der letztverfügbare post-Baseline-Wert herangezogen (LOCF-Methode). Patienten ohne Baseline-Wert gingen nicht in die

Studie	Operationalisierung
	Analyse mit ein. War eine Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens 20 Punkte aufgrund zu niedriger bzw. zu hoher Ausgangswerte nicht möglich (0-<20 Punkte bzw. >80-100 Punkte zu Baseline), und der Patient blieb bis einschließlich Monat 12 in diesem Bereich, wurde für diesen Patienten ein Ereignis vermerkt. Hatte ein Patient eine klinisch bedeutsame Verbesserung, starb aber bis einschließlich Monat 12, zählte dieser Patient nicht als Responder. Ein Todesfall bis einschließlich Monat 12 zählte automatisch als Verschlechterung des Gesundheitszustands. Dieses Vorgehen entspricht der präspezifizierten Responderanalyse für den KCCQ – TSS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, zugehörigem 95%-KI und p-Wert, berechnet mittels log-binomiale 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. Folgende ergänzende Auswertungen wurden durchgeführt: • Auswertung der Veränderung von Baseline bis Monat 12 mittels MMRM-Analyse • Berechnung der Rücklaufquote des KCCQ für alle vorgesehenen Erhebungszeitpunkte • Grafische Darstellung der mittleren Veränderung der Scores gegenüber Baseline im Studienverlauf anhand eines Liniendiagramms
a: Letzter Erhebungszeitpunkt bei vorzeitigem Behandlungsabbruch war die Visite zum Ende der Behandlung, andernfalls die Visite zum EoS. 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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-95 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt KCCQ wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 KCCQ 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
KCCQ – TSS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	363/2.846 (12,8)	385/2.834 (13,6)	0,93 [0,82; 1,07] 0,3214	0,93 [0,80; 1,08] 0,3409	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,4724
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	1.227/2.846 (43,1)	1.131/2.834 (39,9)	1,08 [1,02; 1,15] 0,0137	1,15 [1,03; 1,28] 0,0112	0,03 [0,01; 0,06] 0,0109
KCCQ – CSS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	364/2.847 (12,8)	390/2.835 (13,8)	0,93 [0,81; 1,06] 0,2882	0,92 [0,79; 1,08] 0,3025	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3782
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	937/2.847 (32,9)	942/2.835 (33,2)	0,99 [0,92; 1,06] 0,6892	0,98 [0,88; 1,10] 0,7717	0,00 [-0,03; 0,02] 0,8741

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
KCCQ – OSS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	357/2.847 (12,5)	371/2.835 (13,1)	0,96 [0,84; 1,10] 0,5410	0,96 [0,82; 1,12] 0,5729	0,00 [-0,02; 0,01] 0,7300
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	922/2.847 (32,4)	913/2.835 (32,2)	1,01 [0,93; 1,08] 0,8849	1,01 [0,90; 1,13] 0,8518	0,00 [-0,02; 0,03] 0,7668
KCCQ – PLS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	490/2.790 (17,6)	502/2.783 (18,0)	0,97 [0,87; 1,09] 0,6216	0,97 [0,84; 1,11] 0,6544	0,00 [-0,02; 0,02] 0,7596
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	937/2.790 (33,6)	909/2.783 (32,7)	1,03 [0,96; 1,11] 0,4001	1,04 [0,93; 1,17] 0,4903	0,01 [-0,02; 0,03] 0,5669
KCCQ – SLS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	508/2.624 (19,4)	518/2.624 (19,7)	0,98 [0,88; 1,09] 0,6641	0,98 [0,85; 1,12] 0,7300	0,00 [-0,02; 0,02] 0,8875
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	1.194/2.624 (45,5)	1.122/2.624 (42,8)	1,07 [1,00; 1,13] 0,0352	1,12 [1,00; 1,25] 0,0500	0,03 [0,00; 0,05] 0,0540
KCCQ – QLS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	431/2.846 (15,1)	450/2.834 (15,9)	0,95 [0,84; 1,07] 0,4142	0,95 [0,82; 1,09] 0,4442	0,00 [-0,02; 0,01] 0,6288
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	1.051/2.846 (36,9)	1.076/2.834 (38,0)	0,97 [0,91; 1,04] 0,3952	0,96 [0,86; 1,07] 0,4525	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,4401
Die Verschlechterung bzw. Verbesserung wurde zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline gemessen. Patienten ohne einen Wert zu Baseline gingen nicht in die Analyse mit ein. Für Patienten mit fehlendem Wert zu Monat 12 wurde der letztverfügbare post-Baseline-Wert herangezogen (LOCF-Methode).					
a: RR berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialen Regressionsmodell. Als Kovariaten wurden Behandlung und Baseline-Wert aufgenommen, als Stratifizierungsfaktoren die der Randomisierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

In der Studie FINEARTS-HF konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC in der patientenberichteten Symptomatik, gemessen anhand der Verbesserung des KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte zu Monat 12, nachgewiesen werden (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; p=0,0137). Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC in der Verbesserung des

KCCQ – SLS um ≥ 20 Punkte zu Monat 12 (RR [95%-KI]: 1,07 [1,00; 1,13]; $p=0,0352$). In den weiteren Scores wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Veränderung des KCCQ (MMRM, ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Endpunkt	Finerenon + SoC				Placebo + SoC				Intervention vs. Kontrolle	
	Baseline		Veränderung		Baseline		Veränderung		LS-Mean-Differenz [95%-KI] p-Wert	Hedges g [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD) ^a	N	LS-Mean- Veränderung [95%-KI] ^b	N	MW (SD) ^a	N	LS-Mean- Veränderung [95%-KI] ^b		
KCCQ – TSS	2.995	67,6 (23,9)	2.731	7,99 [7,37; 8,62]	2.991	66,5 (23,9)	2.710	6,43 [5,79; 7,07]	1,56 [0,79; 2,34] <0,0001	0,09 [0,04; 0,15] 0,0006
KCCQ – CSS	2.995	65,8 (22,3)	2.732	5,53 [4,94; 6,12]	2.992	64,9 (22,7)	2.711	4,43 [3,84; 5,03]	1,10 [0,38; 1,82] 0,0029	0,07 [0,02; 0,12] 0,0100
KCCQ – OSS	2.995	63,1 (22,0)	2.732	6,37 [5,77; 6,97]	2.992	62,4 (22,4)	2.711	5,44 [4,83; 6,05]	0,93 [0,19; 1,67] 0,0136	0,06 [0,00; 0,11] 0,0328
KCCQ – PLS	2.947	64,1 (24,6)	2.676	2,70 [2,02; 3,39]	2.945	63,2 (25,2)	2.662	2,09 [1,40; 2,77]	0,61 [-0,22; 1,45] 0,1496	0,03 [-0,02; 0,09] 0,2136
KCCQ – SLS	2.787	63,6 (28,5)	2.513	6,30 [5,45; 7,15]	2.787	62,9 (28,6)	2.513	5,35 [4,49; 6,20]	0,95 [-0,09; 1,99] 0,0733	0,04 [-0,01; 0,10] 0,1230
KCCQ – QLS	2.995	57,3 (24,4)	2.731	8,43 [7,72; 9,13]	2.991	57,0 (24,5)	2.710	7,51 [6,80; 8,21]	0,92 [0,06; 1,78] 0,0365	0,05 [0,00; 0,10] 0,0702
a: Arithmetischer MW mit arithmetischer SD b: Berechnet mittels MMRM; das Modell umfasst die Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline-Wert, Visite, Interaktion zwischen Baseline-Wert und Visite und die Stratifizierungsvariablen als weitere Kovariaten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.										

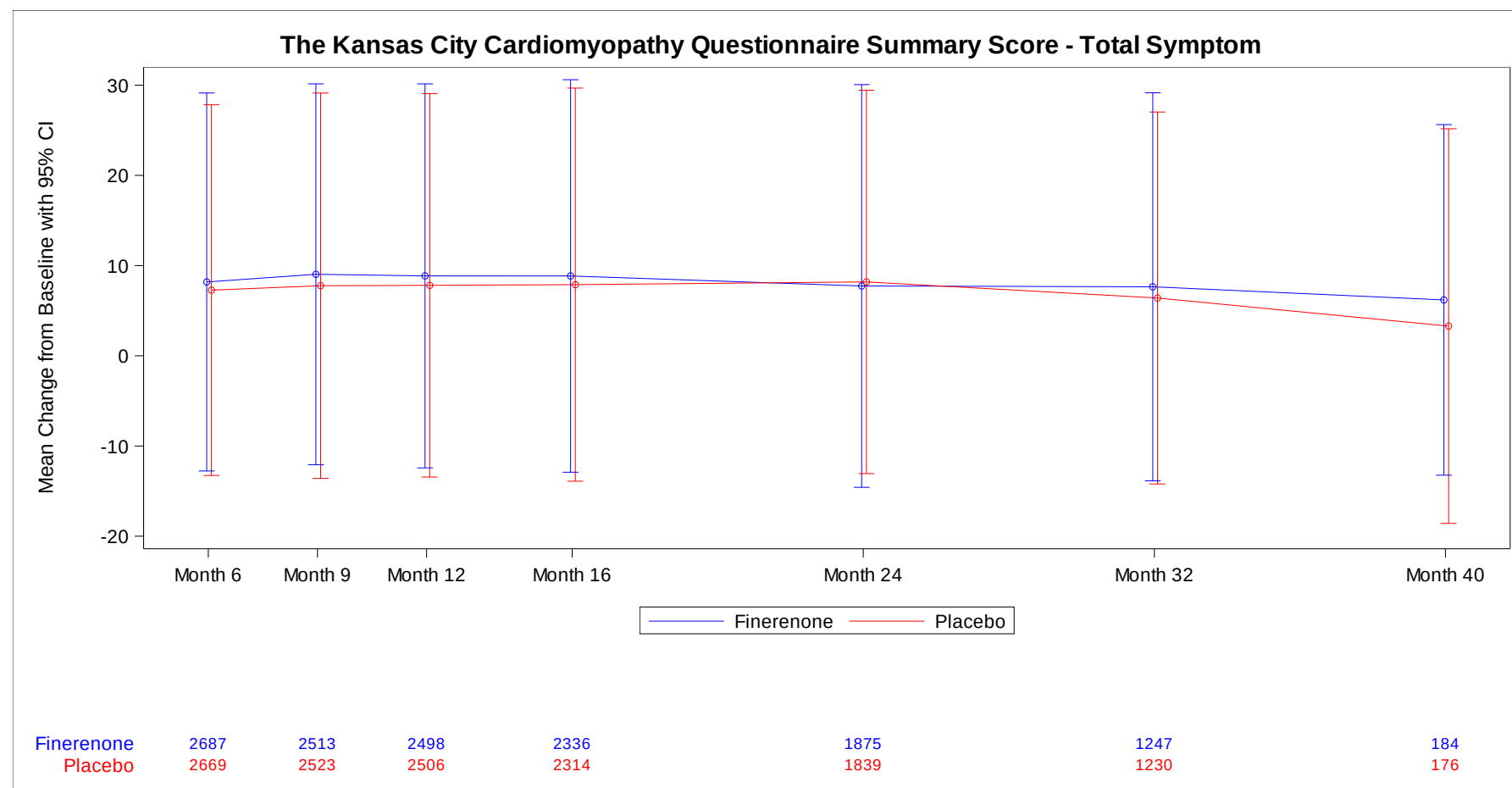


Abbildung 87: Veränderung des KCCQ – TSS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

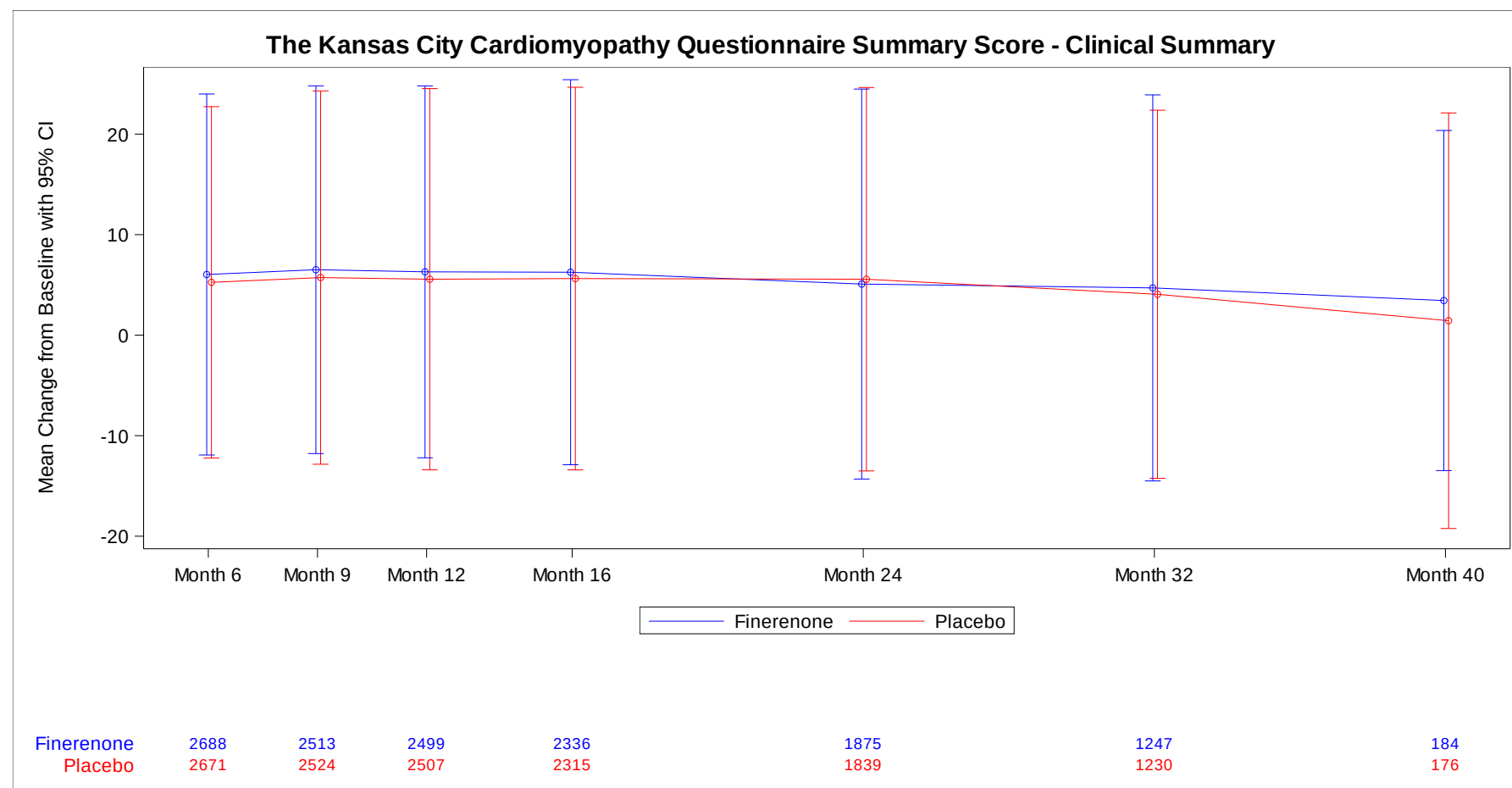


Abbildung 88: Veränderung des KCCQ – CSS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

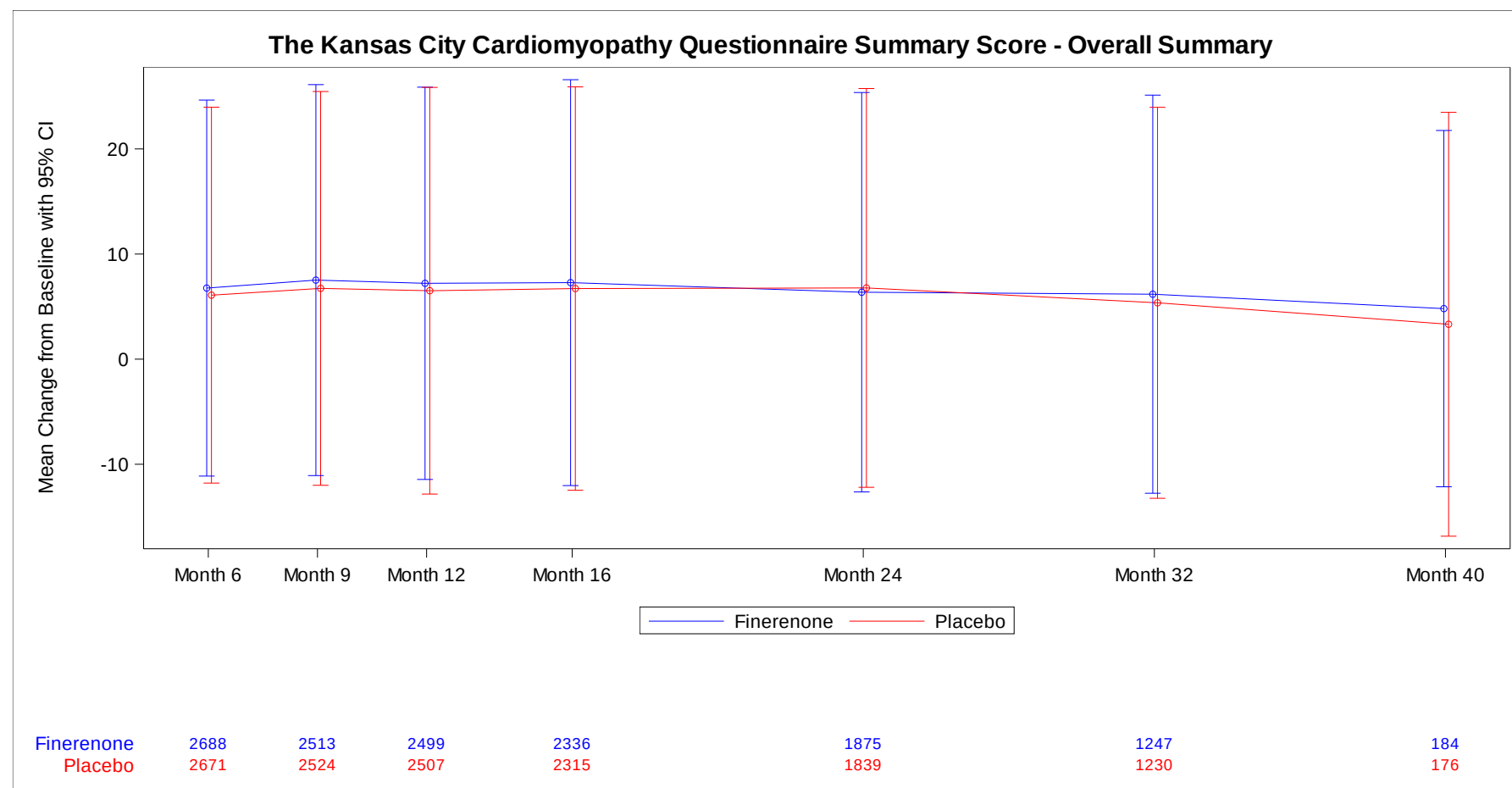


Abbildung 89: Veränderung des KCCQ – OSS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

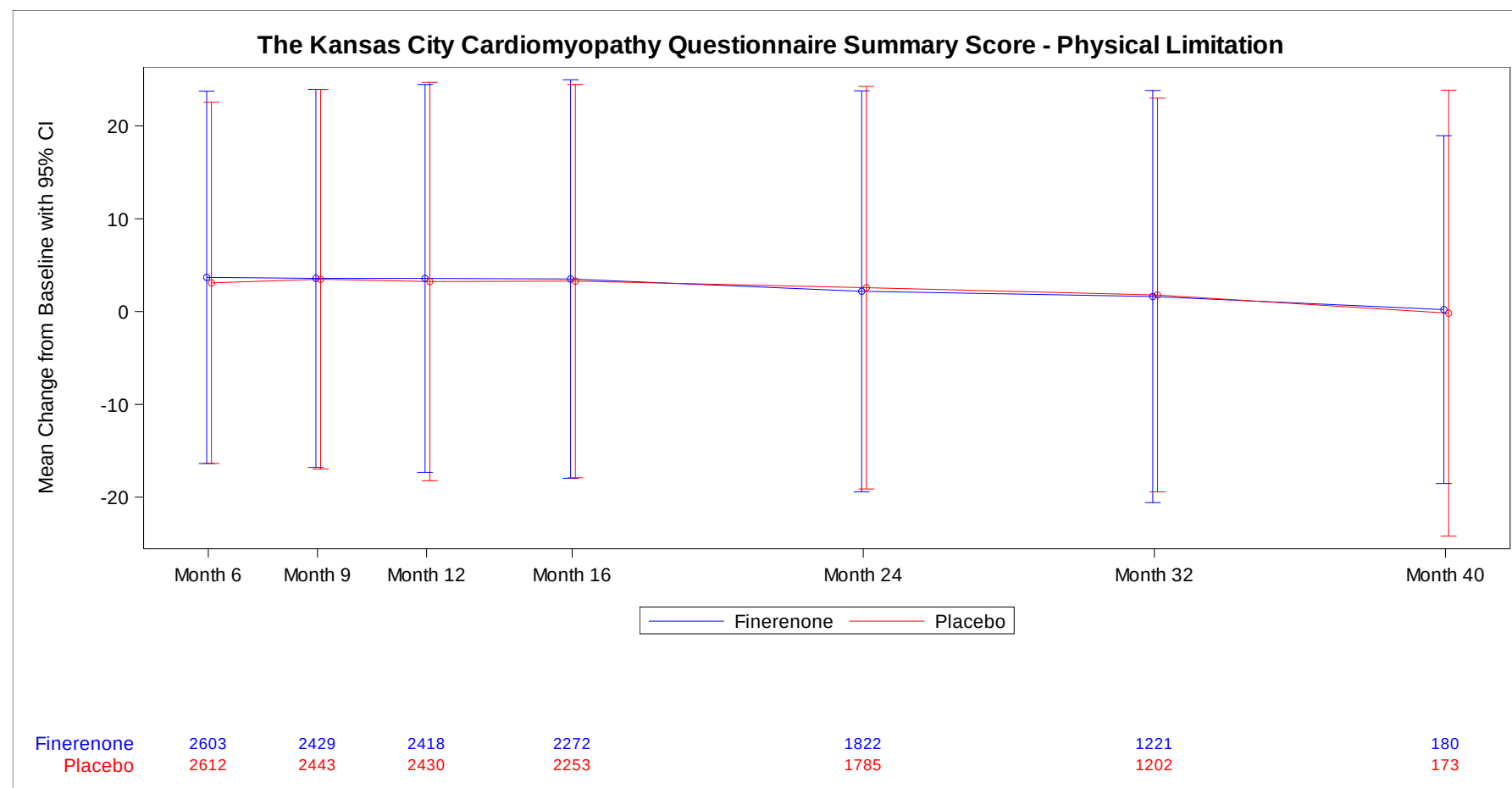


Abbildung 90: Veränderung des KCCQ – PLS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

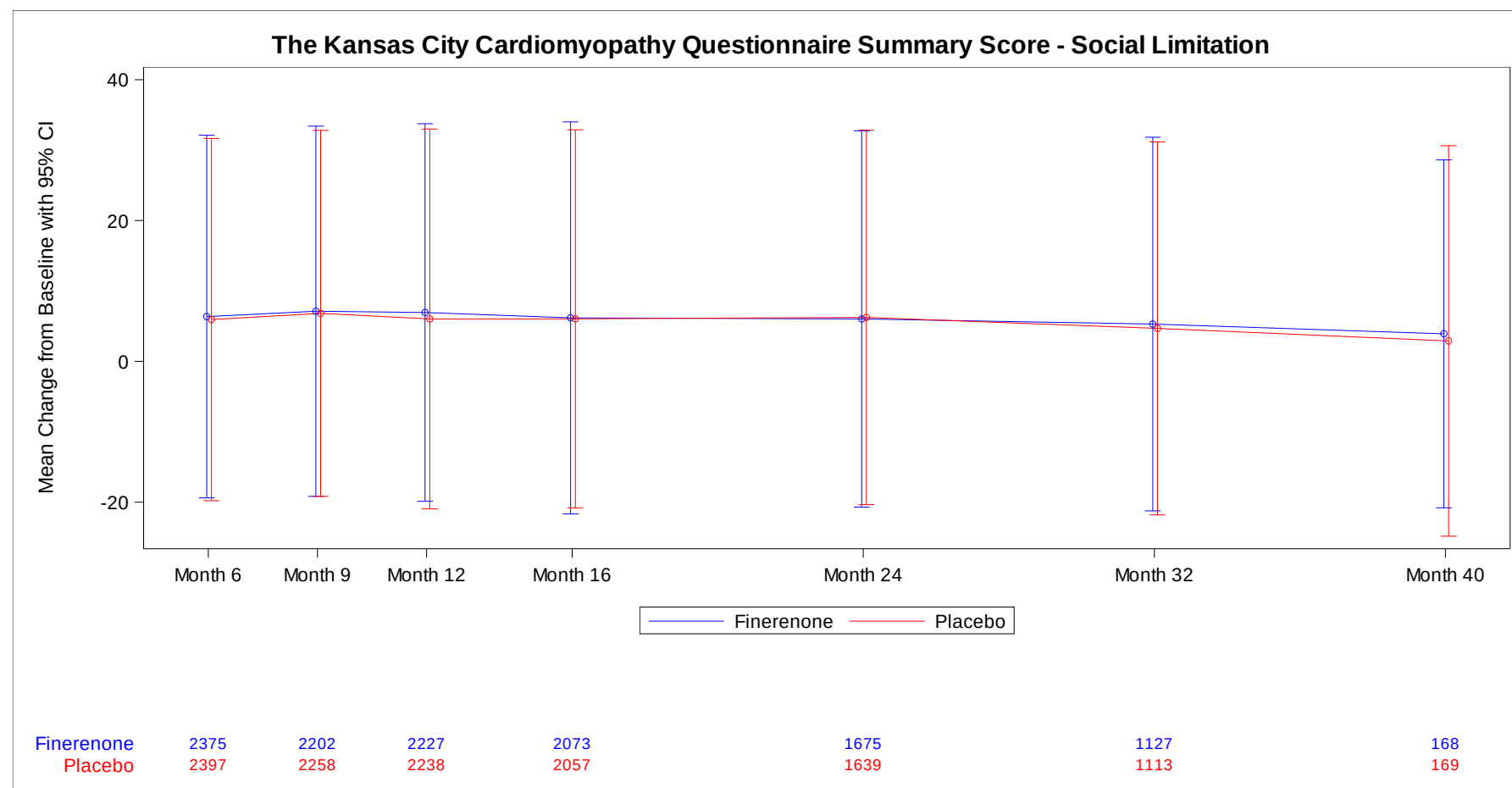


Abbildung 91: Veränderung des KCCQ – SLS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

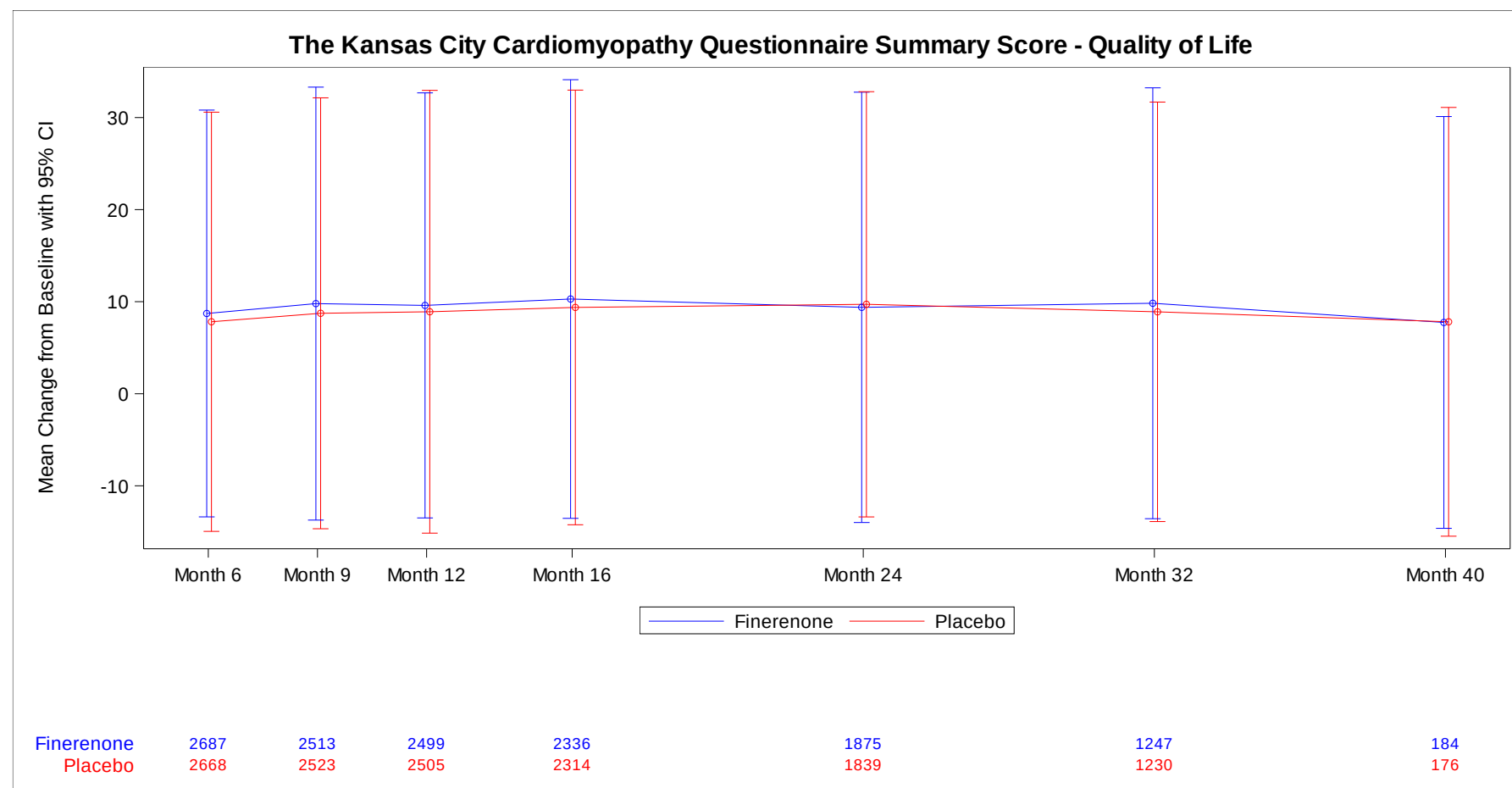


Abbildung 92: Veränderung des KCCQ – QLS (mittlere Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT (Studie FINEARTS-HF)

Pro Zeitpunkt gehen die Patienten in die Analyse ein, für die sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert zu diesem Zeitpunkt vorliegt.

In der ergänzenden, stetigen Auswertung zeigten sich in der MMRM-Analyse statistisch signifikante, aber nicht klinisch relevante Behandlungsunterschiede zugunsten von Finerenon + SoC in allen drei Summenscores des KCCQ.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Rücklauf des KCCQ (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Erhebungszeitpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC
	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)	Rücklauf/Patienten je Erhebungszeitpunkt (%)
Baseline	2.995/3.003 (99,7)	2.992/2.998 (99,8)
Monat 6	2.693/2.915 (92,4)	2.673/2.905 (92,0)
Monat 9	2.516/2.868 (87,7)	2.526/2.859 (88,4)
Monat 12	2.500/2.823 (88,6)	2.508/2.813 (89,2)
Monat 16	2.338/2.713 (86,2)	2.316/2.713 (85,4)
Monat 24	1.876/2.219 (84,5)	1.841/2.215 (83,1)
Monat 32	1.247/1.550 (80,5)	1.231/1.529 (80,5)
Monat 40	184/272 (67,6)	176/269 (65,4)
Für 'Patienten je Erhebungszeitpunkt' zählen alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Da der KCCQ nur in der Studie FINEARTS-HF erhoben wurde, ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.10 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-99: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
FINEARTS-HF	Als UE werden Ereignisse berücksichtigt, die ab Beginn der Studienbehandlung während des gesamten Beobachtungszeitraums der Studie auftraten oder sich verschlechterten, unabhängig von einer vorübergehenden Unterbrechung oder der dauerhaften Beendigung der Studienbehandlung. UE wurden gemäß MedDRA Version 27.0 kodiert. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde durch den Prüfarzt bewertet. Folgende Gruppierungen von Ereignissen bzw. Ereignisse werden betrachtet: • Gesamtraten der UE ○ Jegliche UE ○ SUE ○ Schwere UE ○ UE, die zum Therapieabbruch führen • UE nach SOC und PT ○ Jegliche UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten Der Endpunkt UE ist je Gruppierung von Ereignissen bzw. Ereignis operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während des Erhebungszeitraums. Die Auswertung erfolgte durch binäre Analysen auf Basis des Safety Analysis Sets. Trat ein UE bei einem Patienten mehrfach auf, wurde in der Auswertung der höchste Schweregrad berücksichtigt^a. 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. Folgende ergänzende Auswertungen wurden durchgeführt: • Auswertung der Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse^b • Deskriptive Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT^c
FIDELIO-DKD	Als UE werden alle Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum der Studie ab Beginn der Studienbehandlung berücksichtigt, unabhängig von einem Therapieabbruch oder einer Unterbrechung der Studienbehandlung. UE wurden gemäß MedDRA Version 23.0 kodiert. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde durch den Prüfarzt bewertet.

Studie	Operationalisierung
	Es wurden analog zu FINEARTS-HF die Gesamtraten an UE, UE nach SOC und PT und ergänzende Auswertungen zu Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse, sowie deskriptive Analysen zu UE, die zum Therapieabbruch führen, (nach SOC und PT) dargestellt. Die Auswertung erfolgte durch binäre Analysen auf Basis des Safety Analysis Sets analog zur Auswertung für die Studie FINEARTS-HF.
FIGARO-DKD	Als UE werden alle Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum der Studie ab Beginn der Studienbehandlung berücksichtigt, unabhängig von einem Therapieabbruch oder einer Unterbrechung der Studienbehandlung. UE wurden gemäß MedDRA Version 23.1 kodiert. Der Schweregrad (mild, moderat, schwer) wurde durch den Prüfarzt bewertet. Es wurden analog zu FINEARTS-HF die Gesamtraten an UE, UE nach SOC und PT und ergänzende Auswertungen zu Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse, sowie deskriptive Analysen zu UE, die zum Therapieabbruch führen, (nach SOC und PT) dargestellt. Die Auswertung erfolgte durch binäre Analysen auf Basis des Safety Analysis Sets analog zur Auswertung für die Studie FINEARTS-HF.
a: UE, für die der Schweregrad durch den Prüfarzt nicht erfasst wurde, wurden als schwere UE bewertet. b: Für die Auswertung relevante Ereignisse wurden auf Basis von in den Studienunterlagen präspezifizierten Definition und Ereignissen im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung post hoc selektiert. Die in der Auswertung ausgeschlossenen PT sind in Anhang 4-G aufgeführt. c: Die Auswertung 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 4-100: 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
FINEARTS-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-100 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt UE wurde in allen drei Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte jeweils basierend auf dem Safety Analysis Set, 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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für die Gesamtraten der UE und UE nach SOC und PT werden in den folgenden Unterabschnitten 4.3.1.3.1.10.1 und 4.3.1.3.1.10.2 dargestellt. In Unterabschnitt 4.3.1.3.1.10.2 werden die beobachteten Effekte zusammengefasst und eingeordnet.

4.3.1.3.1.10.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – RCT

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Einzelstudienresultate für die Gesamtraten der UE

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set)

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE					
FINEARTS-HF	2.580/2.993 (86,2)	2.519/2.993 (84,2)	1,02 [1,00; 1,05] 0,0265	1,18 [1,02; 1,36] 0,0266	0,02 [0,00; 0,04] 0,0264
FIDELIO-DKD	167/195 (85,6)	211/241 (87,6)	0,98 [0,91; 1,05] 0,5622	0,85 [0,49; 1,48] 0,5594	-0,02 [-0,08; 0,05] 0,5615
FIGARO-DKD	236/289 (81,7)	242/281 (86,1)	0,95 [0,88; 1,02] 0,1479	0,72 [0,46; 1,13] 0,1490	-0,04 [-0,10; 0,02] 0,1465
SUE					
FINEARTS-HF	1.359/2.993 (45,4)	1.378/2.993 (46,0)	0,99 [0,93; 1,04] 0,6221	0,97 [0,88; 1,08] 0,6220	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,6220
FIDELIO-DKD	81/195 (41,5)	121/241 (50,2)	0,83 [0,67; 1,02] 0,0750	0,70 [0,48; 1,03] 0,0715	-0,09 [-0,18; 0,01] 0,0696
FIGARO-DKD	123/289 (42,6)	112/281 (39,9)	1,07 [0,88; 1,30] 0,5126	1,12 [0,80; 1,56] 0,5123	0,03 [-0,05; 0,11] 0,5120
Schwere UE					
FINEARTS-HF	789/2.993 (26,4)	827/2.993 (27,6)	0,95 [0,88; 1,04] 0,2687	0,94 [0,84; 1,05] 0,2686	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,2685
FIDELIO-DKD	55/195 (28,2)	72/241 (29,9)	0,94 [0,70; 1,27] 0,7031	0,92 [0,61; 1,40] 0,7027	-0,02 [-0,10; 0,07] 0,7021

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIGARO-DKD	69/289 (23,9)	72/281 (25,6)	0,93 [0,70; 1,24] 0,6289	0,91 [0,62; 1,33] 0,6289	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,6289
UE, die zum Therapieabbruch führen					
FINEARTS-HF	147/2.993 (4,9)	128/2.993 (4,3)	1,15 [0,91; 1,45] 0,2412	1,16 [0,91; 1,47] 0,2412	0,01 [0,00; 0,02] 0,2407
FIDELIO-DKD	19/195 (9,7)	15/241 (6,2)	1,57 [0,82; 3,00] 0,1766	1,63 [0,80; 3,29] 0,1763	0,04 [-0,02; 0,09] 0,1813
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	14/281 (5,0)	0,76 [0,35; 1,65] 0,4945	0,75 [0,34; 1,69] 0,4943	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4937
a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Bezüglich der Gesamtraten an UE jeglichen Schweregrads zeigte sich ein statistisch signifikanter, aber nicht fazitrelevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Finerenon + SoC in der Studie FINEARTS-HF. Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein UE im Studienverlauf auftrat, lag im Interventionsarm bei 86,2% und im Kontrollarm bei 84,2% – dies entspricht 61 Patienten mehr mit Ereignis im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm bei insgesamt 6.000 Patienten in der Studie. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls des RR nur marginal über dem Wert 1 liegt (womit gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG kein Zusatznutzen oder Schaden vorliegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2025)) und keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede bezüglich der Gesamtrate der SUE, schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, bestehen, ist somit von keinem fazitrelevanten Unterschied bezüglich der Gesamtraten an UE jeglichen Schweregrads zwischen Finerenon + SoC und Placebo + SoC auszugehen. SUE traten in der Studie FINEARTS-HF bei 45,4% der Patienten im Interventions- und bei 46,0% des Kontrollarms auf; schwere UE bei 26,4% der Patienten im Interventionsarm und bei 27,6% der Patienten im Kontrollarm. Insgesamt 4,9% der Patienten im Interventionsarm hatten ein UE, das zum Therapieabbruch von Finerenon führte.

In den relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der Gesamtraten an UE.

Einzelstudienresultate für die Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set)

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse					
FINEARTS-HF	2.571/2.993 (85,9)	2.510/2.993 (83,9)	1,02 [1,00; 1,05] 0,0278	1,17 [1,02; 1,35] 0,0278	0,02 [0,00; 0,04] 0,0277
FIDELIO-DKD	167/195 (85,6)	211/241 (87,6)	0,98 [0,91; 1,05] 0,5622	0,85 [0,49; 1,48] 0,5594	-0,02 [-0,08; 0,05] 0,5615
FIGARO-DKD	234/289 (81,0)	242/281 (86,1)	0,94 [0,87; 1,01] 0,0976	0,69 [0,44; 1,07] 0,0987	-0,05 [-0,11; 0,01] 0,0961
SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse					
FINEARTS-HF	1.343/2.993 (44,9)	1.359/2.993 (45,4)	0,99 [0,93; 1,04] 0,6777	0,98 [0,88; 1,08] 0,6777	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,6777
FIDELIO-DKD	80/195 (41,0)	120/241 (49,8)	0,82 [0,67; 1,02] 0,0716	0,70 [0,48; 1,03] 0,0681	-0,09 [-0,18; 0,01] 0,0662
FIGARO-DKD	121/289 (41,9)	112/281 (39,9)	1,05 [0,86; 1,28] 0,6256	1,09 [0,78; 1,52] 0,6254	0,02 [-0,06; 0,10] 0,6253
Schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse					
FINEARTS-HF	776/2.993 (25,9)	807/2.993 (27,0)	0,96 [0,88; 1,05] 0,3637	0,95 [0,85; 1,06] 0,3636	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3636
FIDELIO-DKD	53/195 (27,2)	71/241 (29,5)	0,92 [0,68; 1,25] 0,6004	0,89 [0,59; 1,36] 0,5997	-0,02 [-0,11; 0,06] 0,5986
FIGARO-DKD	68/289 (23,5)	70/281 (24,9)	0,94 [0,71; 1,26] 0,7003	0,93 [0,63; 1,36] 0,7003	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,7003

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führen, unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse					
FINEARTS-HF	143/2.993 (4,8)	121/2.993 (4,0)	1,18 [0,93; 1,50] 0,1666	1,19 [0,93; 1,53] 0,1666	0,01 [0,00; 0,02] 0,1660
FIDELIO-DKD	18/195 (9,2)	15/241 (6,2)	1,48 [0,77; 2,87] 0,2409	1,53 [0,75; 3,13] 0,2407	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2461
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	14/281 (5,0)	0,76 [0,35; 1,65] 0,4945	0,75 [0,34; 1,69] 0,4943	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4937
a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Die Ergebnisse der ergänzenden Auswertung der Gesamtraten an UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

Gepoolte Analyse der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Auswertungszeitraum der UE wurde für das vorliegende Nutzendossier für alle drei Studien identisch als der Zeitraum ab Beginn der Studienbehandlung bis zum Ende der Studie definiert, wodurch eine gepoolte Analyse ermöglicht wurde. Somit sind die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für die Endpunkte der Sicherheit in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine binäre Analyse auf Basis des Safety Analysis Sets, wobei die Modelle um den Stratifizierungsfaktor Studie erweitert wurden.

Gepoolte Analyse der Gesamtraten der UE

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, Safety Analysis Set)

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE	2.983/3.477 (85,8)	2.972/3.515 (84,6)	1,02 [1,00; 1,04] 0,1314	1,11 [0,97; 1,26] 0,1371	0,01 [0,00; 0,03] 0,1324
SUE	1.563/3.477 (45,0)	1.611/3.515 (45,8)	0,98 [0,93; 1,03] 0,4572	0,97 [0,88; 1,06] 0,4711	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,4751
Schwere UE	913/3.477 (26,3)	971/3.515 (27,6)	0,95 [0,88; 1,03] 0,2094	0,93 [0,84; 1,04] 0,2091	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,2085
UE, die zum Therapieabbruch führen	177/3.477 (5,1)	157/3.515 (4,5)	1,15 [0,93; 1,42] 0,1887	1,16 [0,93; 1,44] 0,1924	0,01 [0,00; 0,02] 0,2450
a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell. Alle Modelle wurden nach Studienzugehörigkeit stratifiziert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

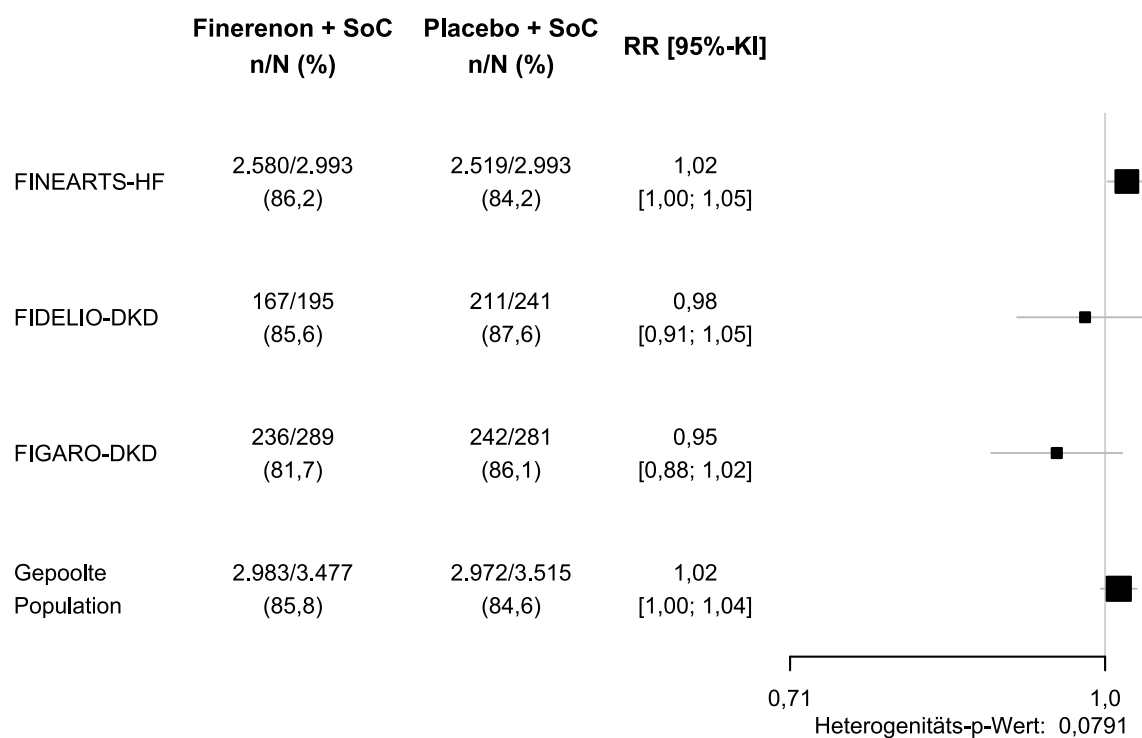


Abbildung 93: Metaanalyse für jegliche UE aus RCT

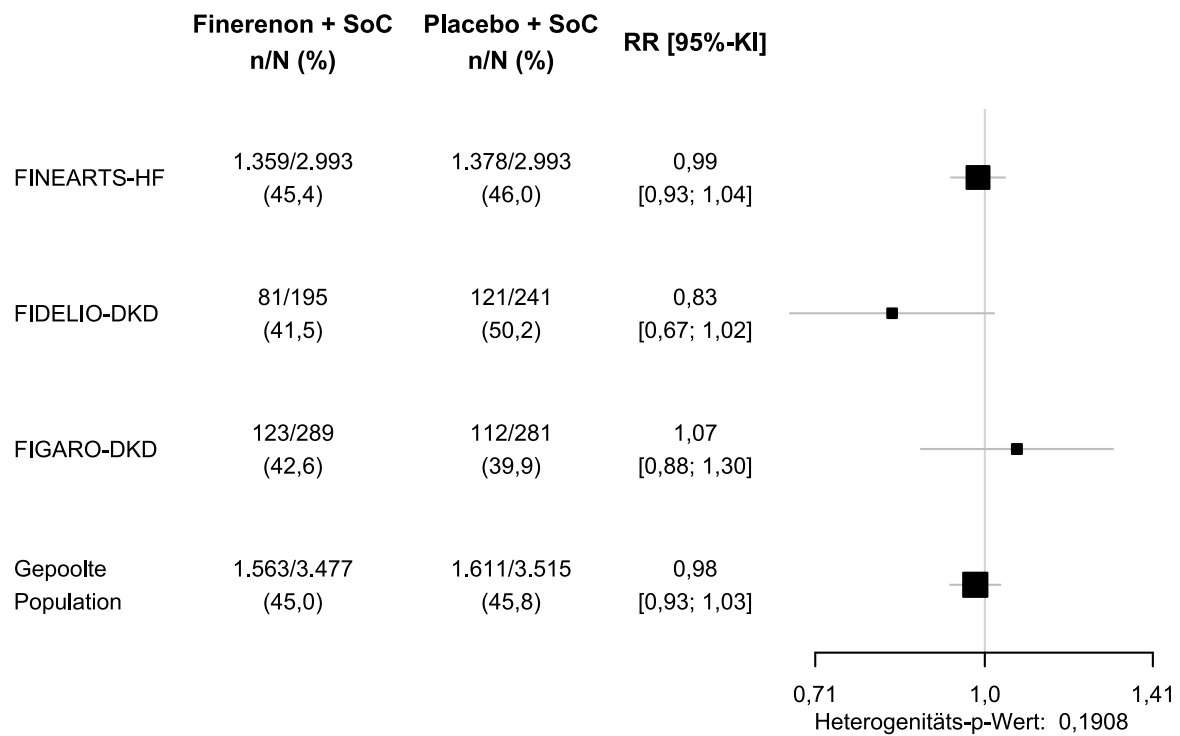


Abbildung 94: Metaanalyse für SUE aus RCT

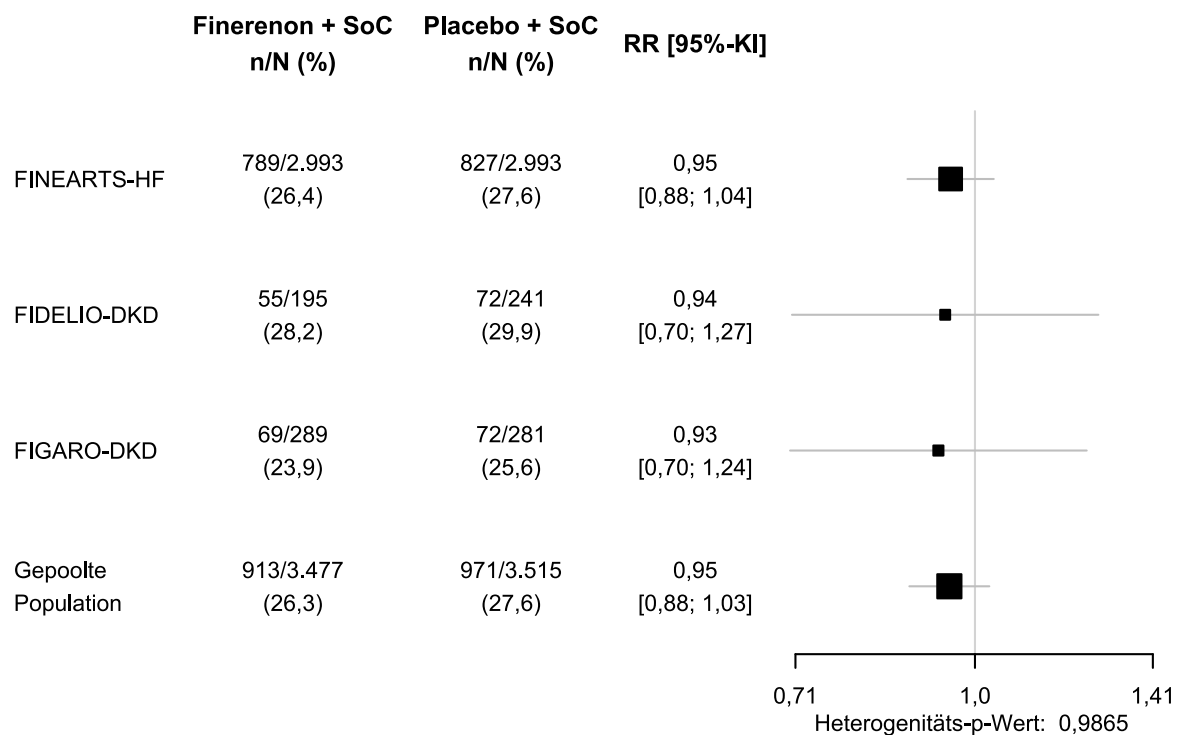


Abbildung 95: Metaanalyse für schwere UE aus RCT

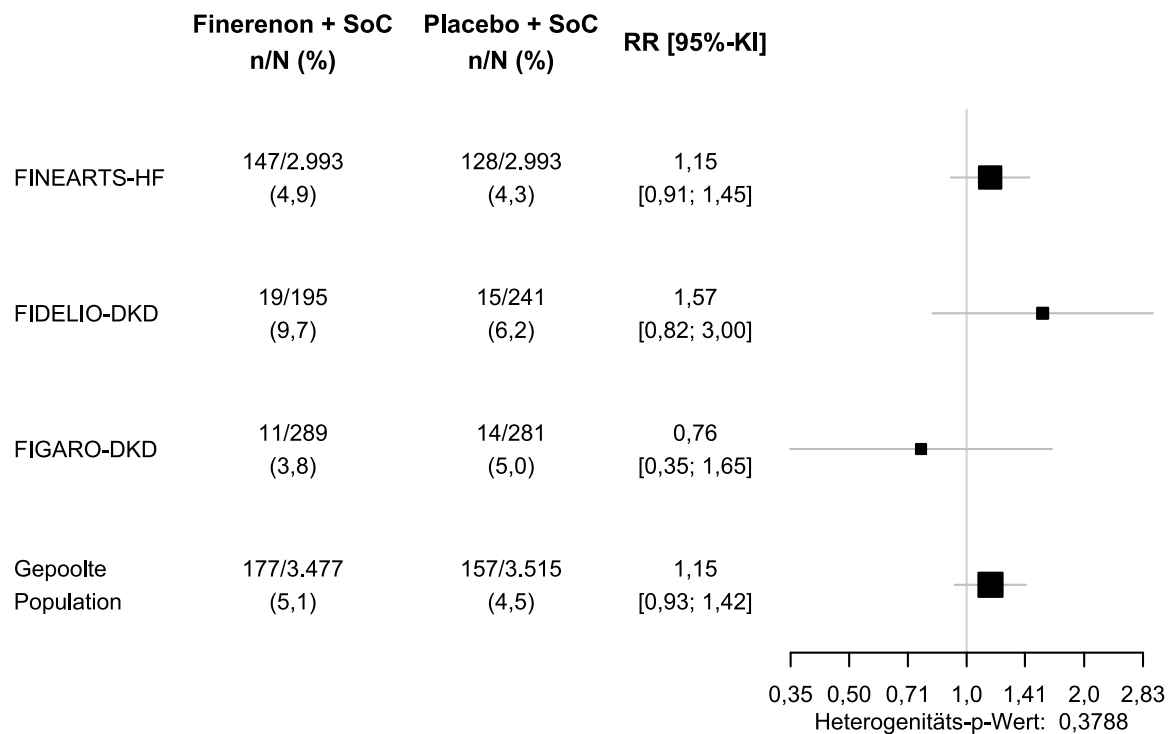


Abbildung 96: Metaanalyse für UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT

In der gepoolten Population zeigte sich in keiner Gesamtrate an UE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Es lag jeweils keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen vor.

Gepoolte Analyse der Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzende Auswertung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, Safety Analysis Set)

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Jegliche UE	2.972/3.477 (85,5)	2.963/3.515 (84,3)	1,01 [0,99; 1,03] 0,1520	1,10 [0,96; 1,25] 0,1588	0,01 [0,00; 0,03] 0,1533
SUE	1.544/3.477 (44,4)	1.591/3.515 (45,3)	0,98 [0,93; 1,03] 0,4709	0,97 [0,88; 1,06] 0,4828	-0,01 [-0,03; 0,02] 0,4864

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Schwere UE	897/3.477 (25,8)	948/3.515 (27,0)	0,96 [0,89; 1,04] 0,2789	0,94 [0,85; 1,05] 0,2793	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,2799
UE, die zum Therapieabbruch führen	172/3.477 (4,9)	150/3.515 (4,3)	1,17 [0,95; 1,45] 0,1493	1,18 [0,94; 1,48] 0,1515	0,01 [0,00; 0,02] 0,1834
a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell. Alle Modelle wurden nach Studienzugehörigkeit stratifiziert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

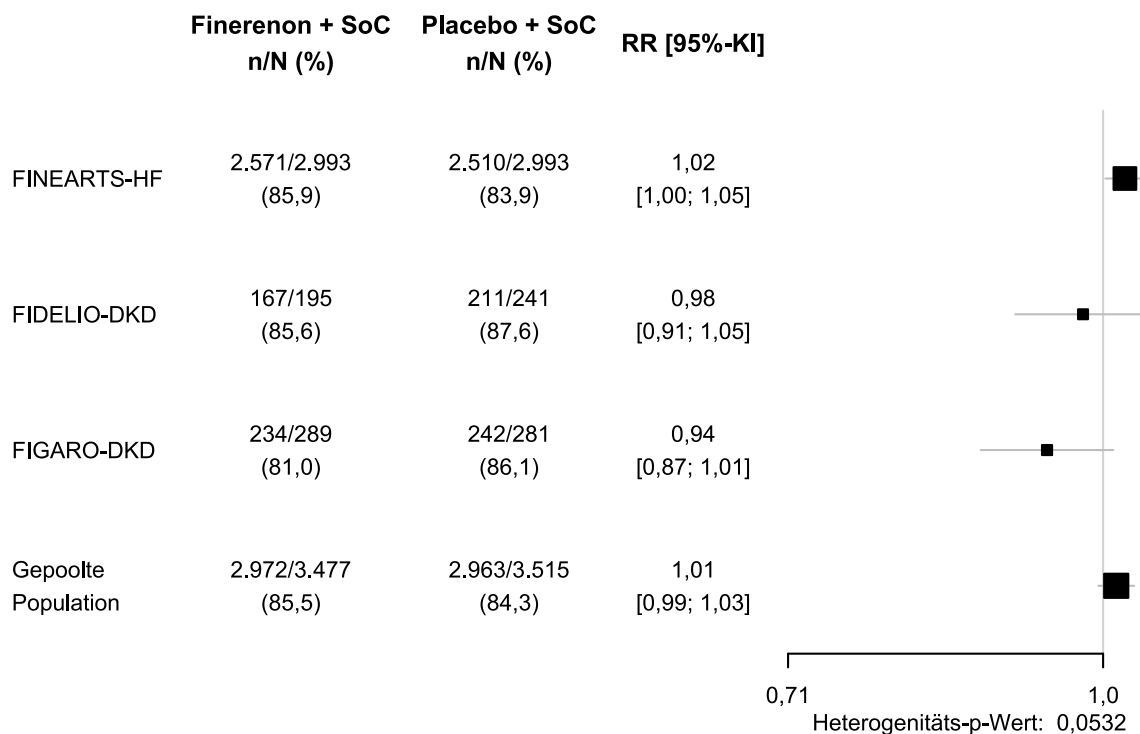


Abbildung 97: Metaanalyse für jegliche UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT

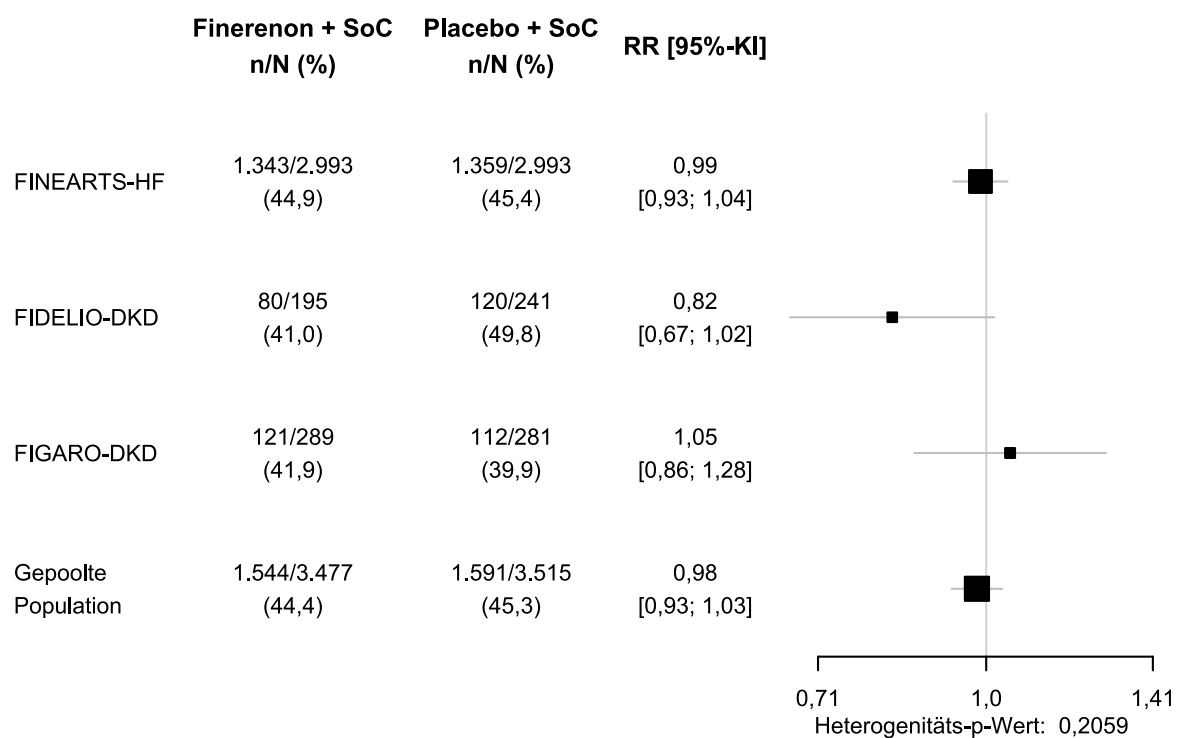


Abbildung 98: Metaanalyse für SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT

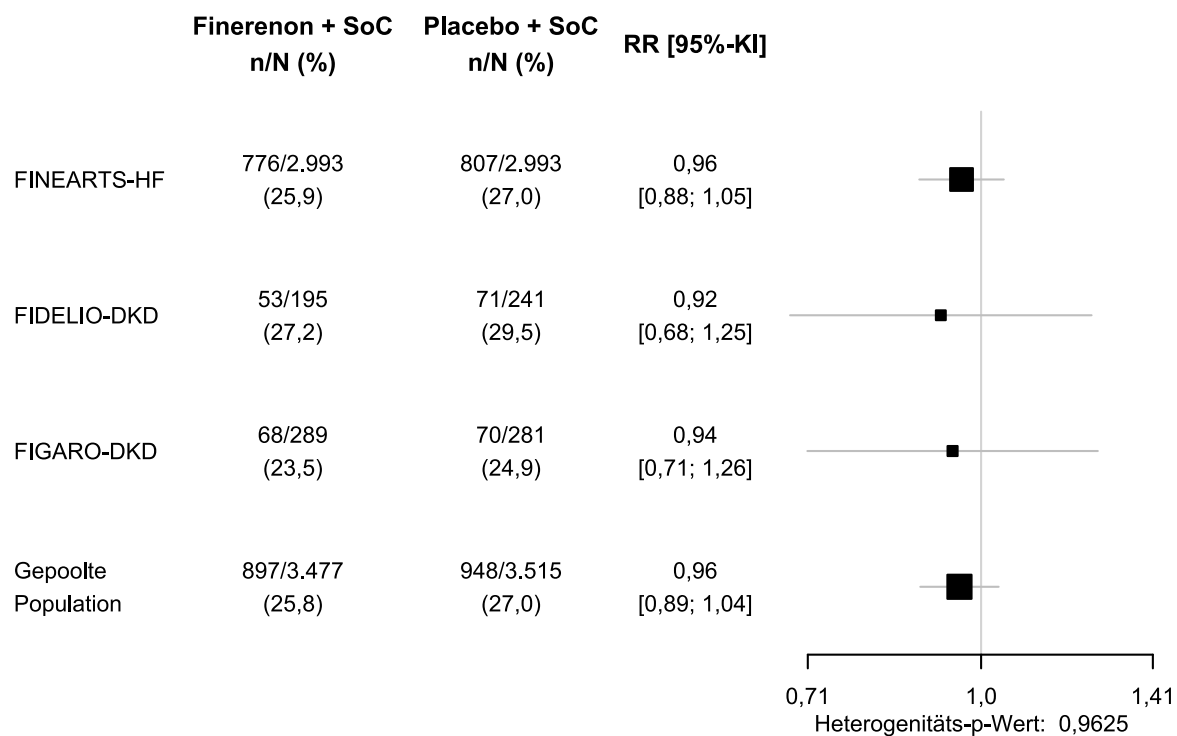


Abbildung 99: Metaanalyse für schwere UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT

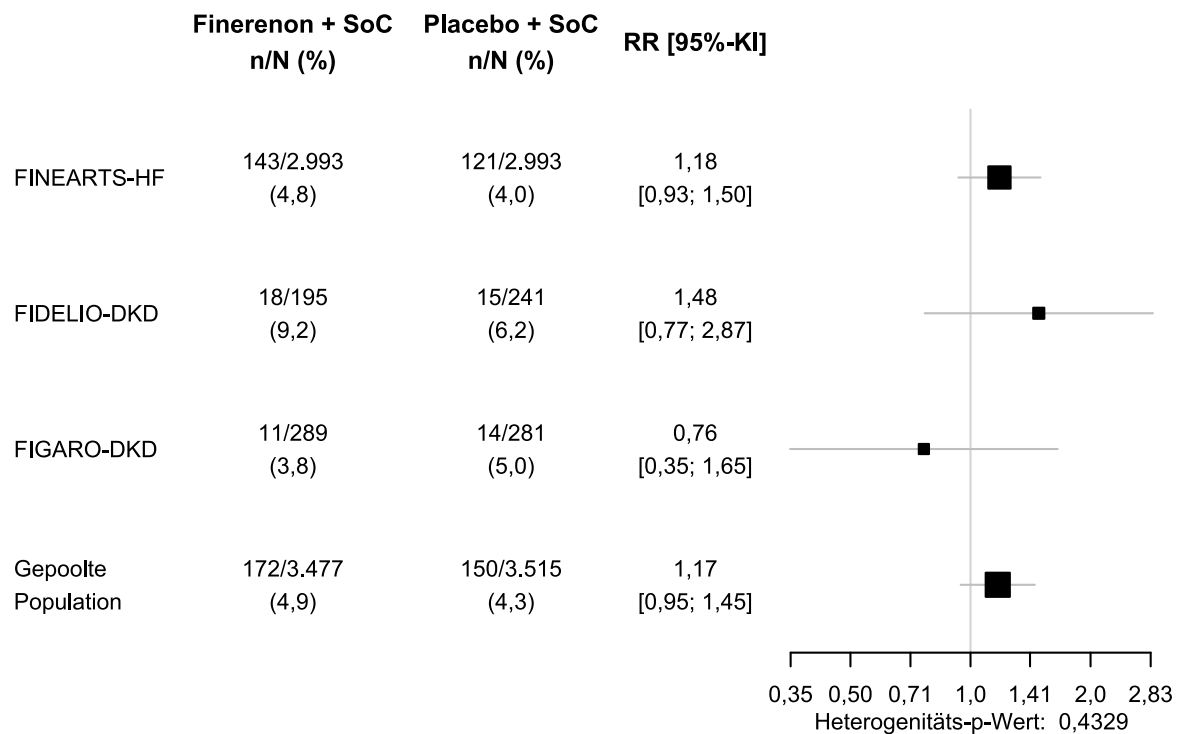


Abbildung 100: Metaanalyse für UE, die zum Therapieabbruch führen, unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse aus RCT

Die ergänzende Auswertung der Gesamtraten an UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse in der gepoolten Population bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Es lag ebenfalls keine bedeutsame Heterogenität der Einzelstudienresultate vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.10.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set)

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
FINEARTS-HF	349/2.993 (11,7)	345/2.993 (11,5)	1,01 [0,88; 1,16] 0,8717	1,01 [0,86; 1,19] 0,8717	0,00 [-0,01; 0,02] 0,8717
FIDELIO-DKD	38/195 (19,5)	49/241 (20,3)	0,96 [0,66; 1,40] 0,8264	0,95 [0,59; 1,52] 0,8263	-0,01 [-0,08; 0,07] 0,8260
FIGARO-DKD	41/289 (14,2)	34/281 (12,1)	1,17 [0,77; 1,79] 0,4619	1,20 [0,74; 1,96] 0,4615	0,02 [-0,03; 0,08] 0,4605
PT Anämie					
FINEARTS-HF	236/2.993 (7,9)	218/2.993 (7,3)	1,08 [0,91; 1,29] 0,3797	1,09 [0,90; 1,32] 0,3796	0,01 [-0,01; 0,02] 0,3795
FIDELIO-DKD	24/195 (12,3)	31/241 (12,9)	0,96 [0,58; 1,57] 0,8622	0,95 [0,54; 1,68] 0,8621	-0,01 [-0,07; 0,06] 0,8619
FIGARO-DKD	28/289 (9,7)	23/281 (8,2)	1,18 [0,70; 2,00] 0,5302	1,20 [0,68; 2,14] 0,5300	0,02 [-0,03; 0,06] 0,5289
PT Eisenmangelanämie					
FINEARTS-HF	40/2.993 (1,3)	67/2.993 (2,2)	0,60 [0,40; 0,88] 0,0092	0,59 [0,40; 0,88] 0,0092	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0084

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC Herzerkrankungen					
FINEARTS-HF	757/2.993 (25,3)	742/2.993 (24,8)	1,02 [0,93; 1,11] 0,6545	1,03 [0,91; 1,15] 0,6545	0,01 [-0,02; 0,03] 0,6545
FIDELIO-DKD	44/195 (22,6)	81/241 (33,6)	0,67 [0,49; 0,92] 0,0131	0,58 [0,37; 0,88] 0,0116	-0,11 [-0,19; -0,03] 0,0097
FIGARO-DKD	77/289 (26,6)	71/281 (25,3)	1,05 [0,80; 1,39] 0,7079	1,07 [0,74; 1,56] 0,7078	0,01 [-0,06; 0,09] 0,7077
PT Angina pectoris					
FINEARTS-HF	53/2.993 (1,8)	65/2.993 (2,2)	0,82 [0,57; 1,17] 0,2654	0,81 [0,56; 1,17] 0,2653	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2645
PT Angina pectoris instabil					
FINEARTS-HF	50/2.993 (1,7)	40/2.993 (1,3)	1,25 [0,83; 1,89] 0,2892	1,25 [0,83; 1,91] 0,2892	0,00 [0,00; 0,01] 0,2881
PT Vorhofflimmern					
FINEARTS-HF	160/2.993 (5,3)	163/2.993 (5,4)	0,98 [0,79; 1,21] 0,8637	0,98 [0,78; 1,23] 0,8637	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8637
PT Vorhofflattern					
FINEARTS-HF	30/2.993 (1,0)	27/2.993 (0,9)	1,11 [0,66; 1,86] 0,6898	1,11 [0,66; 1,88] 0,6898	0,00 [0,00; 0,01] 0,6897
PT Bradykardie					
FINEARTS-HF	59/2.993 (2,0)	49/2.993 (1,6)	1,20 [0,83; 1,75] 0,3323	1,21 [0,82; 1,77] 0,3322	0,00 [0,00; 0,01] 0,3315
FIDELIO-DKD	2/195 (1,0)	10/241 (4,1)	0,25 [0,05; 1,11] 0,0690	0,24 [0,05; 1,11] 0,0671	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,0340

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Herzinsuffizienz					
FINEARTS-HF	194/2.993 (6,5)	212/2.993 (7,1)	0,92 [0,76; 1,10] 0,3550	0,91 [0,74; 1,11] 0,3550	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,3548
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	24/241 (10,0)	0,57 [0,28; 1,13] 0,1055	0,54 [0,26; 1,13] 0,1033	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,0891
FIGARO-DKD	12/289 (4,2)	19/281 (6,8)	0,61 [0,30; 1,24] 0,1745	0,60 [0,28; 1,25] 0,1737	-0,03 [-0,06; 0,01] 0,1703
PT Koronare Herzerkrankung					
FINEARTS-HF	42/2.993 (1,4)	35/2.993 (1,2)	1,20 [0,77; 1,87] 0,4227	1,20 [0,77; 1,89] 0,4227	0,00 [0,00; 0,01] 0,4220
PT Mitralklappeninsuffizienz					
FINEARTS-HF	26/2.993 (0,9)	30/2.993 (1,0)	0,87 [0,51; 1,46] 0,5916	0,87 [0,51; 1,47] 0,5916	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5912
PT Palpitationen					
FINEARTS-HF	32/2.993 (1,1)	46/2.993 (1,5)	0,70 [0,44; 1,09] 0,1126	0,69 [0,44; 1,09] 0,1125	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1105
PT Ventrikuläre Extrasystolen					
FINEARTS-HF	30/2.993 (1,0)	25/2.993 (0,8)	1,20 [0,71; 2,04] 0,4988	1,20 [0,71; 2,05] 0,4988	0,00 [0,00; 0,01] 0,4982
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
FINEARTS-HF	91/2.993 (3,0)	83/2.993 (2,8)	1,10 [0,82; 1,47] 0,5384	1,10 [0,81; 1,49] 0,5384	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5382
FIDELIO-DKD	12/195 (6,2)	12/241 (5,0)	1,24 [0,57; 2,69] 0,5934	1,25 [0,55; 2,85] 0,5935	0,01 [-0,03; 0,06] 0,5966
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	12/281 (4,3)	0,81 [0,36; 1,85] 0,6163	0,80 [0,34; 1,89] 0,6162	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,6160
PT Vertigo					
FINEARTS-HF	42/2.993 (1,4)	47/2.993 (1,6)	0,89 [0,59; 1,35] 0,5936	0,89 [0,59; 1,36] 0,5935	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5933

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC Endokrine Erkrankungen					
FINEARTS-HF	76/2.993 (2,5)	80/2.993 (2,7)	0,95 [0,70; 1,30] 0,7456	0,95 [0,69; 1,30] 0,7456	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7455
FIDELIO-DKD	5/195 (2,6)	14/241 (5,8)	0,44 [0,16; 1,20] 0,1102	0,43 [0,15; 1,21] 0,1082	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,0851
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	5/281 (1,8)	1,94 [0,67; 5,62] 0,2192	1,98 [0,67; 5,86] 0,2183	0,02 [-0,01; 0,04] 0,2074
PT Hypothyreose					
FINEARTS-HF	36/2.993 (1,2)	44/2.993 (1,5)	0,82 [0,53; 1,27] 0,3687	0,82 [0,52; 1,27] 0,3687	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3678
SOC Augenerkrankungen					
FINEARTS-HF	161/2.993 (5,4)	169/2.993 (5,6)	0,95 [0,77; 1,18] 0,6505	0,95 [0,76; 1,19] 0,6505	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6505
FIDELIO-DKD	23/195 (11,8)	39/241 (16,2)	0,73 [0,45; 1,18] 0,1961	0,69 [0,40; 1,21] 0,1938	-0,04 [-0,11; 0,02] 0,1851
FIGARO-DKD	35/289 (12,1)	25/281 (8,9)	1,36 [0,84; 2,21] 0,2138	1,41 [0,82; 2,43] 0,2129	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2098
PT Katarakt					
FINEARTS-HF	54/2.993 (1,8)	63/2.993 (2,1)	0,86 [0,60; 1,23] 0,4012	0,85 [0,59; 1,23] 0,4012	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4007
FIDELIO-DKD	7/195 (3,6)	12/241 (5,0)	0,72 [0,29; 1,80] 0,4823	0,71 [0,27; 1,84] 0,4817	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4723
FIGARO-DKD	18/289 (6,2)	8/281 (2,8)	2,19 [0,97; 4,95] 0,0602	2,27 [0,97; 5,30] 0,0591	0,03 [0,00; 0,07] 0,0511
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
FINEARTS-HF	757/2.993 (25,3)	687/2.993 (23,0)	1,10 [1,01; 1,21] 0,0346	1,14 [1,01; 1,28] 0,0345	0,02 [0,00; 0,05] 0,0344
FIDELIO-DKD	59/195 (30,3)	61/241 (25,3)	1,20 [0,88; 1,62] 0,2500	1,28 [0,84; 1,95] 0,2508	0,05 [-0,04; 0,13] 0,2524

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIGARO-DKD	75/289 (26,0)	72/281 (25,6)	1,01 [0,77; 1,34] 0,9285	1,02 [0,70; 1,48] 0,9285	0,00 [-0,07; 0,08] 0,9285
PT Abdominalschmerz					
FINEARTS-HF	46/2.993 (1,5)	47/2.993 (1,6)	0,98 [0,65; 1,46] 0,9168	0,98 [0,65; 1,47] 0,9168	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9168
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	4/281 (1,4)	2,43 [0,77; 7,66] 0,1294	2,48 [0,77; 8,01] 0,1282	0,02 [0,00; 0,05] 0,1134
PT Schmerzen Oberbauch					
FINEARTS-HF	40/2.993 (1,3)	36/2.993 (1,2)	1,11 [0,71; 1,74] 0,6444	1,11 [0,71; 1,75] 0,6444	0,00 [0,00; 0,01] 0,6442
PT Obstipation					
FINEARTS-HF	139/2.993 (4,6)	99/2.993 (3,3)	1,40 [1,09; 1,81] 0,0085	1,42 [1,09; 1,85] 0,0084	0,01 [0,00; 0,02] 0,0081
FIDELIO-DKD	8/195 (4,1)	13/241 (5,4)	0,76 [0,32; 1,80] 0,5329	0,75 [0,30; 1,85] 0,5324	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,5253
FIGARO-DKD	13/289 (4,5)	15/281 (5,3)	0,84 [0,41; 1,74] 0,6432	0,84 [0,39; 1,79] 0,6432	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6431
PT Diarrhö					
FINEARTS-HF	189/2.993 (6,3)	148/2.993 (4,9)	1,28 [1,04; 1,57] 0,0219	1,30 [1,04; 1,62] 0,0218	0,01 [0,00; 0,03] 0,0214
FIDELIO-DKD	13/195 (6,7)	14/241 (5,8)	1,15 [0,55; 2,38] 0,7120	1,16 [0,53; 2,53] 0,7120	0,01 [-0,04; 0,05] 0,7137
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	15/281 (5,3)	0,71 [0,33; 1,53] 0,3834	0,70 [0,32; 1,56] 0,3830	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3816
PT Dyspepsie					
FINEARTS-HF	33/2.993 (1,1)	34/2.993 (1,1)	0,97 [0,60; 1,56] 0,9022	0,97 [0,60; 1,57] 0,9022	0,00 [-0,01; 0,00] 0,9022
PT Gastritis					
FINEARTS-HF	32/2.993 (1,1)	26/2.993 (0,9)	1,23 [0,74; 2,06] 0,4294	1,23 [0,73; 2,07] 0,4294	0,00 [0,00; 0,01] 0,4285

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Gastrointestinalblutung					
FINEARTS-HF	31/2.993 (1,0)	19/2.993 (0,6)	1,63 [0,92; 2,88] 0,0916	1,64 [0,92; 2,91] 0,0915	0,00 [0,00; 0,01] 0,0883
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung					
FINEARTS-HF	38/2.993 (1,3)	33/2.993 (1,1)	1,15 [0,72; 1,83] 0,5509	1,15 [0,72; 1,84] 0,5509	0,00 [0,00; 0,01] 0,5505
FIGARO-DKD	12/289 (4,2)	3/281 (1,1)	3,89 [1,11; 13,64] 0,0338	4,01 [1,12; 14,38] 0,0328	0,03 [0,00; 0,06] 0,0198
PT Hämorrhoiden					
FINEARTS-HF	32/2.993 (1,1)	28/2.993 (0,9)	1,14 [0,69; 1,89] 0,6040	1,14 [0,69; 1,91] 0,6040	0,00 [0,00; 0,01] 0,6037
PT Übelkeit					
FINEARTS-HF	81/2.993 (2,7)	69/2.993 (2,3)	1,17 [0,85; 1,61] 0,3216	1,18 [0,85; 1,63] 0,3216	0,00 [0,00; 0,01] 0,3210
FIDELIO-DKD	8/195 (4,1)	10/241 (4,1)	0,99 [0,40; 2,46] 0,9805	0,99 [0,38; 2,55] 0,9805	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9805
FIGARO-DKD	15/289 (5,2)	13/281 (4,6)	1,12 [0,54; 2,31] 0,7556	1,13 [0,53; 2,42] 0,7556	0,01 [-0,03; 0,04] 0,7552
PT Erbrechen					
FINEARTS-HF	57/2.993 (1,9)	43/2.993 (1,4)	1,33 [0,90; 1,96] 0,1594	1,33 [0,89; 1,99] 0,1594	0,00 [0,00; 0,01] 0,1579
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
FINEARTS-HF	581/2.993 (19,4)	630/2.993 (21,0)	0,92 [0,83; 1,02] 0,1151	0,90 [0,80; 1,03] 0,1150	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,1148
FIDELIO-DKD	44/195 (22,6)	66/241 (27,4)	0,82 [0,59; 1,15] 0,2521	0,77 [0,50; 1,20] 0,2497	-0,05 [-0,13; 0,03] 0,2451
FIGARO-DKD	58/289 (20,1)	59/281 (21,0)	0,96 [0,69; 1,32] 0,7841	0,94 [0,63; 1,42] 0,7841	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,7841

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Asthenie					
FINEARTS-HF	67/2.993 (2,2)	56/2.993 (1,9)	1,20 [0,84; 1,70] 0,3169	1,20 [0,84; 1,72] 0,3169	0,00 [0,00; 0,01] 0,3162
PT Brustkorbschmerz					
FINEARTS-HF	99/2.993 (3,3)	114/2.993 (3,8)	0,87 [0,67; 1,13] 0,2957	0,86 [0,66; 1,14] 0,2957	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,2953
FIGARO-DKD	12/289 (4,2)	14/281 (5,0)	0,83 [0,39; 1,77] 0,6354	0,83 [0,38; 1,82] 0,6354	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,6353
PT Tod					
FINEARTS-HF	70/2.993 (2,3)	97/2.993 (3,2)	0,72 [0,53; 0,98] 0,0350	0,71 [0,52; 0,98] 0,0349	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0340
PT Ermüdung					
FINEARTS-HF	76/2.993 (2,5)	57/2.993 (1,9)	1,33 [0,95; 1,87] 0,0969	1,34 [0,95; 1,90] 0,0968	0,01 [0,00; 0,01] 0,0956
PT Ödem peripher					
FINEARTS-HF	114/2.993 (3,8)	109/2.993 (3,6)	1,05 [0,81; 1,35] 0,7329	1,05 [0,80; 1,37] 0,7329	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7329
FIDELIO-DKD	16/195 (8,2)	28/241 (11,6)	0,71 [0,39; 1,27] 0,2435	0,68 [0,36; 1,30] 0,2416	-0,03 [-0,09; 0,02] 0,2311
FIGARO-DKD	19/289 (6,6)	24/281 (8,5)	0,77 [0,43; 1,37] 0,3757	0,75 [0,40; 1,41] 0,3754	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,3746
PT Periphere Schwellung					
FINEARTS-HF	34/2.993 (1,1)	33/2.993 (1,1)	1,03 [0,64; 1,66] 0,9022	1,03 [0,64; 1,67] 0,9022	0,00 [0,00; 0,01] 0,9022
PT Fieber					
FINEARTS-HF	56/2.993 (1,9)	68/2.993 (2,3)	0,82 [0,58; 1,17] 0,2770	0,82 [0,57; 1,17] 0,2769	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2761
SOC Leber- und Gallenerkrankungen					
FINEARTS-HF	123/2.993 (4,1)	148/2.993 (4,9)	0,83 [0,66; 1,05] 0,1207	0,82 [0,65; 1,05] 0,1206	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1201

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	16/195 (8,2)	22/241 (9,1)	0,90 [0,49; 1,66] 0,7342	0,89 [0,45; 1,75] 0,7340	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,7326
FIGARO-DKD	24/289 (8,3)	18/281 (6,4)	1,30 [0,72; 2,34] 0,3874	1,32 [0,70; 2,50] 0,3869	0,02 [-0,02; 0,06] 0,3846
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
FINEARTS-HF	1.358/2.993 (45,4)	1.329/2.993 (44,4)	1,02 [0,97; 1,08] 0,4511	1,04 [0,94; 1,15] 0,4511	0,01 [-0,02; 0,03] 0,4511
FIDELIO-DKD	91/195 (46,7)	114/241 (47,3)	0,99 [0,81; 1,21] 0,8948	0,97 [0,67; 1,42] 0,8947	-0,01 [-0,10; 0,09] 0,8947
FIGARO-DKD	131/289 (45,3)	139/281 (49,5)	0,92 [0,77; 1,09] 0,3229	0,85 [0,61; 1,18] 0,3228	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,3222
PT Bronchitis					
FINEARTS-HF	109/2.993 (3,6)	105/2.993 (3,5)	1,04 [0,80; 1,35] 0,7807	1,04 [0,79; 1,37] 0,7807	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7807
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	14/241 (5,8)	0,97 [0,45; 2,09] 0,9402	0,97 [0,43; 2,19] 0,9402	0,00 [-0,05; 0,04] 0,9401
FIGARO-DKD	14/289 (4,8)	12/281 (4,3)	1,13 [0,53; 2,41] 0,7429	1,14 [0,52; 2,51] 0,7429	0,01 [-0,03; 0,04] 0,7425
PT COVID-19					
FINEARTS-HF	396/2.993 (13,2)	382/2.993 (12,8)	1,04 [0,91; 1,18] 0,5905	1,04 [0,90; 1,21] 0,5905	0,00 [-0,01; 0,02] 0,5905
PT COVID-19-Lungenentzündung					
FINEARTS-HF	33/2.993 (1,1)	39/2.993 (1,3)	0,85 [0,53; 1,34] 0,4774	0,84 [0,53; 1,35] 0,4773	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4768
PT Zellulitis					
FINEARTS-HF	65/2.993 (2,2)	68/2.993 (2,3)	0,96 [0,68; 1,34] 0,7925	0,95 [0,68; 1,35] 0,7925	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7925
FIDELIO-DKD	7/195 (3,6)	10/241 (4,1)	0,87 [0,34; 2,23] 0,7644	0,86 [0,32; 2,30] 0,7643	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,7624

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIGARO-DKD	13/289 (4,5)	9/281 (3,2)	1,40 [0,61; 3,23] 0,4247	1,42 [0,60; 3,39] 0,4243	0,01 [-0,02; 0,04] 0,4208
PT Zystitis					
FINEARTS-HF	29/2.993 (1,0)	31/2.993 (1,0)	0,94 [0,57; 1,55] 0,7953	0,93 [0,56; 1,56] 0,7953	0,00 [-0,01; 0,00] 0,7952
PT Gastroenteritis					
FINEARTS-HF	34/2.993 (1,1)	16/2.993 (0,5)	2,13 [1,18; 3,84] 0,0126	2,14 [1,18; 3,88] 0,0125	0,01 [0,00; 0,01] 0,0105
PT Herpes zoster					
FINEARTS-HF	35/2.993 (1,2)	41/2.993 (1,4)	0,85 [0,55; 1,34] 0,4890	0,85 [0,54; 1,34] 0,4890	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4885
PT Grippe					
FINEARTS-HF	84/2.993 (2,8)	82/2.993 (2,7)	1,02 [0,76; 1,38] 0,8749	1,03 [0,75; 1,40] 0,8749	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8749
PT Nasopharyngitis					
FINEARTS-HF	118/2.993 (3,9)	98/2.993 (3,3)	1,20 [0,93; 1,57] 0,1664	1,21 [0,92; 1,59] 0,1663	0,01 [0,00; 0,02] 0,1657
FIDELIO-DKD	16/195 (8,2)	22/241 (9,1)	0,90 [0,49; 1,66] 0,7342	0,89 [0,45; 1,75] 0,7340	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,7326
FIGARO-DKD	19/289 (6,6)	20/281 (7,1)	0,92 [0,50; 1,69] 0,7974	0,92 [0,48; 1,76] 0,7974	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,7975
PT Pneumonie					
FINEARTS-HF	238/2.993 (8,0)	221/2.993 (7,4)	1,08 [0,90; 1,28] 0,4091	1,08 [0,90; 1,31] 0,4090	0,01 [-0,01; 0,02] 0,4089
FIDELIO-DKD	16/195 (8,2)	36/241 (14,9)	0,55 [0,31; 0,96] 0,0353	0,51 [0,27; 0,95] 0,0334	-0,07 [-0,13; -0,01] 0,0259
FIGARO-DKD	20/289 (6,9)	28/281 (10,0)	0,69 [0,40; 1,20] 0,1938	0,67 [0,37; 1,22] 0,1930	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,1911

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Atemwegsinfektion					
FINEARTS-HF	75/2.993 (2,5)	69/2.993 (2,3)	1,09 [0,79; 1,50] 0,6129	1,09 [0,78; 1,52] 0,6129	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6128
PT Virusinfektion der Atemwege					
FINEARTS-HF	30/2.993 (1,0)	22/2.993 (0,7)	1,36 [0,79; 2,36] 0,2671	1,37 [0,79; 2,38] 0,2671	0,00 [0,00; 0,01] 0,2651
PT Sepsis					
FINEARTS-HF	45/2.993 (1,5)	27/2.993 (0,9)	1,67 [1,04; 2,68] 0,0348	1,68 [1,04; 2,71] 0,0347	0,01 [0,00; 0,01] 0,0328
PT Infektion der oberen Atemwege					
FINEARTS-HF	92/2.993 (3,1)	95/2.993 (3,2)	0,97 [0,73; 1,28] 0,8236	0,97 [0,72; 1,29] 0,8236	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8236
FIDELIO-DKD	14/195 (7,2)	14/241 (5,8)	1,24 [0,60; 2,53] 0,5623	1,25 [0,58; 2,70] 0,5624	0,01 [-0,03; 0,06] 0,5656
FIGARO-DKD	14/289 (4,8)	11/281 (3,9)	1,24 [0,57; 2,68] 0,5887	1,25 [0,56; 2,80] 0,5886	0,01 [-0,02; 0,04] 0,5873
PT Harnwegsinfektion					
FINEARTS-HF	217/2.993 (7,3)	204/2.993 (6,8)	1,06 [0,88; 1,28] 0,5112	1,07 [0,88; 1,30] 0,5112	0,00 [-0,01; 0,02] 0,5111
FIDELIO-DKD	19/195 (9,7)	15/241 (6,2)	1,57 [0,82; 3,00] 0,1766	1,63 [0,80; 3,29] 0,1763	0,04 [-0,02; 0,09] 0,1813
FIGARO-DKD	19/289 (6,6)	28/281 (10,0)	0,66 [0,38; 1,15] 0,1448	0,64 [0,35; 1,17] 0,1439	-0,03 [-0,08; 0,01] 0,1416
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
FINEARTS-HF	466/2.993 (15,6)	492/2.993 (16,4)	0,95 [0,84; 1,06] 0,3595	0,94 [0,82; 1,08] 0,3594	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,3593
FIDELIO-DKD	39/195 (20,0)	63/241 (26,1)	0,77 [0,54; 1,09] 0,1359	0,71 [0,45; 1,11] 0,1330	-0,06 [-0,14; 0,02] 0,1273
FIGARO-DKD	41/289 (14,2)	45/281 (16,0)	0,89 [0,60; 1,31] 0,5426	0,87 [0,55; 1,37] 0,5425	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,5424

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Kontusion					
FINEARTS-HF	45/2.993 (1,5)	58/2.993 (1,9)	0,78 [0,53; 1,14] 0,1976	0,77 [0,52; 1,14] 0,1975	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1963
PT Sturz					
FINEARTS-HF	107/2.993 (3,6)	91/2.993 (3,0)	1,18 [0,89; 1,55] 0,2481	1,18 [0,89; 1,57] 0,2480	0,01 [0,00; 0,01] 0,2475
PT Verletzung der Gliedmaßen					
FINEARTS-HF	35/2.993 (1,2)	29/2.993 (1,0)	1,21 [0,74; 1,97] 0,4515	1,21 [0,74; 1,98] 0,4515	0,00 [0,00; 0,01] 0,4508
SOC Untersuchungen					
FINEARTS-HF	509/2.993 (17,0)	468/2.993 (15,6)	1,09 [0,97; 1,22] 0,1518	1,11 [0,96; 1,27] 0,1517	0,01 [-0,01; 0,03] 0,1515
FIDELIO-DKD	49/195 (25,1)	69/241 (28,6)	0,88 [0,64; 1,20] 0,4150	0,84 [0,55; 1,28] 0,4134	-0,04 [-0,12; 0,05] 0,4107
FIGARO-DKD	75/289 (26,0)	63/281 (22,4)	1,16 [0,86; 1,55] 0,3261	1,21 [0,83; 1,78] 0,3254	0,04 [-0,03; 0,11] 0,3243
PT Kreatinin im Blut erhöht					
FINEARTS-HF	38/2.993 (1,3)	26/2.993 (0,9)	1,46 [0,89; 2,40] 0,1339	1,47 [0,89; 2,42] 0,1338	0,00 [0,00; 0,01] 0,1315
PT Kalium im Blut erhöht					
FINEARTS-HF	32/2.993 (1,1)	15/2.993 (0,5)	2,13 [1,16; 3,93] 0,0151	2,15 [1,16; 3,97] 0,0150	0,01 [0,00; 0,01] 0,0127
PT Blutdruck erhöht					
FINEARTS-HF	23/2.993 (0,8)	40/2.993 (1,3)	0,57 [0,35; 0,96] 0,0336	0,57 [0,34; 0,96] 0,0335	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0312
FIDELIO-DKD	4/195 (2,1)	13/241 (5,4)	0,38 [0,13; 1,15] 0,0863	0,37 [0,12; 1,15] 0,0843	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,0595
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert					
FINEARTS-HF	161/2.993 (5,4)	112/2.993 (3,7)	1,44 [1,14; 1,82] 0,0026	1,46 [1,14; 1,87] 0,0025	0,02 [0,01; 0,03] 0,0024

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	13/195 (6,7)	19/241 (7,9)	0,85 [0,43; 1,67] 0,6287	0,83 [0,40; 1,74] 0,6284	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,6251
FIGARO-DKD	18/289 (6,2)	10/281 (3,6)	1,75 [0,82; 3,73] 0,1464	1,80 [0,82; 3,97] 0,1453	0,03 [-0,01; 0,06] 0,1382
PT Gewicht erniedrigt					
FINEARTS-HF	32/2.993 (1,1)	31/2.993 (1,0)	1,03 [0,63; 1,69] 0,8992	1,03 [0,63; 1,70] 0,8992	0,00 [0,00; 0,01] 0,8992
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
FINEARTS-HF	856/2.993 (28,6)	777/2.993 (26,0)	1,10 [1,01; 1,20] 0,0220	1,14 [1,02; 1,28] 0,0219	0,03 [0,00; 0,05] 0,0218
FIDELIO-DKD	79/195 (40,5)	98/241 (40,7)	1,00 [0,79; 1,25] 0,9745	0,99 [0,68; 1,46] 0,9745	0,00 [-0,09; 0,09] 0,9745
FIGARO-DKD	103/289 (35,6)	91/281 (32,4)	1,10 [0,88; 1,38] 0,4127	1,16 [0,82; 1,64] 0,4123	0,03 [-0,05; 0,11] 0,4117
PT Dehydration					
FINEARTS-HF	72/2.993 (2,4)	46/2.993 (1,5)	1,57 [1,08; 2,26] 0,0166	1,58 [1,09; 2,29] 0,0165	0,01 [0,00; 0,02] 0,0156
PT Diabetes mellitus					
FINEARTS-HF	42/2.993 (1,4)	50/2.993 (1,7)	0,84 [0,56; 1,26] 0,4012	0,84 [0,55; 1,27] 0,4012	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4006
FIDELIO-DKD	7/195 (3,6)	12/241 (5,0)	0,72 [0,29; 1,80] 0,4823	0,71 [0,27; 1,84] 0,4817	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4723
FIGARO-DKD	8/289 (2,8)	12/281 (4,3)	0,65 [0,27; 1,56] 0,3339	0,64 [0,26; 1,59] 0,3334	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,3308
PT Gicht					
FINEARTS-HF	67/2.993 (2,2)	78/2.993 (2,6)	0,86 [0,62; 1,19] 0,3556	0,86 [0,61; 1,19] 0,3555	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3551
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	7/281 (2,5)	1,39 [0,54; 3,60] 0,4986	1,40 [0,53; 3,74] 0,4984	0,01 [-0,02; 0,04] 0,4954

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Hyperkaliämie					
FINEARTS-HF	285/2.993 (9,5)	123/2.993 (4,1)	2,32 [1,89; 2,85] <0,0001	2,46 [1,97; 3,05] <0,0001	0,05 [0,04; 0,07] <0,0001
FIDELIO-DKD	38/195 (19,5)	24/241 (10,0)	1,96 [1,22; 3,15] 0,0056	2,19 [1,26; 3,80] 0,0053	0,10 [0,03; 0,16] 0,0055
FIGARO-DKD	28/289 (9,7)	14/281 (5,0)	1,94 [1,05; 3,62] 0,0356	2,05 [1,05; 3,97] 0,0346	0,05 [0,00; 0,09] 0,0302
PT Hyperurikämie					
FINEARTS-HF	84/2.993 (2,8)	72/2.993 (2,4)	1,17 [0,86; 1,59] 0,3308	1,17 [0,85; 1,61] 0,3308	0,00 [0,00; 0,01] 0,3302
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	17/241 (7,1)	0,80 [0,38; 1,67] 0,5509	0,79 [0,36; 1,72] 0,5504	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,5450
FIGARO-DKD	15/289 (5,2)	16/281 (5,7)	0,91 [0,46; 1,81] 0,7910	0,91 [0,44; 1,87] 0,7910	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,7911
PT Hypoglykämie					
FINEARTS-HF	30/2.993 (1,0)	20/2.993 (0,7)	1,50 [0,85; 2,64] 0,1585	1,51 [0,85; 2,66] 0,1584	0,00 [0,00; 0,01] 0,1555
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	16/241 (6,6)	0,85 [0,40; 1,79] 0,6679	0,84 [0,38; 1,86] 0,6676	-0,01 [-0,06; 0,04] 0,6647
FIGARO-DKD	17/289 (5,9)	16/281 (5,7)	1,03 [0,53; 2,00] 0,9233	1,04 [0,51; 2,09] 0,9233	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9233
PT Hypokaliämie					
FINEARTS-HF	118/2.993 (3,9)	223/2.993 (7,5)	0,53 [0,43; 0,66] <0,0001	0,51 [0,41; 0,64] <0,0001	-0,04 [-0,05; -0,02] <0,0001
FIDELIO-DKD	2/195 (1,0)	11/241 (4,6)	0,22 [0,05; 1,00] 0,0503	0,22 [0,05; 0,99] 0,0484	-0,04 [-0,07; -0,01] 0,0204
FIGARO-DKD	7/289 (2,4)	10/281 (3,6)	0,68 [0,26; 1,76] 0,4282	0,67 [0,25; 1,79] 0,4279	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,4261

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Hyponatriämie					
FINEARTS-HF	68/2.993 (2,3)	33/2.993 (1,1)	2,06 [1,36; 3,11] 0,0006	2,09 [1,37; 3,17] 0,0006	0,01 [0,01; 0,02] 0,0004
PT Eisenmangel					
FINEARTS-HF	49/2.993 (1,6)	40/2.993 (1,3)	1,23 [0,81; 1,85] 0,3373	1,23 [0,81; 1,87] 0,3373	0,00 [0,00; 0,01] 0,3364
PT Diabetes mellitus Typ 2					
FINEARTS-HF	76/2.993 (2,5)	83/2.993 (2,8)	0,92 [0,67; 1,24] 0,5738	0,91 [0,67; 1,25] 0,5738	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5737
PT Vitamin D-Mangel					
FINEARTS-HF	38/2.993 (1,3)	26/2.993 (0,9)	1,46 [0,89; 2,40] 0,1339	1,47 [0,89; 2,42] 0,1338	0,00 [0,00; 0,01] 0,1315
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
FINEARTS-HF	592/2.993 (19,8)	602/2.993 (20,1)	0,98 [0,89; 1,09] 0,7464	0,98 [0,86; 1,11] 0,7464	0,00 [-0,02; 0,02] 0,7464
FIDELIO-DKD	47/195 (24,1)	65/241 (27,0)	0,89 [0,65; 1,24] 0,4968	0,86 [0,56; 1,33] 0,4957	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,4936
FIGARO-DKD	65/289 (22,5)	72/281 (25,6)	0,88 [0,66; 1,18] 0,3822	0,84 [0,57; 1,24] 0,3820	-0,03 [-0,10; 0,04] 0,3817
PT Arthralgie					
FINEARTS-HF	120/2.993 (4,0)	139/2.993 (4,6)	0,86 [0,68; 1,10] 0,2279	0,86 [0,67; 1,10] 0,2278	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,2274
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	10/241 (4,1)	1,36 [0,59; 3,13] 0,4712	1,38 [0,57; 3,32] 0,4712	0,01 [-0,03; 0,06] 0,4760
FIGARO-DKD	19/289 (6,6)	11/281 (3,9)	1,68 [0,81; 3,46] 0,1606	1,73 [0,81; 3,70] 0,1595	0,03 [-0,01; 0,06] 0,1530
PT Rückenschmerzen					
FINEARTS-HF	123/2.993 (4,1)	136/2.993 (4,5)	0,90 [0,71; 1,15] 0,4091	0,90 [0,70; 1,16] 0,4091	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4089

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	17/241 (7,1)	0,80 [0,38; 1,67] 0,5509	0,79 [0,36; 1,72] 0,5504	-0,01 [-0,06; 0,03] 0,5450
FIGARO-DKD	18/289 (6,2)	16/281 (5,7)	1,09 [0,57; 2,10] 0,7878	1,10 [0,55; 2,20] 0,7877	0,01 [-0,03; 0,04] 0,7875
PT Muskelspasmen					
FINEARTS-HF	37/2.993 (1,2)	29/2.993 (1,0)	1,28 [0,79; 2,07] 0,3233	1,28 [0,78; 2,09] 0,3233	0,00 [0,00; 0,01] 0,3220
PT Myalgie					
FINEARTS-HF	33/2.993 (1,1)	18/2.993 (0,6)	1,83 [1,03; 3,25] 0,0378	1,84 [1,04; 3,28] 0,0377	0,01 [0,00; 0,01] 0,0348
PT Osteoarthritis					
FINEARTS-HF	66/2.993 (2,2)	74/2.993 (2,5)	0,89 [0,64; 1,24] 0,4941	0,89 [0,64; 1,24] 0,4941	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4939
FIGARO-DKD	7/289 (2,4)	11/281 (3,9)	0,62 [0,24; 1,57] 0,3134	0,61 [0,23; 1,59] 0,3129	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,3095
PT Schmerz in einer Extremität					
FINEARTS-HF	81/2.993 (2,7)	69/2.993 (2,3)	1,17 [0,85; 1,61] 0,3216	1,18 [0,85; 1,63] 0,3216	0,00 [0,00; 0,01] 0,3210
FIDELIO-DKD	5/195 (2,6)	11/241 (4,6)	0,56 [0,20; 1,59] 0,2772	0,55 [0,19; 1,61] 0,2758	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,2551
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	9/281 (3,2)	1,19 [0,50; 2,82] 0,6959	1,20 [0,49; 2,93] 0,6958	0,01 [-0,02; 0,04] 0,6951
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
FINEARTS-HF	205/2.993 (6,8)	209/2.993 (7,0)	0,98 [0,81; 1,18] 0,8385	0,98 [0,80; 1,20] 0,8385	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8385
FIDELIO-DKD	18/195 (9,2)	20/241 (8,3)	1,11 [0,61; 2,04] 0,7316	1,12 [0,58; 2,19] 0,7317	0,01 [-0,04; 0,06] 0,7328
FIGARO-DKD	21/289 (7,3)	22/281 (7,8)	0,93 [0,52; 1,65] 0,7993	0,92 [0,50; 1,72] 0,7993	-0,01 [-0,05; 0,04] 0,7993

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
FINEARTS-HF	637/2.993 (21,3)	605/2.993 (20,2)	1,05 [0,95; 1,16] 0,3078	1,07 [0,94; 1,21] 0,3078	0,01 [-0,01; 0,03] 0,3077
FIDELIO-DKD	38/195 (19,5)	63/241 (26,1)	0,75 [0,52; 1,06] 0,1054	0,68 [0,43; 1,08] 0,1025	-0,07 [-0,15; 0,01] 0,0968
FIGARO-DKD	55/289 (19,0)	65/281 (23,1)	0,82 [0,60; 1,13] 0,2311	0,78 [0,52; 1,17] 0,2305	-0,04 [-0,11; 0,03] 0,2298
PT Schwindelgefühl					
FINEARTS-HF	189/2.993 (6,3)	157/2.993 (5,2)	1,20 [0,98; 1,48] 0,0768	1,22 [0,98; 1,51] 0,0767	0,01 [0,00; 0,02] 0,0763
FIGARO-DKD	5/289 (1,7)	18/281 (6,4)	0,27 [0,10; 0,72] 0,0086	0,26 [0,09; 0,70] 0,0081	-0,05 [-0,08; -0,01] 0,0046
PT Kopfschmerzen					
FINEARTS-HF	106/2.993 (3,5)	103/2.993 (3,4)	1,03 [0,79; 1,34] 0,8327	1,03 [0,78; 1,36] 0,8327	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8327
FIGARO-DKD	15/289 (5,2)	7/281 (2,5)	2,08 [0,86; 5,03] 0,1028	2,14 [0,86; 5,34] 0,1017	0,03 [0,00; 0,06] 0,0921
PT Synkope					
FINEARTS-HF	83/2.993 (2,8)	56/2.993 (1,9)	1,48 [1,06; 2,07] 0,0214	1,50 [1,06; 2,11] 0,0213	0,01 [0,00; 0,02] 0,0204
FIDELIO-DKD	4/195 (2,1)	12/241 (5,0)	0,41 [0,13; 1,26] 0,1193	0,40 [0,13; 1,26] 0,1173	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,0906
SOC Psychiatrische Erkrankungen					
FINEARTS-HF	229/2.993 (7,7)	219/2.993 (7,3)	1,05 [0,87; 1,25] 0,6233	1,05 [0,87; 1,27] 0,6233	0,00 [-0,01; 0,02] 0,6233
FIDELIO-DKD	18/195 (9,2)	26/241 (10,8)	0,86 [0,48; 1,51] 0,5922	0,84 [0,45; 1,58] 0,5917	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,5885
FIGARO-DKD	16/289 (5,5)	23/281 (8,2)	0,68 [0,37; 1,25] 0,2139	0,66 [0,34; 1,27] 0,2132	-0,03 [-0,07; 0,02] 0,2110

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Angst					
FINEARTS-HF	34/2.993 (1,1)	29/2.993 (1,0)	1,17 [0,72; 1,92] 0,5270	1,17 [0,71; 1,93] 0,5270	0,00 [0,00; 0,01] 0,5265
PT Depression					
FINEARTS-HF	39/2.993 (1,3)	39/2.993 (1,3)	1,00 [0,64; 1,55] 1,0000	1,00 [0,64; 1,56] 1,0000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000
PT Schlaflosigkeit					
FINEARTS-HF	83/2.993 (2,8)	74/2.993 (2,5)	1,12 [0,82; 1,53] 0,4669	1,13 [0,82; 1,55] 0,4669	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4667
FIDELIO-DKD	6/195 (3,1)	11/241 (4,6)	0,67 [0,25; 1,79] 0,4287	0,66 [0,24; 1,83] 0,4279	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,4155
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
FINEARTS-HF	662/2.993 (22,1)	542/2.993 (18,1)	1,22 [1,10; 1,35] 0,0001	1,28 [1,13; 1,46] 0,0001	0,04 [0,02; 0,06] 0,0001
FIDELIO-DKD	47/195 (24,1)	65/241 (27,0)	0,89 [0,65; 1,24] 0,4968	0,86 [0,56; 1,33] 0,4957	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,4936
FIGARO-DKD	54/289 (18,7)	65/281 (23,1)	0,81 [0,59; 1,11] 0,1929	0,76 [0,51; 1,15] 0,1923	-0,04 [-0,11; 0,02] 0,1914
PT Akute Nierenschädigung					
FINEARTS-HF	146/2.993 (4,9)	93/2.993 (3,1)	1,57 [1,22; 2,03] 0,0005	1,60 [1,23; 2,08] 0,0005	0,02 [0,01; 0,03] 0,0005
FIDELIO-DKD	20/195 (10,3)	24/241 (10,0)	1,03 [0,59; 1,81] 0,9182	1,03 [0,55; 1,93] 0,9182	0,00 [-0,05; 0,06] 0,9183
FIGARO-DKD	22/289 (7,6)	18/281 (6,4)	1,19 [0,65; 2,17] 0,5734	1,20 [0,63; 2,30] 0,5733	0,01 [-0,03; 0,05] 0,5723
PT Chronische Nierenerkrankung					
FINEARTS-HF	67/2.993 (2,2)	66/2.993 (2,2)	1,02 [0,73; 1,42] 0,9301	1,02 [0,72; 1,43] 0,9301	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9301
FIDELIO-DKD	4/195 (2,1)	10/241 (4,1)	0,49 [0,16; 1,55] 0,2275	0,48 [0,15; 1,57] 0,2259	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,2000

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Hämaturie					
FINEARTS-HF	37/2.993 (1,2)	33/2.993 (1,1)	1,12 [0,70; 1,79] 0,6308	1,12 [0,70; 1,80] 0,6308	0,00 [0,00; 0,01] 0,6306
PT Mikroalbuminurie					
FINEARTS-HF	39/2.993 (1,3)	58/2.993 (1,9)	0,67 [0,45; 1,01] 0,0534	0,67 [0,44; 1,01] 0,0533	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0517
PT Nierenzyste					
FINEARTS-HF	21/2.993 (0,7)	40/2.993 (1,3)	0,53 [0,31; 0,89] 0,0163	0,52 [0,31; 0,89] 0,0162	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0144
FIGARO-DKD	7/289 (2,4)	10/281 (3,6)	0,68 [0,26; 1,76] 0,4282	0,67 [0,25; 1,79] 0,4279	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,4261
PT Nierenversagen					
FINEARTS-HF	90/2.993 (3,0)	54/2.993 (1,8)	1,67 [1,19; 2,33] 0,0027	1,69 [1,20; 2,37] 0,0027	0,01 [0,00; 0,02] 0,0024
PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung					
FINEARTS-HF	216/2.993 (7,2)	128/2.993 (4,3)	1,69 [1,36; 2,09] <0,0001	1,74 [1,39; 2,18] <0,0001	0,03 [0,02; 0,04] <0,0001
FIDELIO-DKD	12/195 (6,2)	12/241 (5,0)	1,24 [0,57; 2,69] 0,5934	1,25 [0,55; 2,85] 0,5935	0,01 [-0,03; 0,06] 0,5966
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
FINEARTS-HF	99/2.993 (3,3)	97/2.993 (3,2)	1,02 [0,77; 1,34] 0,8845	1,02 [0,77; 1,36] 0,8845	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8845
FIDELIO-DKD	10/195 (5,1)	10/241 (4,1)	1,24 [0,53; 2,91] 0,6277	1,25 [0,51; 3,06] 0,6278	0,01 [-0,03; 0,05] 0,6307
FIGARO-DKD	15/289 (5,2)	16/281 (5,7)	0,91 [0,46; 1,81] 0,7910	0,91 [0,44; 1,87] 0,7910	-0,01 [-0,04; 0,03] 0,7911
PT Gutartige Prostatahyperplasie					
FINEARTS-HF	46/2.993 (1,5)	30/2.993 (1,0)	1,53 [0,97; 2,42] 0,0669	1,54 [0,97; 2,45] 0,0668	0,01 [0,00; 0,01] 0,0647

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
FINEARTS-HF	590/2.993 (19,7)	577/2.993 (19,3)	1,02 [0,92; 1,13] 0,6715	1,03 [0,90; 1,17] 0,6715	0,00 [-0,02; 0,02] 0,6715
FIDELIO-DKD	46/195 (23,6)	67/241 (27,8)	0,85 [0,61; 1,17] 0,3209	0,80 [0,52; 1,24] 0,3188	-0,04 [-0,12; 0,04] 0,3151
FIGARO-DKD	64/289 (22,1)	68/281 (24,2)	0,92 [0,68; 1,23] 0,5613	0,89 [0,60; 1,32] 0,5612	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,5612
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung					
FINEARTS-HF	76/2.993 (2,5)	73/2.993 (2,4)	1,04 [0,76; 1,43] 0,8035	1,04 [0,75; 1,44] 0,8035	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8034
FIDELIO-DKD	13/195 (6,7)	12/241 (5,0)	1,34 [0,63; 2,87] 0,4526	1,36 [0,61; 3,06] 0,4526	0,02 [-0,03; 0,06] 0,4573
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	10/281 (3,6)	1,07 [0,46; 2,48] 0,8754	1,07 [0,45; 2,57] 0,8754	0,00 [-0,03; 0,03] 0,8753
PT Husten					
FINEARTS-HF	93/2.993 (3,1)	90/2.993 (3,0)	1,03 [0,78; 1,37] 0,8218	1,03 [0,77; 1,39] 0,8218	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8218
FIGARO-DKD	12/289 (4,2)	11/281 (3,9)	1,06 [0,48; 2,36] 0,8854	1,06 [0,46; 2,45] 0,8854	0,00 [-0,03; 0,03] 0,8853
PT Dyspnoe					
FINEARTS-HF	160/2.993 (5,3)	148/2.993 (4,9)	1,08 [0,87; 1,34] 0,4828	1,09 [0,86; 1,37] 0,4827	0,00 [-0,01; 0,02] 0,4826
FIDELIO-DKD	16/195 (8,2)	19/241 (7,9)	1,04 [0,55; 1,97] 0,9023	1,04 [0,52; 2,09] 0,9023	0,00 [-0,05; 0,05] 0,9025
FIGARO-DKD	13/289 (4,5)	16/281 (5,7)	0,79 [0,39; 1,61] 0,5171	0,78 [0,37; 1,65] 0,5170	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,5165
PT Epistaxis					
FINEARTS-HF	44/2.993 (1,5)	65/2.993 (2,2)	0,68 [0,46; 0,99] 0,0437	0,67 [0,46; 0,99] 0,0437	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0423

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Pleuraerguss					
FINEARTS-HF	34/2.993 (1,1)	33/2.993 (1,1)	1,03 [0,64; 1,66] 0,9022	1,03 [0,64; 1,67] 0,9022	0,00 [0,00; 0,01] 0,9022
PT Respiratorische Insuffizienz					
FINEARTS-HF	33/2.993 (1,1)	20/2.993 (0,7)	1,65 [0,95; 2,87] 0,0760	1,66 [0,95; 2,89] 0,0759	0,00 [0,00; 0,01] 0,0728
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
FINEARTS-HF	296/2.993 (9,9)	277/2.993 (9,3)	1,07 [0,91; 1,25] 0,4040	1,08 [0,91; 1,28] 0,4040	0,01 [-0,01; 0,02] 0,4039
FIDELIO-DKD	36/195 (18,5)	47/241 (19,5)	0,95 [0,64; 1,40] 0,7834	0,93 [0,58; 1,51] 0,7832	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,7827
FIGARO-DKD	46/289 (15,9)	39/281 (13,9)	1,15 [0,77; 1,70] 0,4953	1,17 [0,74; 1,86] 0,4950	0,02 [-0,04; 0,08] 0,4942
PT Pruritus					
FINEARTS-HF	41/2.993 (1,4)	45/2.993 (1,5)	0,91 [0,60; 1,39] 0,6641	0,91 [0,59; 1,39] 0,6641	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6639
PT Ausschlag					
FINEARTS-HF	40/2.993 (1,3)	31/2.993 (1,0)	1,29 [0,81; 2,06] 0,2839	1,29 [0,81; 2,07] 0,2839	0,00 [0,00; 0,01] 0,2826
PT Hautulkus					
FINEARTS-HF	38/2.993 (1,3)	41/2.993 (1,4)	0,93 [0,60; 1,44] 0,7341	0,93 [0,59; 1,44] 0,7341	0,00 [-0,01; 0,00] 0,7340
FIDELIO-DKD	8/195 (4,1)	14/241 (5,8)	0,71 [0,30; 1,65] 0,4214	0,69 [0,28; 1,69] 0,4205	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,4099
FIGARO-DKD	15/289 (5,2)	8/281 (2,8)	1,82 [0,79; 4,23] 0,1622	1,87 [0,78; 4,48] 0,1612	0,02 [-0,01; 0,06] 0,1528
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe					
FINEARTS-HF	151/2.993 (5,0)	120/2.993 (4,0)	1,26 [1,00; 1,59] 0,0546	1,27 [1,00; 1,63] 0,0545	0,01 [0,00; 0,02] 0,0539

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	12/195 (6,2)	23/241 (9,5)	0,64 [0,33; 1,26] 0,2006	0,62 [0,30; 1,28] 0,1986	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,1851
FIGARO-DKD	21/289 (7,3)	18/281 (6,4)	1,13 [0,62; 2,08] 0,6843	1,14 [0,60; 2,20] 0,6842	0,01 [-0,03; 0,05] 0,6838
SOC Gefäßerkrankungen					
FINEARTS-HF	556/2.993 (18,6)	521/2.993 (17,4)	1,07 [0,96; 1,19] 0,2391	1,08 [0,95; 1,24] 0,2390	0,01 [-0,01; 0,03] 0,2389
FIDELIO-DKD	52/195 (26,7)	65/241 (27,0)	0,99 [0,72; 1,35] 0,9432	0,98 [0,64; 1,51] 0,9432	0,00 [-0,09; 0,08] 0,9431
FIGARO-DKD	66/289 (22,8)	74/281 (26,3)	0,87 [0,65; 1,16] 0,3328	0,83 [0,57; 1,21] 0,3325	-0,03 [-0,11; 0,04] 0,3321
PT Hypertonie					
FINEARTS-HF	129/2.993 (4,3)	190/2.993 (6,3)	0,68 [0,55; 0,84] 0,0005	0,66 [0,53; 0,84] 0,0005	-0,02 [-0,03; -0,01] 0,0004
FIDELIO-DKD	18/195 (9,2)	26/241 (10,8)	0,86 [0,48; 1,51] 0,5922	0,84 [0,45; 1,58] 0,5917	-0,02 [-0,07; 0,04] 0,5885
FIGARO-DKD	22/289 (7,6)	30/281 (10,7)	0,71 [0,42; 1,21] 0,2068	0,69 [0,39; 1,23] 0,2060	-0,03 [-0,08; 0,02] 0,2044
PT Hypotonie					
FINEARTS-HF	236/2.993 (7,9)	158/2.993 (5,3)	1,49 [1,23; 1,82] <0,0001	1,54 [1,25; 1,89] <0,0001	0,03 [0,01; 0,04] <0,0001
FIDELIO-DKD	16/195 (8,2)	10/241 (4,1)	1,98 [0,92; 4,26] 0,0815	2,06 [0,92; 4,66] 0,0808	0,04 [-0,01; 0,09] 0,0841
FIGARO-DKD	18/289 (6,2)	13/281 (4,6)	1,35 [0,67; 2,70] 0,4012	1,37 [0,66; 2,85] 0,4008	0,02 [-0,02; 0,05] 0,3979
PT Periphere arterielle Verschlusskrankheit					
FINEARTS-HF	36/2.993 (1,2)	30/2.993 (1,0)	1,20 [0,74; 1,94] 0,4583	1,20 [0,74; 1,96] 0,4583	0,00 [0,00; 0,01] 0,4577

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	3/195 (1,5)	10/241 (4,1)	0,37 [0,10; 1,33] 0,1276	0,36 [0,10; 1,33] 0,1257	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,0938
FIGARO-DKD	8/289 (2,8)	10/281 (3,6)	0,78 [0,31; 1,94] 0,5905	0,77 [0,30; 1,98] 0,5904	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5900
PT Diabetische Retinopathie					
FIDELIO-DKD	5/195 (2,6)	13/241 (5,4)	0,48 [0,17; 1,31] 0,1506	0,46 [0,16; 1,32] 0,1486	-0,03 [-0,06; 0,01] 0,1248
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	5/281 (1,8)	2,14 [0,75; 6,08] 0,1535	2,18 [0,75; 6,37] 0,1525	0,02 [-0,01; 0,05] 0,1403
PT Hyperglykämie					
FIDELIO-DKD	7/195 (3,6)	11/241 (4,6)	0,79 [0,31; 1,99] 0,6122	0,78 [0,30; 2,05] 0,6119	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,6066
FIGARO-DKD	15/289 (5,2)	8/281 (2,8)	1,82 [0,79; 4,23] 0,1622	1,87 [0,78; 4,48] 0,1612	0,02 [-0,01; 0,06] 0,1528
PT Steatosis hepatis					
FIDELIO-DKD	3/195 (1,5)	11/241 (4,6)	0,34 [0,10; 1,19] 0,0914	0,33 [0,09; 1,19] 0,0894	-0,03 [-0,06; 0,00] 0,0598
PT Herzinsuffizienz chronisch					
FIGARO-DKD	12/289 (4,2)	7/281 (2,5)	1,67 [0,67; 4,17] 0,2751	1,70 [0,66; 4,37] 0,2744	0,02 [-0,01; 0,05] 0,2672
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht					
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	3/281 (1,1)	3,57 [1,01; 12,64] 0,0491	3,67 [1,01; 13,29] 0,0479	0,03 [0,00; 0,05] 0,0326
PT C-reaktives Protein erhöht					
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	12/281 (4,3)	0,81 [0,36; 1,85] 0,6163	0,80 [0,34; 1,89] 0,6162	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,6160
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht					
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	4/281 (1,4)	2,43 [0,77; 7,66] 0,1294	2,48 [0,77; 8,01] 0,1282	0,02 [0,00; 0,05] 0,1134

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Diabetes mellitus ungenügend eingestellt					
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	4/281 (1,4)	2,43 [0,77; 7,66] 0,1294	2,48 [0,77; 8,01] 0,1282	0,02 [0,00; 0,05] 0,1134
PT Diabetische Neuropathie					
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	9/281 (3,2)	1,08 [0,45; 2,62] 0,8642	1,08 [0,43; 2,71] 0,8642	0,00 [-0,03; 0,03] 0,8640
a: RR berechnet mittels log-binomiale Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomiale Regressionsmodell. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Bei den häufigen UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC im relativen Risiko in mindestens einer Studie in der SOC Herzerkrankungen und den PT Tod, Pneumonie, Blutdruck erhöht, Hypokaliämie, Schwindelgefühl, Nierenzyste, Epistaxis sowie Hypertonie. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC zeigte sich den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege, sowie in den PT Obstipation, Diarrhö, Gastroösophageale Refluxerkrankung, Gastroenteritis, Sepsis, Kalium im Blut erhöht, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Dehydration, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Myalgie, Synkope, Akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Hypotonie sowie Kreatinphosphokinase im Blut erhöht.

Einzelstudienergebnisse für SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-106: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set)

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
FINEARTS-HF	65/2.993 (2,2)	66/2.993 (2,2)	0,98 [0,70; 1,38] 0,9296	0,98 [0,70; 1,39] 0,9296	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9296

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Anämie					
FINEARTS-HF	43/2.993 (1,4)	44/2.993 (1,5)	0,98 [0,64; 1,48] 0,9140	0,98 [0,64; 1,49] 0,9140	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9140
SOC Herzerkrankungen					
FINEARTS-HF	361/2.993 (12,1)	340/2.993 (11,4)	1,06 [0,92; 1,22] 0,3987	1,07 [0,91; 1,25] 0,3987	0,01 [-0,01; 0,02] 0,3986
FIDELIO-DKD	4/195 (2,1)	11/241 (4,6)	0,45 [0,15; 1,39] 0,1649	0,44 [0,14; 1,40] 0,1631	-0,03 [-0,06; 0,01] 0,1358
FIGARO-DKD	13/289 (4,5)	10/281 (3,6)	1,26 [0,56; 2,84] 0,5698	1,28 [0,55; 2,96] 0,5696	0,01 [-0,02; 0,04] 0,5680
PT Angina pectoris instabil					
FINEARTS-HF	44/2.993 (1,5)	39/2.993 (1,3)	1,13 [0,74; 1,73] 0,5807	1,13 [0,73; 1,74] 0,5807	0,00 [0,00; 0,01] 0,5805
PT Vorhofflimmern					
FINEARTS-HF	96/2.993 (3,2)	81/2.993 (2,7)	1,19 [0,89; 1,59] 0,2530	1,19 [0,88; 1,61] 0,2530	0,01 [0,00; 0,01] 0,2524
PT Herzinsuffizienz					
FINEARTS-HF	45/2.993 (1,5)	35/2.993 (1,2)	1,29 [0,83; 1,99] 0,2616	1,29 [0,83; 2,01] 0,2616	0,00 [0,00; 0,01] 0,2603
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
FINEARTS-HF	187/2.993 (6,2)	152/2.993 (5,1)	1,23 [1,00; 1,51] 0,0508	1,25 [1,00; 1,55] 0,0507	0,01 [0,00; 0,02] 0,0503
FIDELIO-DKD	15/195 (7,7)	7/241 (2,9)	2,65 [1,10; 6,37] 0,0295	2,79 [1,11; 6,98] 0,0287	0,05 [0,00; 0,09] 0,0291
FIGARO-DKD	12/289 (4,2)	12/281 (4,3)	0,97 [0,44; 2,13] 0,9440	0,97 [0,43; 2,20] 0,9440	0,00 [-0,03; 0,03] 0,9440
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
FINEARTS-HF	182/2.993 (6,1)	207/2.993 (6,9)	0,88 [0,73; 1,07] 0,1903	0,87 [0,71; 1,07] 0,1902	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1898

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	13/241 (5,4)	1,05 [0,48; 2,28] 0,9105	1,05 [0,46; 2,40] 0,9105	0,00 [-0,04; 0,05] 0,9107
FIGARO-DKD	9/289 (3,1)	11/281 (3,9)	0,80 [0,33; 1,89] 0,6045	0,79 [0,32; 1,93] 0,6044	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,6041
PT Tod					
FINEARTS-HF	70/2.993 (2,3)	97/2.993 (3,2)	0,72 [0,53; 0,98] 0,0350	0,71 [0,52; 0,98] 0,0349	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0340
SOC Leber- und Gallenerkrankungen					
FINEARTS-HF	37/2.993 (1,2)	48/2.993 (1,6)	0,77 [0,50; 1,18] 0,2309	0,77 [0,50; 1,18] 0,2308	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2294
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
FINEARTS-HF	486/2.993 (16,2)	480/2.993 (16,0)	1,01 [0,90; 1,14] 0,8330	1,01 [0,88; 1,16] 0,8330	0,00 [-0,02; 0,02] 0,8330
FIDELIO-DKD	36/195 (18,5)	46/241 (19,1)	0,97 [0,65; 1,43] 0,8681	0,96 [0,59; 1,56] 0,8680	-0,01 [-0,08; 0,07] 0,8678
FIGARO-DKD	49/289 (17,0)	46/281 (16,4)	1,04 [0,72; 1,50] 0,8514	1,04 [0,67; 1,62] 0,8514	0,01 [-0,06; 0,07] 0,8514
PT COVID-19					
FINEARTS-HF	85/2.993 (2,8)	82/2.993 (2,7)	1,04 [0,77; 1,40] 0,8139	1,04 [0,76; 1,41] 0,8139	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8139
PT COVID-19-Lungenentzündung					
FINEARTS-HF	31/2.993 (1,0)	32/2.993 (1,1)	0,97 [0,59; 1,58] 0,8992	0,97 [0,59; 1,59] 0,8992	0,00 [-0,01; 0,00] 0,8992
PT Pneumonie					
FINEARTS-HF	140/2.993 (4,7)	143/2.993 (4,8)	0,98 [0,78; 1,23] 0,8550	0,98 [0,77; 1,24] 0,8550	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8550
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	27/241 (11,2)	0,50 [0,26; 0,99] 0,0464	0,47 [0,23; 0,98] 0,0444	-0,06 [-0,11; 0,00] 0,0337
FIGARO-DKD	12/289 (4,2)	15/281 (5,3)	0,78 [0,37; 1,63] 0,5065	0,77 [0,35; 1,67] 0,5063	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,5058

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Sepsis					
FINEARTS-HF	44/2.993 (1,5)	25/2.993 (0,8)	1,76 [1,08; 2,87] 0,0233	1,77 [1,08; 2,90] 0,0232	0,01 [0,00; 0,01] 0,0214
PT Harnwegsinfektion					
FINEARTS-HF	43/2.993 (1,4)	40/2.993 (1,3)	1,08 [0,70; 1,65] 0,7402	1,08 [0,70; 1,66] 0,7402	0,00 [0,00; 0,01] 0,7402
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
FINEARTS-HF	151/2.993 (5,0)	172/2.993 (5,7)	0,88 [0,71; 1,09] 0,2300	0,87 [0,70; 1,09] 0,2299	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,2296
FIDELIO-DKD	16/195 (8,2)	9/241 (3,7)	2,20 [0,99; 4,86] 0,0522	2,30 [1,00; 5,34] 0,0513	0,04 [0,00; 0,09] 0,0533
FIGARO-DKD	9/289 (3,1)	12/281 (4,3)	0,73 [0,31; 1,70] 0,4658	0,72 [0,30; 1,74] 0,4655	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,4645
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
FINEARTS-HF	91/2.993 (3,0)	73/2.993 (2,4)	1,25 [0,92; 1,69] 0,1550	1,25 [0,92; 1,71] 0,1549	0,01 [0,00; 0,01] 0,1540
FIDELIO-DKD	15/195 (7,7)	31/241 (12,9)	0,60 [0,33; 1,08] 0,0859	0,56 [0,30; 1,08] 0,0836	-0,05 [-0,11; 0,00] 0,0726
FIGARO-DKD	26/289 (9,0)	15/281 (5,3)	1,69 [0,91; 3,11] 0,0956	1,75 [0,91; 3,38] 0,0945	0,04 [-0,01; 0,08] 0,0891
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
FINEARTS-HF	66/2.993 (2,2)	75/2.993 (2,5)	0,88 [0,63; 1,22] 0,4434	0,88 [0,63; 1,23] 0,4434	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4430
FIGARO-DKD	9/289 (3,1)	11/281 (3,9)	0,80 [0,33; 1,89] 0,6045	0,79 [0,32; 1,93] 0,6044	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,6041
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
FINEARTS-HF	113/2.993 (3,8)	136/2.993 (4,5)	0,83 [0,65; 1,06] 0,1372	0,82 [0,64; 1,06] 0,1371	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1365
FIDELIO-DKD	10/195 (5,1)	10/241 (4,1)	1,24 [0,53; 2,91] 0,6277	1,25 [0,51; 3,06] 0,6278	0,01 [-0,03; 0,05] 0,6307

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	6/281 (2,1)	1,62 [0,60; 4,40] 0,3434	1,64 [0,59; 4,58] 0,3429	0,01 [-0,01; 0,04] 0,3364
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
FINEARTS-HF	112/2.993 (3,7)	120/2.993 (4,0)	0,93 [0,73; 1,20] 0,5922	0,93 [0,72; 1,21] 0,5922	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5922
FIDELIO-DKD	10/195 (5,1)	13/241 (5,4)	0,95 [0,43; 2,12] 0,9017	0,95 [0,41; 2,21] 0,9017	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9014
FIGARO-DKD	13/289 (4,5)	9/281 (3,2)	1,40 [0,61; 3,23] 0,4247	1,42 [0,60; 3,39] 0,4243	0,01 [-0,02; 0,04] 0,4208
PT Synkope					
FINEARTS-HF	31/2.993 (1,0)	31/2.993 (1,0)	1,00 [0,61; 1,64] 1,0000	1,00 [0,61; 1,65] 1,0000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
FINEARTS-HF	144/2.993 (4,8)	94/2.993 (3,1)	1,53 [1,19; 1,98] 0,0010	1,56 [1,20; 2,03] 0,0010	0,02 [0,01; 0,03] 0,0009
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	26/241 (10,8)	0,52 [0,27; 1,03] 0,0613	0,49 [0,24; 1,03] 0,0592	-0,05 [-0,10; 0,00] 0,0471
FIGARO-DKD	14/289 (4,8)	18/281 (6,4)	0,76 [0,38; 1,49] 0,4199	0,74 [0,36; 1,53] 0,4196	-0,02 [-0,05; 0,02] 0,4187
PT Akute Nierenschädigung					
FINEARTS-HF	78/2.993 (2,6)	44/2.993 (1,5)	1,77 [1,23; 2,56] 0,0022	1,79 [1,23; 2,60] 0,0021	0,01 [0,00; 0,02] 0,0019
FIDELIO-DKD	6/195 (3,1)	12/241 (5,0)	0,62 [0,24; 1,62] 0,3266	0,61 [0,22; 1,64] 0,3253	-0,02 [-0,06; 0,02] 0,3087
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	11/281 (3,9)	0,88 [0,38; 2,05] 0,7736	0,88 [0,37; 2,11] 0,7735	0,00 [-0,04; 0,03] 0,7736
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
FINEARTS-HF	172/2.993 (5,7)	162/2.993 (5,4)	1,06 [0,86; 1,31] 0,5734	1,07 [0,85; 1,33] 0,5734	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5733

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIDELIO-DKD	13/195 (6,7)	16/241 (6,6)	1,00 [0,50; 2,04] 0,9908	1,00 [0,47; 2,14] 0,9908	0,00 [-0,05; 0,05] 0,9908
FIGARO-DKD	21/289 (7,3)	18/281 (6,4)	1,13 [0,62; 2,08] 0,6843	1,14 [0,60; 2,20] 0,6842	0,01 [-0,03; 0,05] 0,6838
PT Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung					
FINEARTS-HF	28/2.993 (0,9)	35/2.993 (1,2)	0,80 [0,49; 1,31] 0,3763	0,80 [0,48; 1,32] 0,3763	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3753
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe					
FINEARTS-HF	69/2.993 (2,3)	63/2.993 (2,1)	1,10 [0,78; 1,54] 0,5976	1,10 [0,78; 1,55] 0,5976	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5974
FIDELIO-DKD	7/195 (3,6)	11/241 (4,6)	0,79 [0,31; 1,99] 0,6122	0,78 [0,30; 2,05] 0,6119	-0,01 [-0,05; 0,03] 0,6066
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	5/281 (1,8)	2,14 [0,75; 6,08] 0,1535	2,18 [0,75; 6,37] 0,1525	0,02 [-0,01; 0,05] 0,1403
SOC Gefäßerkrankungen					
FINEARTS-HF	105/2.993 (3,5)	97/2.993 (3,2)	1,08 [0,83; 1,42] 0,5670	1,09 [0,82; 1,44] 0,5670	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5669
FIGARO-DKD	6/289 (2,1)	18/281 (6,4)	0,32 [0,13; 0,80] 0,0152	0,31 [0,12; 0,79] 0,0144	-0,04 [-0,08; -0,01] 0,0102
a: RR berechnet mittels log-binomiale Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomiale Regressionsmodell. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für folgende häufige SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im relativen Risiko in mindestens einer Studie:

Behandlungsunterschied zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC:

- PT Tod (FINEARTS-HF): 2,3% der Patienten im Interventionsarm und 3,2% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,98]; p=0,0350)
- PT Pneumonie (FIDELIO-DKD): 5,6% der Patienten im Interventionsarm und 11,2% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 0,50 [0,26; 0,99]; p=0,0464)

- SOC Gefäßerkrankungen (FIGARO-DKD): 2,1% der Patienten im Interventionsarm und 6,4% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 0,32 [0,13; 0,80]; p=0,0152)

Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (FIDELIO-DKD): 7,7% der Patienten im Interventionsarm und 2,9% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 2,65 [1,10; 6,37]; p=0,0295)
- PT Sepsis (FINEARTS-HF): 1,5% der Patienten im Interventionsarm und 0,8% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,76 [1,08; 2,87]; p=0,0233)
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (FINEARTS-HF): 4,8% der Patienten im Interventionsarm und 3,1% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,53 [1,19; 1,98]; p=0,0010)
- PT Akute Nierenschädigung (FINEARTS-HF): 2,6% der Patienten im Interventionsarm und 1,5% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,77 [1,23; 2,56]; p=0,0022).

Einzelstudienergebnisse für schwere UE nach SOC und PT

Tabelle 4-107: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, relevante Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD, Safety Analysis Set)

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
FINEARTS-HF	33/2.993 (1,1)	43/2.993 (1,4)	0,77 [0,49; 1,20] 0,2498	0,76 [0,48; 1,21] 0,2497	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2483
PT Anämie					
FINEARTS-HF	24/2.993 (0,8)	30/2.993 (1,0)	0,80 [0,47; 1,37] 0,4131	0,80 [0,47; 1,37] 0,4131	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4121
SOC Herzerkrankungen					
FINEARTS-HF	159/2.993 (5,3)	148/2.993 (4,9)	1,07 [0,86; 1,34] 0,5193	1,08 [0,86; 1,36] 0,5193	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5192
FIDELIO-DKD	4/195 (2,1)	13/241 (5,4)	0,38 [0,13; 1,15] 0,0863	0,37 [0,12; 1,15] 0,0843	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,0595

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIGARO-DKD	8/289 (2,8)	10/281 (3,6)	0,78 [0,31; 1,94] 0,5905	0,77 [0,30; 1,98] 0,5904	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5900
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
FINEARTS-HF	76/2.993 (2,5)	67/2.993 (2,2)	1,13 [0,82; 1,57] 0,4465	1,14 [0,82; 1,59] 0,4465	0,00 [0,00; 0,01] 0,4462
FIGARO-DKD	11/289 (3,8)	7/281 (2,5)	1,53 [0,60; 3,89] 0,3733	1,55 [0,59; 4,05] 0,3728	0,01 [-0,02; 0,04] 0,3677
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
FINEARTS-HF	142/2.993 (4,7)	174/2.993 (5,8)	0,82 [0,66; 1,01] 0,0649	0,81 [0,64; 1,01] 0,0648	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0643
FIDELIO-DKD	6/195 (3,1)	10/241 (4,1)	0,74 [0,27; 2,00] 0,5556	0,73 [0,26; 2,05] 0,5551	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,5475
PT Tod					
FINEARTS-HF	68/2.993 (2,3)	96/2.993 (3,2)	0,71 [0,52; 0,96] 0,0274	0,70 [0,51; 0,96] 0,0274	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0266
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
FINEARTS-HF	231/2.993 (7,7)	254/2.993 (8,5)	0,91 [0,77; 1,08] 0,2762	0,90 [0,75; 1,09] 0,2761	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,2759
FIDELIO-DKD	18/195 (9,2)	27/241 (11,2)	0,82 [0,47; 1,45] 0,5022	0,81 [0,43; 1,51] 0,5015	-0,02 [-0,08; 0,04] 0,4968
FIGARO-DKD	23/289 (8,0)	27/281 (9,6)	0,83 [0,49; 1,41] 0,4871	0,81 [0,45; 1,46] 0,4869	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,4866
PT COVID-19					
FINEARTS-HF	27/2.993 (0,9)	32/2.993 (1,1)	0,84 [0,51; 1,40] 0,5135	0,84 [0,50; 1,41] 0,5135	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5130
PT Pneumonie					
FINEARTS-HF	66/2.993 (2,2)	65/2.993 (2,2)	1,02 [0,72; 1,42] 0,9296	1,02 [0,72; 1,44] 0,9296	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9296
FIDELIO-DKD	5/195 (2,6)	14/241 (5,8)	0,44 [0,16; 1,20] 0,1102	0,43 [0,15; 1,21] 0,1082	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,0851

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Sepsis					
FINEARTS-HF	32/2.993 (1,1)	15/2.993 (0,5)	2,13 [1,16; 3,93] 0,0151	2,15 [1,16; 3,97] 0,0150	0,01 [0,00; 0,01] 0,0127
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
FINEARTS-HF	79/2.993 (2,6)	90/2.993 (3,0)	0,88 [0,65; 1,18] 0,3911	0,87 [0,64; 1,19] 0,3910	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3907
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	9/241 (3,7)	1,51 [0,64; 3,57] 0,3475	1,54 [0,63; 3,80] 0,3473	0,02 [-0,02; 0,06] 0,3534
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
FINEARTS-HF	49/2.993 (1,6)	44/2.993 (1,5)	1,11 [0,74; 1,67] 0,6015	1,12 [0,74; 1,68] 0,6015	0,00 [0,00; 0,01] 0,6013
FIDELIO-DKD	9/195 (4,6)	11/241 (4,6)	1,01 [0,43; 2,39] 0,9798	1,01 [0,41; 2,49] 0,9798	0,00 [-0,04; 0,04] 0,9798
FIGARO-DKD	16/289 (5,5)	11/281 (3,9)	1,41 [0,67; 2,99] 0,3650	1,44 [0,66; 3,16] 0,3645	0,02 [-0,02; 0,05] 0,3607
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
FINEARTS-HF	34/2.993 (1,1)	34/2.993 (1,1)	1,00 [0,62; 1,60] 1,0000	1,00 [0,62; 1,61] 1,0000	0,00 [-0,01; 0,01] 1,0000
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
FINEARTS-HF	67/2.993 (2,2)	82/2.993 (2,7)	0,82 [0,59; 1,12] 0,2142	0,81 [0,59; 1,13] 0,2141	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,2133
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
FINEARTS-HF	52/2.993 (1,7)	66/2.993 (2,2)	0,79 [0,55; 1,13] 0,1941	0,78 [0,54; 1,13] 0,1941	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1930
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
FINEARTS-HF	103/2.993 (3,4)	58/2.993 (1,9)	1,78 [1,29; 2,44] 0,0004	1,80 [1,30; 2,50] 0,0004	0,02 [0,01; 0,02] 0,0003
FIDELIO-DKD	11/195 (5,6)	24/241 (10,0)	0,57 [0,28; 1,13] 0,1055	0,54 [0,26; 1,13] 0,1033	-0,04 [-0,09; 0,01] 0,0891

Population	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	13/281 (4,6)	0,75 [0,33; 1,68] 0,4811	0,74 [0,32; 1,71] 0,4808	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,4800
PT Akute Nierenschädigung					
FINEARTS-HF	55/2.993 (1,8)	29/2.993 (1,0)	1,90 [1,21; 2,97] 0,0050	1,91 [1,22; 3,01] 0,0050	0,01 [0,00; 0,01] 0,0043
FIDELIO-DKD	5/195 (2,6)	12/241 (5,0)	0,51 [0,18; 1,44] 0,2049	0,50 [0,17; 1,45] 0,2032	-0,02 [-0,06; 0,01] 0,1800
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
FINEARTS-HF	97/2.993 (3,2)	92/2.993 (3,1)	1,05 [0,80; 1,40] 0,7117	1,06 [0,79; 1,41] 0,7117	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7117
FIGARO-DKD	10/289 (3,5)	15/281 (5,3)	0,65 [0,30; 1,42] 0,2779	0,64 [0,28; 1,44] 0,2773	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,2746
SOC Gefäßerkrankungen					
FINEARTS-HF	62/2.993 (2,1)	53/2.993 (1,8)	1,17 [0,81; 1,68] 0,3973	1,17 [0,81; 1,70] 0,3972	0,00 [0,00; 0,01] 0,3967
a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für folgende häufige schwere UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im relativen Risiko in mindestens einer Studie:

Behandlungsunterschied zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC:

- PT Tod (FINEARTS-HF): 2,3% der Patienten im Interventionsarm und 3,2% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 0,71 [0,52; 0,96]; p=0,0274)

Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC:

- PT Sepsis (FINEARTS-HF): 1,1% der Patienten im Interventionsarm und 0,5% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 2,13 [1,16; 3,93]; p=0,0151)
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (FINEARTS-HF): 3,4% der Patienten im Interventionsarm und 1,9% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,78 [1,29; 2,44]; p=0,0004)

- PT Akute Nierenschädigung (FINEARTS-HF): 1,8% der Patienten im Interventionsarm und 1,0% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,90 [1,21; 2,97]; p=0,0050)

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

Gepoolte Analyse der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Die Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD sind sowohl hinsichtlich medizinischer als auch methodischer Aspekte als hinreichend vergleichbar einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Auswertungszeitraum der UE wurde für das vorliegende Nutzendossier für alle drei Studien identisch als der Zeitraum ab Beginn der Studienbehandlung bis zum Ende der Studie definiert, wodurch eine gepoolte Analyse ermöglicht wurde. Somit sind die Voraussetzungen für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate für die Endpunkte der Sicherheit in einer gepoolten Population erfüllt.

Die Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Einzelstudien durch eine binäre Analyse auf Basis des Safety Analysis Sets, wobei die Modelle um den Stratifizierungsfaktor Studie erweitert wurden. Aus Gründen der Übersicht erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der Analysen nach SOC und PT hier in tabellarischer Form, Forest-Plots finden sich in Anhang 4-H.

Gepoolte Analyse jeglicher UE nach SOC und PT

Tabelle 4-108: 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 (gepoolte Population, Safety Analysis Set)

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	428/3.477 (12,3)	428/3.515 (12,2)	1,02 [0,90; 1,15] 0,7712	1,02 [0,89; 1,18] 0,7663	0,00 [-0,01; 0,02] 0,7566	0,7666
Anämie	288/3.477 (8,3)	272/3.515 (7,7)	1,08 [0,92; 1,26] 0,3556	1,09 [0,91; 1,29] 0,3522	0,01 [-0,01; 0,02] 0,3359	0,8423

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Eisenmangel- anämie	50/3.477 (1,4)	76/3.515 (2,2)	0,66 [0,47; 0,95] 0,0231	0,66 [0,46; 0,94] 0,0231	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0231	0,1562
Herzerkrankungen						
Gesamt	878/3.477 (25,3)	894/3.515 (25,4)	0,99 [0,92; 1,08] 0,8684	0,99 [0,89; 1,11] 0,8930	0,00 [-0,02; 0,02] 0,9331	0,0391
Angina pectoris	63/3.477 (1,8)	75/3.515 (2,1)	0,85 [0,61; 1,18] 0,3308	0,85 [0,60; 1,19] 0,3306	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3194	0,6883
Angina pectoris instabil	50/3.477 (1,4)	43/3.515 (1,2)	1,17 [0,78; 1,75] 0,4504	1,17 [0,78; 1,76] 0,4525	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6412	0,3316
Vorhof- flimmern	170/3.477 (4,9)	178/3.515 (5,1)	0,96 [0,78; 1,18] 0,6985	0,96 [0,77; 1,19] 0,6936	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5240	0,3316
Bradykardie	67/3.477 (1,9)	63/3.515 (1,8)	1,08 [0,77; 1,52] 0,6544	1,08 [0,77; 1,53] 0,6498	0,00 [0,00; 0,01] 0,4935	0,1238
Herz- insuffizienz	217/3.477 (6,2)	255/3.515 (7,3)	0,86 [0,72; 1,03] 0,0978	0,85 [0,71; 1,03] 0,0978	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0952	0,2582
Koronare Herzer- krankung	49/3.477 (1,4)	43/3.515 (1,2)	1,16 [0,77; 1,74] 0,4872	1,16 [0,77; 1,75] 0,4870	0,00 [0,00; 0,01] 0,4731	0,9173
Mitralklappen- insuffizienz	38/3.477 (1,1)	42/3.515 (1,2)	0,93 [0,60; 1,43] 0,7262	0,92 [0,59; 1,44] 0,7235	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6249	0,3565
Palpitationen	34/3.477 (1,0)	51/3.515 (1,5)	0,67 [0,44; 1,04] 0,0716	0,67 [0,43; 1,04] 0,0714	0,00 [-0,01; 0,00] 0,0636	0,8721
Ventrikuläre Extrasystolen	40/3.477 (1,2)	33/3.515 (0,9)	1,24 [0,78; 1,96] 0,3650	1,24 [0,78; 1,97] 0,3651	0,00 [0,00; 0,01] 0,3934	0,1373
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamt	113/3.477 (3,2)	107/3.515 (3,0)	1,08 [0,83; 1,40] 0,5721	1,08 [0,83; 1,41] 0,5728	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5782	0,7431
Vertigo	53/3.477 (1,5)	57/3.515 (1,6)	0,94 [0,65; 1,36] 0,7492	0,94 [0,64; 1,37] 0,7482	0,00 [-0,01; 0,00] 0,7031	0,8492

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Endokrine Erkrankungen						
Gesamt	91/3.477 (2,6)	99/3.515 (2,8)	0,94 [0,71; 1,24] 0,6418	0,93 [0,70; 1,25] 0,6478	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7875	0,1361
Hypothyreose	40/3.477 (1,2)	47/3.515 (1,3)	0,86 [0,56; 1,30] 0,4667	0,85 [0,56; 1,31] 0,4674	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5828	0,6665
Augenerkrankungen						
Gesamt	219/3.477 (6,3)	233/3.515 (6,6)	0,96 [0,81; 1,15] 0,6752	0,96 [0,79; 1,16] 0,6848	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7040	0,1966
Katarakt	79/3.477 (2,3)	83/3.515 (2,4)	0,97 [0,72; 1,32] 0,8636	0,97 [0,71; 1,33] 0,8508	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5787	0,0969
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	891/3.477 (25,6)	820/3.515 (23,3)	1,10 [1,01; 1,19] 0,0230	1,13 [1,02; 1,27] 0,0232	0,02 [0,00; 0,04] 0,0235	0,7312
Abdominal- schmerz	60/3.477 (1,7)	53/3.515 (1,5)	1,14 [0,79; 1,65] 0,4783	1,14 [0,79; 1,66] 0,4807	0,00 [0,00; 0,01] 0,5764	0,2203
Schmerzen Oberbauch	48/3.477 (1,4)	44/3.515 (1,3)	1,12 [0,74; 1,68] 0,5936	1,12 [0,74; 1,69] 0,5930	0,00 [0,00; 0,01] 0,5629	0,9488
Obstipation	160/3.477 (4,6)	127/3.515 (3,6)	1,28 [1,02; 1,60] 0,0368	1,29 [1,02; 1,64] 0,0362	0,01 [0,00; 0,02] 0,0259	0,2019
Diarrhö	213/3.477 (6,1)	177/3.515 (5,0)	1,22 [1,00; 1,48] 0,0448	1,23 [1,00; 1,51] 0,0451	0,01 [0,00; 0,02] 0,0533	0,3454
Dyspepsie	39/3.477 (1,1)	39/3.515 (1,1)	1,01 [0,65; 1,57] 0,9706	1,01 [0,65; 1,58] 0,9706	0,00 [0,00; 0,01] 0,9696	0,9157
Gastritis	42/3.477 (1,2)	33/3.515 (0,9)	1,28 [0,81; 2,01] 0,2863	1,28 [0,81; 2,03] 0,2842	0,00 [0,00; 0,01] 0,1928	0,5224
Gastrointes- tinalblutung	38/3.477 (1,1)	22/3.515 (0,6)	1,76 [1,04; 2,97] 0,0337	1,77 [1,04; 3,00] 0,0338	0,00 [0,00; 0,01] 0,0510	0,4204

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Gastroösophageale Reflux- erkrankung	53/3.477 (1,5)	37/3.515 (1,1)	1,44 [0,95; 2,19] 0,0853	1,45 [0,95; 2,21] 0,0869	0,00 [0,00; 0,01] 0,1704	0,1392
Hämorrhoiden	40/3.477 (1,2)	35/3.515 (1,0)	1,15 [0,73; 1,81] 0,5425	1,15 [0,73; 1,82] 0,5409	0,00 [0,00; 0,01] 0,4577	0,5029
Übelkeit	104/3.477 (3,0)	92/3.515 (2,6)	1,15 [0,87; 1,51] 0,3286	1,15 [0,87; 1,53] 0,3274	0,00 [0,00; 0,01] 0,3123	0,9388
Erbrechen	66/3.477 (1,9)	53/3.515 (1,5)	1,26 [0,88; 1,81] 0,2027	1,27 [0,88; 1,83] 0,2025	0,00 [0,00; 0,01] 0,1927	0,8318
Dickdarmpolyp	35/3.477 (1,0)	32/3.515 (0,9)	1,11 [0,69; 1,78] 0,6774	1,11 [0,68; 1,79] 0,6762	0,00 [0,00; 0,01] 0,5994	0,7833
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	683/3.477 (19,6)	755/3.515 (21,5)	0,92 [0,84; 1,01] 0,0648	0,90 [0,80; 1,01] 0,0663	-0,02 [-0,04; 0,00] 0,0700	0,7882
Asthenie	81/3.477 (2,3)	66/3.515 (1,9)	1,24 [0,90; 1,71] 0,1937	1,24 [0,90; 1,73] 0,1935	0,00 [0,00; 0,01] 0,1884	0,7667
Brustkorb- schmerz	120/3.477 (3,5)	135/3.515 (3,8)	0,90 [0,71; 1,14] 0,3827	0,89 [0,70; 1,15] 0,3829	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3859	0,4891
Tod	74/3.477 (2,1)	104/3.515 (3,0)	0,71 [0,53; 0,96] 0,0249	0,71 [0,52; 0,96] 0,0248	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0247	0,8897
Ermüdung	85/3.477 (2,4)	71/3.515 (2,0)	1,21 [0,89; 1,65] 0,2330	1,21 [0,88; 1,67] 0,2328	0,00 [0,00; 0,01] 0,2249	0,3440
Ödem peripher	149/3.477 (4,3)	161/3.515 (4,6)	0,95 [0,76; 1,18] 0,6166	0,95 [0,75; 1,19] 0,6422	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9585	0,3623
Periphere Schwellung	40/3.477 (1,2)	40/3.515 (1,1)	1,02 [0,66; 1,58] 0,9316	1,02 [0,66; 1,59] 0,9306	0,00 [0,00; 0,01] 0,8665	0,8393
Fieber	63/3.477 (1,8)	76/3.515 (2,2)	0,84 [0,60; 1,17] 0,2938	0,83 [0,60; 1,17] 0,2942	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3349	0,8318

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	163/3.477 (4,7)	188/3.515 (5,3)	0,89 [0,72; 1,09] 0,2422	0,88 [0,71; 1,09] 0,2365	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1784	0,3875
Cholelithiasis	30/3.477 (0,9)	43/3.515 (1,2)	0,72 [0,46; 1,15] 0,1724	0,72 [0,45; 1,15] 0,1728	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2242	0,4316
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	1.580/3.477 (45,4)	1.582/3.515 (45,0)	1,01 [0,96; 1,06] 0,7160	1,02 [0,93; 1,12] 0,7035	0,00 [-0,02; 0,03] 0,7013	0,4892
Bronchitis	134/3.477 (3,9)	131/3.515 (3,7)	1,04 [0,82; 1,32] 0,7414	1,04 [0,82; 1,33] 0,7410	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7392	0,9598
COVID-19	402/3.477 (11,6)	392/3.515 (11,2)	1,03 [0,90; 1,17] 0,6898	1,03 [0,89; 1,19] 0,7035	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,4190	0,5130
COVID-19- Lungenent- zündung	34/3.477 (1,0)	40/3.515 (1,1)	0,85 [0,54; 1,34] 0,4813	0,85 [0,54; 1,34] 0,4813	0,00 [-0,02; 0,01] 0,8122	0,9226
Zellulitis	85/3.477 (2,4)	87/3.515 (2,5)	0,99 [0,74; 1,34] 0,9709	0,99 [0,73; 1,35] 0,9682	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8974	0,6721
Zystitis	32/3.477 (0,9)	40/3.515 (1,1)	0,81 [0,51; 1,28] 0,3623	0,80 [0,50; 1,28] 0,3630	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4134	0,3816
Gastroenteritis	44/3.477 (1,3)	23/3.515 (0,7)	1,95 [1,18; 3,23] 0,0089	1,97 [1,19; 3,27] 0,0088	0,01 [0,00; 0,01] 0,0066	0,7770
Herpes zoster	40/3.477 (1,2)	46/3.515 (1,3)	0,87 [0,57; 1,33] 0,5300	0,87 [0,57; 1,34] 0,5306	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6207	0,6729
Grippe	92/3.477 (2,6)	98/3.515 (2,8)	0,95 [0,72; 1,26] 0,7131	0,95 [0,71; 1,26] 0,7118	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6598	0,3648
Naso- pharyngitis	153/3.477 (4,4)	140/3.515 (4,0)	1,12 [0,89; 1,40] 0,3350	1,13 [0,89; 1,42] 0,3245	0,01 [0,00; 0,01] 0,2228	0,5574
Pneumonie	274/3.477 (7,9)	285/3.515 (8,1)	0,98 [0,83; 1,14] 0,7599	0,98 [0,82; 1,16] 0,7847	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9728	0,0343

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Atemwegs- infektion	91/3.477 (2,6)	78/3.515 (2,2)	1,18 [0,88; 1,59] 0,2723	1,19 [0,87; 1,61] 0,2731	0,00 [0,00; 0,01] 0,2986	0,1960
Virusinfektion der Atemwege	39/3.477 (1,1)	34/3.515 (1,0)	1,16 [0,73; 1,83] 0,5252	1,16 [0,73; 1,85] 0,5232	0,00 [0,00; 0,01] 0,4041	0,3122
Sepsis	55/3.477 (1,6)	38/3.515 (1,1)	1,48 [0,98; 2,23] 0,0622	1,49 [0,98; 2,26] 0,0613	0,01 [0,00; 0,01] 0,0366	0,4343
Infektion der oberen Atemwege	120/3.477 (3,5)	120/3.515 (3,4)	1,02 [0,80; 1,31] 0,8576	1,02 [0,79; 1,32] 0,8640	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9775	0,7240
Harnwegs- infektion	255/3.477 (7,3)	247/3.515 (7,0)	1,04 [0,88; 1,24] 0,6152	1,05 [0,87; 1,26] 0,6125	0,00 [-0,01; 0,02] 0,5853	0,1274
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	546/3.477 (15,7)	600/3.515 (17,1)	0,92 [0,83; 1,03] 0,1427	0,91 [0,80; 1,03] 0,1504	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,1741	0,5158
Kontusion	52/3.477 (1,5)	68/3.515 (1,9)	0,78 [0,54; 1,11] 0,1692	0,77 [0,54; 1,12] 0,1702	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2502	0,4216
Sturz	120/3.477 (3,5)	105/3.515 (3,0)	1,16 [0,89; 1,50] 0,2691	1,16 [0,89; 1,52] 0,2697	0,00 [0,00; 0,01] 0,2985	0,8250
Verletzung der Gliedermaßen	48/3.477 (1,4)	39/3.515 (1,1)	1,27 [0,84; 1,94] 0,2577	1,28 [0,83; 1,96] 0,2587	0,00 [0,00; 0,01] 0,3213	0,9057
Untersuchungen						
Gesamt	633/3.477 (18,2)	600/3.515 (17,1)	1,07 [0,97; 1,18] 0,1817	1,09 [0,96; 1,23] 0,1704	0,01 [0,00; 0,03] 0,1527	0,3891
Kreatinin im Blut erhöht	48/3.477 (1,4)	38/3.515 (1,1)	1,28 [0,84; 1,96] 0,2456	1,29 [0,84; 1,98] 0,2433	0,00 [0,00; 0,01] 0,1627	0,3502
Kalium im Blut erhöht	42/3.477 (1,2)	19/3.515 (0,5)	2,29 [1,33; 3,93] 0,0026	2,31 [1,34; 3,98] 0,0026	0,01 [0,00; 0,01] 0,0042	0,9006
Blutdruck erhöht	33/3.477 (0,9)	60/3.515 (1,7)	0,57 [0,37; 0,87] 0,0086	0,56 [0,37; 0,86] 0,0087	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0167	0,6086

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	192/3.477 (5,5)	141/3.515 (4,0)	1,38 [1,12; 1,71] 0,0026	1,41 [1,13; 1,76] 0,0025	0,02 [0,01; 0,03] 0,0015	0,2882
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	1.038/3.477 (29,9)	966/3.515 (27,5)	1,09 [1,01; 1,17] 0,0219	1,13 [1,02; 1,26] 0,0196	0,03 [0,00; 0,05] 0,0183	0,7171
Dehydratation	81/3.477 (2,3)	50/3.515 (1,4)	1,62 [1,14; 2,30] 0,0067	1,64 [1,15; 2,34] 0,0066	0,01 [0,00; 0,01] 0,0119	0,7556
Diabetes mellitus	57/3.477 (1,6)	74/3.515 (2,1)	0,79 [0,56; 1,11] 0,1760	0,79 [0,55; 1,12] 0,1777	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2639	0,8520
Gicht	85/3.477 (2,4)	93/3.515 (2,6)	0,93 [0,70; 1,24] 0,6214	0,93 [0,69; 1,25] 0,6188	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5454	0,5349
Hyperkaliämie	351/3.477 (10,1)	161/3.515 (4,6)	2,23 [1,86; 2,67] <0,0001	2,38 [1,96; 2,89] <0,0001	0,05 [0,04; 0,07] <0,0001	0,7365
Hyperurikämie	110/3.477 (3,2)	105/3.515 (3,0)	1,07 [0,82; 1,39] 0,6130	1,08 [0,82; 1,41] 0,6015	0,00 [0,00; 0,01] 0,4335	0,5736
Hypoglykämie	58/3.477 (1,7)	52/3.515 (1,5)	1,16 [0,80; 1,67] 0,4339	1,17 [0,80; 1,72] 0,4153	0,00 [0,00; 0,01] 0,1694	0,4518
Hypokaliämie	127/3.477 (3,7)	244/3.515 (6,9)	0,52 [0,42; 0,65] <0,0001	0,50 [0,41; 0,63] <0,0001	-0,03 [-0,04; -0,02] <0,0001	0,4658
Hyponatriämie	78/3.477 (2,2)	42/3.515 (1,2)	1,89 [1,30; 2,74] 0,0008	1,91 [1,31; 2,78] 0,0008	0,01 [0,00; 0,02] 0,0004	0,3941
Eisenmangel	53/3.477 (1,5)	43/3.515 (1,2)	1,25 [0,84; 1,86] 0,2813	1,25 [0,83; 1,87] 0,2812	0,00 [0,00; 0,01] 0,3463	0,8919
Diabetes mellitus Typ 2	85/3.477 (2,4)	95/3.515 (2,7)	0,90 [0,67; 1,20] 0,4752	0,90 [0,67; 1,21] 0,4751	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4757	0,9189
Vitamin D-Mangel	48/3.477 (1,4)	34/3.515 (1,0)	1,44 [0,93; 2,22] 0,1043	1,44 [0,93; 2,25] 0,1040	0,00 [0,00; 0,01] 0,0957	0,1365

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Hyperglykämie	47/3.477 (1,4)	38/3.515 (1,1)	1,28 [0,84; 1,96] 0,2474	1,29 [0,84; 1,99] 0,2463	0,00 [0,00; 0,01] 0,3064	0,4185
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamt	704/3.477 (20,2)	739/3.515 (21,0)	0,96 [0,88; 1,06] 0,4456	0,96 [0,85; 1,07] 0,4576	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,4870	0,6868
Arthralgie	150/3.477 (4,3)	160/3.515 (4,6)	0,95 [0,76; 1,18] 0,6376	0,95 [0,75; 1,19] 0,6334	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5589	0,1572
Rücken- schmerzen	152/3.477 (4,4)	169/3.515 (4,8)	0,91 [0,74; 1,13] 0,4068	0,91 [0,73; 1,14] 0,4063	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4011	0,8085
Muskel- spasmen	48/3.477 (1,4)	39/3.515 (1,1)	1,26 [0,83; 1,91] 0,2854	1,26 [0,82; 1,93] 0,2859	0,00 [0,00; 0,01] 0,3036	0,2011
Myalgie	39/3.477 (1,1)	26/3.515 (0,7)	1,55 [0,94; 2,54] 0,0833	1,56 [0,94; 2,56] 0,0830	0,00 [0,00; 0,01] 0,0804	0,3157
Osteoarthrose	78/3.477 (2,2)	88/3.515 (2,5)	0,89 [0,66; 1,21] 0,4578	0,89 [0,65; 1,21] 0,4599	0,00 [-0,01; 0,00] 0,5467	0,3816
Schmerz in einer Extremität	97/3.477 (2,8)	89/3.515 (2,5)	1,11 [0,83; 1,47] 0,4869	1,11 [0,83; 1,49] 0,4843	0,00 [0,00; 0,01] 0,4205	0,4085
Osteoarthritis der Wirbelsäule	22/3.477 (0,6)	39/3.515 (1,1)	0,58 [0,35; 0,98] 0,0417	0,58 [0,34; 0,98] 0,0417	0,00 [-0,01; 0,00] 0,0481	0,8507
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamt	244/3.477 (7,0)	251/3.515 (7,1)	0,99 [0,83; 1,17] 0,8681	0,98 [0,82; 1,18] 0,8668	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8545	0,9064
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	730/3.477 (21,0)	733/3.515 (20,9)	1,01 [0,92; 1,10] 0,8724	1,01 [0,90; 1,13] 0,8606	0,00 [-0,02; 0,02] 0,8314	0,0795
Schwindel- gefühl	203/3.477 (5,8)	183/3.515 (5,2)	1,12 [0,92; 1,36] 0,2558	1,13 [0,92; 1,38] 0,2608	0,00 [-0,01; 0,02] 0,3800	0,0124
Kopfschmerzen	125/3.477 (3,6)	117/3.515 (3,3)	1,08 [0,84; 1,38] 0,5603	1,08 [0,83; 1,39] 0,5624	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6270	0,2560

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Synkope	93/3.477 (2,7)	75/3.515 (2,1)	1,26 [0,93; 1,70] 0,1306	1,27 [0,93; 1,73] 0,1282	0,01 [0,00; 0,01] 0,0772	0,0703
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamt	263/3.477 (7,6)	268/3.515 (7,6)	1,00 [0,85; 1,17] 0,9658	1,00 [0,83; 1,19] 0,9674	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9722	0,3549
Angst	43/3.477 (1,2)	32/3.515 (0,9)	1,36 [0,87; 2,15] 0,1811	1,37 [0,86; 2,17] 0,1815	0,00 [0,00; 0,01] 0,2127	0,2974
Depression	42/3.477 (1,2)	53/3.515 (1,5)	0,81 [0,54; 1,21] 0,2931	0,80 [0,53; 1,21] 0,2944	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3654	0,0989
Schlaflosigkeit	95/3.477 (2,7)	90/3.515 (2,6)	1,07 [0,81; 1,43] 0,6235	1,08 [0,80; 1,44] 0,6206	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5523	0,6163
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt	763/3.477 (21,9)	672/3.515 (19,1)	1,15 [1,05; 1,26] 0,0031	1,19 [1,06; 1,34] 0,0027	0,03 [0,01; 0,05] 0,0020	0,0157
Akute Nieren- schädigung	188/3.477 (5,4)	135/3.515 (3,8)	1,42 [1,15; 1,77] 0,0013	1,46 [1,16; 1,83] 0,0012	0,02 [0,01; 0,03] 0,0004	0,3356
Chronische Nieren- erkrankung	75/3.477 (2,2)	80/3.515 (2,3)	0,95 [0,70; 1,30] 0,7650	0,95 [0,69; 1,31] 0,7676	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8510	0,4968
Hämaturie	42/3.477 (1,2)	44/3.515 (1,3)	0,96 [0,63; 1,46] 0,8488	0,96 [0,63; 1,47] 0,8496	0,00 [-0,01; 0,00] 0,8360	0,4446
Mikro- albuminurie	39/3.477 (1,1)	58/3.515 (1,7)	0,67 [0,45; 1,01] 0,0534	0,67 [0,44; 1,01] 0,0533	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,4738	0,0392
Nierenzyste	36/3.477 (1,0)	53/3.515 (1,5)	0,69 [0,46; 1,06] 0,0897	0,69 [0,45; 1,06] 0,0873	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0259	0,0392
Nierenversagen	98/3.477 (2,8)	64/3.515 (1,8)	1,55 [1,14; 2,12] 0,0058	1,57 [1,14; 2,15] 0,0058	0,01 [0,00; 0,02] 0,0079	0,4486
Nieren- funktionsbeein- trächtigung	236/3.477 (6,8)	147/3.515 (4,2)	1,63 [1,33; 1,99] <0,0001	1,67 [1,35; 2,07] <0,0001	0,02 [0,01; 0,04] <0,0001	0,5625

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamt	124/3.477 (3,6)	123/3.515 (3,5)	1,02 [0,80; 1,31] 0,8630	1,02 [0,79; 1,32] 0,8623	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8555	0,8622
Gutartige Prostata- hyperplasie	58/3.477 (1,7)	39/3.515 (1,1)	1,50 [1,00; 2,25] 0,0485	1,51 [1,00; 2,27] 0,0483	0,01 [0,00; 0,01] 0,0497	0,9662
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	700/3.477 (20,1)	712/3.515 (20,3)	1,00 [0,91; 1,09] 0,9296	1,00 [0,89; 1,12] 0,9541	0,00 [-0,02; 0,02] 0,9898	0,4734
Chronisch- obstruktive Lungen- erkrankung	100/3.477 (2,9)	95/3.515 (2,7)	1,08 [0,82; 1,42] 0,5885	1,08 [0,81; 1,44] 0,5932	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6855	0,8362
Husten	108/3.477 (3,1)	109/3.515 (3,1)	1,00 [0,77; 1,30] 0,9926	1,00 [0,76; 1,31] 0,9911	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9379	0,4996
Dyspnoe	189/3.477 (5,4)	183/3.515 (5,2)	1,05 [0,86; 1,28] 0,6205	1,05 [0,86; 1,30] 0,6204	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6217	0,7115
Epistaxis	50/3.477 (1,4)	75/3.515 (2,1)	0,67 [0,47; 0,96] 0,0281	0,67 [0,46; 0,96] 0,0279	-0,01 [-0,01; 0,00] 0,0215	0,5527
Pleuraerguss	42/3.477 (1,2)	43/3.515 (1,2)	1,00 [0,66; 1,53] 0,9991	1,00 [0,65; 1,54] 0,9946	0,00 [0,00; 0,01] 0,8219	0,2908
Respiratorische Insuffizienz	42/3.477 (1,2)	25/3.515 (0,7)	1,73 [1,06; 2,83] 0,0296	1,74 [1,06; 2,86] 0,0299	0,00 [0,00; 0,01] 0,0583	0,2847
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	378/3.477 (10,9)	363/3.515 (10,3)	1,06 [0,93; 1,22] 0,3858	1,07 [0,92; 1,25] 0,3787	0,01 [-0,01; 0,02] 0,3644	0,7847
Pruritus	50/3.477 (1,4)	56/3.515 (1,6)	0,91 [0,62; 1,32] 0,6102	0,90 [0,62; 1,33] 0,6104	0,00 [-0,01; 0,00] 0,6215	0,7879
Ausschlag	45/3.477 (1,3)	34/3.515 (1,0)	1,34 [0,86; 2,09] 0,1958	1,34 [0,86; 2,10] 0,1951	0,00 [0,00; 0,01] 0,0848	0,6327

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Hautulkus	61/3.477 (1,8)	63/3.515 (1,8)	1,00 [0,71; 1,42] 0,9969	1,00 [0,70; 1,43] 0,9999	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8460	0,2574
Chirurgische und medizinische Eingriffe						
Gesamt	184/3.477 (5,3)	161/3.515 (4,6)	1,16 [0,95; 1,43] 0,1548	1,17 [0,94; 1,46] 0,1485	0,01 [0,00; 0,02] 0,0923	0,1827
Gefäßerkrankungen						
Gesamt	674/3.477 (19,4)	660/3.515 (18,8)	1,04 [0,94; 1,14] 0,4827	1,05 [0,93; 1,18] 0,4568	0,01 [-0,01; 0,03] 0,4002	0,3994
Hypertonie	169/3.477 (4,9)	246/3.515 (7,0)	0,70 [0,58; 0,85] 0,0002	0,68 [0,56; 0,84] 0,0002	-0,02 [-0,03; -0,01] 0,0002	0,7574
Hypotonie	270/3.477 (7,8)	181/3.515 (5,1)	1,51 [1,26; 1,81] <0,0001	1,55 [1,28; 1,88] <0,0001	0,03 [0,01; 0,04] <0,0001	0,7441
Periphere arterielle Verschluss- krankheit	47/3.477 (1,4)	50/3.515 (1,4)	0,96 [0,65; 1,42] 0,8356	0,96 [0,64; 1,44] 0,8471	0,00 [0,00; 0,01] 0,7099	0,2069
Orthostase- syndrom	36/3.477 (1,0)	23/3.515 (0,7)	1,60 [0,95; 2,70] 0,0753	1,61 [0,95; 2,73] 0,0754	0,00 [0,00; 0,01] 0,0796	0,3594
a: RR berechnet mittels log-binomiale Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomiale Regressionsmodell. Alle Modelle wurden nach Studienzugehörigkeit stratifiziert. Heterogenitäts-p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Studienzugehörigkeit. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei den häufigen UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC im relativen Risiko in der gepoolten Population in den PT Eisenmangelanämie, Tod, Blutdruck erhöht, Hypokaliämie, Epistaxis, Hypertonie sowie Osteoarthritis der Wirbelsäule. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC zeigte sich in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege, sowie in den PT Obstipation, Diarrhö, Gastrointestinalblutung, Gastroenteritis, Kalium im Blut erhöht, Glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Dehydration, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, akute

Nierenschädigung, Nierenversagen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Gutartige Prostatahyperplasie, Respiratorische Insuffizienz und Hypotonie.

Bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten lag für die SOC Herzerkrankungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege, sowie für die PT Pneumonie, Schwindelgefühl, Mikroalbuminurie und Nierenzyste vor.

Gepoolte Analyse von SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-109: 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 (gepoolte Population, Safety Analysis Set)

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	76/3.477 (2,2)	79/3.515 (2,2)	0,97 [0,71; 1,33] 0,8692	0,97 [0,71; 1,34] 0,8695	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8811	0,8393
Anämie	50/3.477 (1,4)	50/3.515 (1,4)	1,01 [0,68; 1,48] 0,9763	1,01 [0,68; 1,49] 0,9762	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9630	0,9315
Herzerkrankungen						
Gesamt	378/3.477 (10,9)	361/3.515 (10,3)	1,05 [0,92; 1,20] 0,4678	1,06 [0,91; 1,23] 0,4757	0,00 [-0,01; 0,02] 0,7044	0,3018
Angina pectoris instabil	44/3.477 (1,3)	40/3.515 (1,1)	1,10 [0,72; 1,69] 0,6512	1,10 [0,72; 1,70] 0,6521	0,00 [-0,01; 0,02] 0,8959	0,4927
Vorhofflimmern	97/3.477 (2,8)	81/3.515 (2,3)	1,20 [0,90; 1,60] 0,2253	1,20 [0,89; 1,62] 0,2245	0,00 [-0,01; 0,02] 0,5326	0,4927
Herzinsuffizienz	48/3.477 (1,4)	41/3.515 (1,2)	1,18 [0,78; 1,79] 0,4323	1,18 [0,78; 1,80] 0,4332	0,00 [0,00; 0,01] 0,5329	0,4927
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	214/3.477 (6,2)	171/3.515 (4,9)	1,26 [1,04; 1,54] 0,0186	1,28 [1,04; 1,58] 0,0185	0,01 [0,00; 0,02] 0,0188	0,1992
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	202/3.477 (5,8)	231/3.515 (6,6)	0,88 [0,74; 1,06] 0,1845	0,88 [0,72; 1,06] 0,1843	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1827	0,8877

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Tod	74/3.477 (2,1)	104/3.515 (3,0)	0,71 [0,53; 0,96] 0,0249	0,71 [0,52; 0,96] 0,0248	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0247	0,8897
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	47/3.477 (1,4)	56/3.515 (1,6)	0,85 [0,58; 1,24] 0,3925	0,84 [0,57; 1,25] 0,3906	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3149	0,5089
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	571/3.477 (16,4)	572/3.515 (16,3)	1,01 [0,91; 1,12] 0,8393	1,01 [0,89; 1,15] 0,8380	0,00 [-0,02; 0,02] 0,8336	0,9676
COVID-19	87/3.477 (2,5)	86/3.515 (2,4)	1,01 [0,75; 1,36] 0,9414	1,01 [0,75; 1,37] 0,9437	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9896	0,3871
Pneumonie	163/3.477 (4,7)	185/3.515 (5,3)	0,90 [0,73; 1,10] 0,3007	0,89 [0,72; 1,11] 0,3119	0,00 [-0,01; 0,01] 0,4509	0,1724
Sepsis	52/3.477 (1,5)	33/3.515 (0,9)	1,60 [1,04; 2,47] 0,0329	1,61 [1,04; 2,50] 0,0328	0,01 [0,00; 0,01] 0,0258	0,6752
Harnwegs- infektion	47/3.477 (1,4)	49/3.515 (1,4)	0,97 [0,65; 1,44] 0,8807	0,97 [0,65; 1,45] 0,8803	0,00 [-0,01; 0,00] 0,8474	0,4275
Zellulitis	39/3.477 (1,1)	38/3.515 (1,1)	1,06 [0,68; 1,65] 0,8025	1,06 [0,67; 1,66] 0,8047	0,00 [0,00; 0,00] 0,9255	0,7633
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	176/3.477 (5,1)	193/3.515 (5,5)	0,92 [0,76; 1,13] 0,4354	0,92 [0,75; 1,13] 0,4329	0,00 [-0,02; 0,01] 0,3843	0,0786
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	132/3.477 (3,8)	119/3.515 (3,4)	1,14 [0,90; 1,45] 0,2879	1,16 [0,90; 1,49] 0,2633	0,01 [0,00; 0,01] 0,1425	0,0382
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamt	78/3.477 (2,2)	92/3.515 (2,6)	0,85 [0,63; 1,15] 0,3007	0,85 [0,63; 1,16] 0,3008	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3040	0,8731
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamt	133/3.477 (3,8)	152/3.515 (4,3)	0,89 [0,71; 1,11] 0,2992	0,88 [0,70; 1,12] 0,3006	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3563	0,3246

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	135/3.477 (3,9)	142/3.515 (4,0)	0,97 [0,77; 1,22] 0,7644	0,96 [0,76; 1,23] 0,7646	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7677	0,6549
Synkope	37/3.477 (1,1)	36/3.515 (1,0)	1,04 [0,66; 1,65] 0,8531	1,04 [0,66; 1,66] 0,8540	0,00 [0,00; 0,00] 0,9312	0,5204
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt	169/3.477 (4,9)	138/3.515 (3,9)	1,25 [1,00; 1,55] 0,0501	1,27 [1,01; 1,60] 0,0443	0,01 [0,00; 0,02] 0,0085	0,0044
Akute Nieren- schädigung	94/3.477 (2,7)	67/3.515 (1,9)	1,43 [1,05; 1,95] 0,0243	1,44 [1,05; 1,98] 0,0231	0,01 [0,00; 0,02] 0,0057	0,0637
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	206/3.477 (5,9)	196/3.515 (5,6)	1,06 [0,88; 1,29] 0,5200	1,07 [0,87; 1,31] 0,5202	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5241	0,9662
Chronisch- obstruktive Lungen- erkrankung	37/3.477 (1,1)	43/3.515 (1,2)	0,87 [0,56; 1,35] 0,5352	0,87 [0,56; 1,35] 0,5347	0,00 [-0,01; 0,00] 0,4970	0,4502
Chirurgische und medizinische Eingriffe						
Gesamt	87/3.477 (2,5)	79/3.515 (2,2)	1,12 [0,83; 1,52] 0,4486	1,13 [0,83; 1,53] 0,4470	0,00 [0,00; 0,01] 0,4303	0,3591
Gefäßerkrankungen						
Gesamt	118/3.477 (3,4)	122/3.515 (3,5)	0,98 [0,76; 1,25] 0,8454	0,98 [0,75; 1,26] 0,8509	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9773	0,0410
a: RR berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialen Regressionsmodell. Alle Modelle wurden nach Studienzugehörigkeit stratifiziert. Heterogenitäts-p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Studienzugehörigkeit. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für folgende häufige SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im relativen Risiko in der gepoolten Population:

Behandlungsunterschied zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC:

- PT Tod: 2,1% der Patienten im Interventionsarm und 3,0% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 0,71 [0,53; 0,96]; p=0,0249)

Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 6,2% der Patienten im Interventionsarm und 4,9% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,26 [1,04; 1,54]; p=0,0186)
- PT Sepsis: 1,5% der Patienten im Interventionsarm und 0,9% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,60 [1,04; 2,47]; p=0,0329)
- PT Akute Nierenschädigung: 2,7% der Patienten im Interventionsarm und 1,9% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,43 [1,05; 1,95]; p=0,0243)

Bedeutsame Heterogenität bei nicht statistisch signifikantem Behandlungsunterschied im relativen Risiko: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, SOC Gefäßerkrankungen.

Gepoolte Analyse schwerer UE nach SOC und PT

Tabelle 4-110: 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 (gepoolte Population, Safety Analysis Set)

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert	Hetero- genität
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	36/3.477 (1,0)	53/3.515 (1,5)	0,69 [0,45; 1,05] 0,0866	0,69 [0,45; 1,06] 0,0872	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1451	0,3182
Anämie	26/3.477 (0,7)	36/3.515 (1,0)	0,73 [0,44; 1,21] 0,2258	0,73 [0,44; 1,21] 0,2264	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3145	0,4780
Herzerkrankungen						
Gesamt	171/3.477 (4,9)	171/3.515 (4,9)	1,01 [0,82; 1,24] 0,9257	1,01 [0,81; 1,25] 0,9319	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9179	0,1637
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	94/3.477 (2,7)	78/3.515 (2,2)	1,22 [0,91; 1,64] 0,1918	1,22 [0,90; 1,66] 0,1923	0,00 [0,00; 0,01] 0,2102	0,5297

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	154/3.477 (4,4)	191/3.515 (5,4)	0,81 [0,66; 1,00] 0,0503	0,80 [0,65; 1,00] 0,0501	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0561	0,9821
Tod	72/3.477 (2,1)	103/3.515 (2,9)	0,70 [0,52; 0,94] 0,0195	0,69 [0,51; 0,94] 0,0194	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,0199	0,8957
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	272/3.477 (7,8)	308/3.515 (8,8)	0,90 [0,77; 1,05] 0,1651	0,89 [0,75; 1,05] 0,1658	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1729	0,9059
COVID-19	28/3.477 (0,8)	38/3.515 (1,1)	0,74 [0,45; 1,20] 0,2190	0,74 [0,45; 1,20] 0,2188	0,00 [-0,01; 0,00] 0,2070	0,1912
Pneumonie	75/3.477 (2,2)	86/3.515 (2,4)	0,89 [0,66; 1,21] 0,4592	0,89 [0,65; 1,22] 0,4653	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6089	0,2202
Sepsis	38/3.477 (1,1)	22/3.515 (0,6)	1,77 [1,05; 2,99] 0,0322	1,78 [1,05; 3,02] 0,0317	0,01 [0,00; 0,01] 0,0154	0,3969
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	96/3.477 (2,8)	108/3.515 (3,1)	0,91 [0,69; 1,19] 0,4770	0,90 [0,68; 1,19] 0,4727	0,00 [-0,01; 0,00] 0,3867	0,4039
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	74/3.477 (2,1)	66/3.515 (1,9)	1,15 [0,83; 1,60] 0,4022	1,15 [0,82; 1,62] 0,4046	0,00 [0,00; 0,01] 0,5022	0,8177
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamt	46/3.477 (1,3)	43/3.515 (1,2)	1,09 [0,72; 1,64] 0,6942	1,09 [0,72; 1,65] 0,6959	0,00 [0,00; 0,01] 0,7986	0,6360
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamt	80/3.477 (2,3)	91/3.515 (2,6)	0,89 [0,66; 1,20] 0,4480	0,89 [0,66; 1,21] 0,4501	0,00 [-0,01; 0,01] 0,5852	0,2019
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	62/3.477 (1,8)	80/3.515 (2,3)	0,79 [0,57; 1,09] 0,1498	0,78 [0,56; 1,09] 0,1497	0,00 [-0,01; 0,00] 0,1510	0,9795

Endpunkt	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	Hetero- genität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt	124/3.477 (3,6)	95/3.515 (2,7)	1,34 [1,03; 1,74] 0,0309	1,36 [1,04; 1,79] 0,0262	0,01 [0,00; 0,02] 0,0022	0,0040
Akute Nieren- schädigung	66/3.477 (1,9)	50/3.515 (1,4)	1,35 [0,94; 1,94] 0,1057	1,37 [0,94; 1,98] 0,1003	0,01 [0,00; 0,01] 0,0160	0,0224
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	116/3.477 (3,3)	116/3.515 (3,3)	1,01 [0,79; 1,30] 0,9204	1,01 [0,78; 1,32] 0,9176	0,00 [-0,01; 0,01] 0,8580	0,4695
Gefäßerkrankungen						
Gesamt	74/3.477 (2,1)	67/3.515 (1,9)	1,12 [0,81; 1,56] 0,4930	1,12 [0,80; 1,57] 0,4923	0,00 [0,00; 0,01] 0,4682	0,6936
a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell. Alle Modelle wurden nach Studienzugehörigkeit stratifiziert. Heterogenitäts-p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Studienzugehörigkeit. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Für folgende häufige schwere UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im relativen Risiko in der gepoolten Population:

Behandlungsunterschied zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC:

- PT Tod: 2,1% der Patienten im Interventionsarm und 2,9% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,94]; p=0,0195)

Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC:

- PT Sepsis: 1,1% der Patienten im Interventionsarm und 0,6% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,77 [1,05; 2,99]; p=0,0322)
- SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: 3,6% der Patienten im Interventionsarm und 2,7% der Patienten im Kontrollarm mit Ereignis (RR [95%-KI]: 1,34 [1,03; 1,74]; p=0,0309). Bedeutsame Heterogenität liegt vor (p=0,0040).

Bedeutsame Heterogenität bei nicht statistisch signifikantem Behandlungsunterschied im relativen Risiko: PT Akute Nierenschädigung.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.1.10.3 Fazit zu unerwünschten Ereignissen

Im vorliegenden Abschnitt werden die in der gepoolten Analyse der Studien FINEARTS-HF und der relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD beobachteten Behandlungsunterschiede zwischen Finerenon + SoC und Placebo + SoC in den UE, sowohl auf Ebene der Gesamtraten, als auch für spezifische SOC und PT diskutiert. Bei vorliegender Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten wird weiter auf die Ergebnisse der Studie FINEARTS-HF eingegangen.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Für die Gesamtraten jeglicher UE, SUE, schwerer UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führen zeigen sich in der gepoolten Analyse der Studie FINEARTS-HF und der relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in keiner der Gesamtraten. Es lag jeweils keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10.1).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene jeglicher UE, schwerer UE sowie SUE nach SOC und PT wurden in der gepoolten Analyse im Vergleich zu Placebo + SoC sowohl Ereignisse, die unter der Behandlung mit Finerenon + SoC seltener als auch solche, die häufiger auftreten, identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2). Unterschiede zwischen Finerenon + SoC und Placebo + SoC auf Ebene der SOC und PT lassen sich durch den Wirkmechanismus von Finerenon oder durch andere Erklärungsansätze begründen.

Die Wirkweise von Finerenon als selektiver nsMRA beruht auf der Bindung an den MR, wodurch eine Überaktivierung des Rezeptors verhindert und die Expression von proinflammatorischen und profibrotischen Mediatoren inhibiert wird. Neben seiner Bedeutung in der Regulierung inflammatorischer und fibrotischer Prozesse ist der MR entscheidend an der Regulierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts im Körper sowie der Regulierung des Blutdrucks beteiligt. Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon hinsichtlich UE mit den *PT Tod*, *Eisenmangelanämie*, *Hypokaliämie*, *Epistaxis*, *Hypertonie*, und *Blutdruck erhöht* stehen daher in Zusammenhang mit dem medizinischen Nutzen, den Finerenon aufgrund seines Wirkmechanismus bietet. Der statistisch signifikante Unterschied im *PT Tod* zugunsten von Finerenon ist konsistent mit dem numerischen Vorteil zugunsten von Finerenon in der Gesamtmortalität.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Finerenon in den PT Hypertonie und Blutdruck erhöht und zuungunsten von Finerenon im PT Hypotonie. Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon in den PT Hypertonie und Blutdruck erhöht lassen sich durch die blutdrucksenkende Wirkung von Finerenon erklären. In

der Studie FINEARTS-HF sank der SBP im ersten Monat nach Therapiebeginn stärker im Vergleich zu Placebo + SoC (mittlere Verringerung im Vergleich zu Baseline um 2,7 mmHg im Interventionsarm vs. um 0,2 mmHg im Kontrollarm) und blieb danach stabil (siehe Anhang 4-H). Bei Teilnehmern der Studie FINEARTS-HF mit SBP-Ausgangswerten, die im Bereich von 130- < 160 mmHg liegen, ist der blutdrucksenkende Effekt noch stärker ausgeprägt. Bei diesen Patienten zeigt sich eine mittlere Verringerung um 7,0 mmHg im Interventionsarm vs. eine mittlere Verringerung um 4,3 mmHg im Kontrollarm (Bayer AG, 2024b). Ähnliche Effekte werden auch für den DBP beobachtet. Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon in den PT Hypertonie und Blutdruck erhöht unterstreichen zudem die Wirksamkeit von Finerenon in Bezug auf die Verzögerung der kardiovaskulären Krankheitsprogression und die Verbesserung der kardiovaskulär bedingten Symptomatik. Bei dem unter der Behandlung mit Finerenon im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant häufiger auftretenden UE aus dem PT Hypotonie handelt es sich um eine bekannte Nebenwirkung. Auch dieser Effekt beruht auf dem Wirkmechanismus von Finerenon. In der Fachinformation und im Risk Management Plan (RMP) sind entsprechende Maßnahmen zum Management dieser Nebenwirkung festgelegt (Bayer AG, 2025; Bayer AG, 2026a).

Bei den unter der Behandlung mit Finerenon + SoC häufiger aufgetretenen jeglichen UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit den *PT Hyperkaliämie* (bzw. *Kalium im Blut erhöht* aus der SOC Untersuchungen) und *PT Hyponatriämie* handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen, denen mit den in der Fachinformation und im RMP festgelegten Maßnahmen begegnet werden kann (Bayer AG, 2025; Bayer AG, 2026a). Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon + SoC im *PT Hypokaliämie* und zuungunsten von Finerenon + SoC im *PT Hyperkaliämie* sind im Wirkmechanismus von Finerenon begründet, da die Blockade des MR die Wirkung von Aldosteron inhibiert und somit zu erhöhten Kaliumwerten führt (Vardeny et al., 2025).

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo + SoC zeigen sich in Bezug auf UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und hinsichtlich UE mit dem *PT Akute Nierenschädigung*. Für den *PT Akute Nierenschädigung* zeigen sich in der Studie FINEARTS-HF und in den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD gegengerichtete Effekte.

Bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ handelt es sich um eine Population, die eher zur Hypovolämie neigt und auf hämodynamische Schwankungen vergleichsweise empfindlich reagiert. Aufgrund akuter HF-Symptomatik, typischer HF-Medikation sowie hoher Diuretikadosen ist bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ häufig ein Rückgang der glomerulären Filtration zu beobachten, der aber nur selten mit einer echten Schädigung der Nierenfunktion verbunden ist. Bei zusätzlicher Gabe von diuretisch wirksamen Arzneimitteln treten in dieser Population häufig hämodynamische Effekte auf (Mullens et al., 2022).

In Übereinstimmung mit der blutdrucksenkenden Wirkung von Finerenon kommt es nach Behandlungsbeginn zu einem anfänglichen, hämodynamisch begründeten Rückgang der eGFR. So werden innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn mit Finerenon eine anfängliche Reduktion der eGFR um durchschnittlich 2-3 mL/min/1,73 m² und eine leichte

Erhöhung des Serumkreatinins von durchschnittlich $<0,1$ mg/dL beobachtet, ohne dass eine strukturelle Veränderung der Nieren vorliegt. Diese Veränderungen schreiten nicht weiter fort, sondern stabilisieren sich unter der Behandlung mit Finerenon mit der Zeit. Nach Beendigung der Therapie normalisieren sich die Parameter (Rebound-Effekt), wie die Ergebnisse der Phase-II-Studien ARTS, ARTS-HF und ARTS-DN und Post-hoc-Analysen der Studien FINEARTS-HF, FIGARO-DKD und FIDELIO-DKD belegen (Pitt et al., 2013; Bakris et al., 2015; Pitt et al., 2015; Gouloze et al., 2022; Ruilope et al., 2023; Mc Causland et al., 2025b). In der Studie CONFIDENCE war die anfängliche eGFR-Abnahme innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Medikation reversibel (Agarwal et al., 2025). Ein ähnlicher Rebound-Effekt wurde auch bei Teilnehmern beobachtet, die die Finerenon-Behandlung in Phase-III-Studien vorzeitig abbrechen. Somit ist nicht von einer funktionellen Beeinträchtigung der Nieren auszugehen. Dies bestätigt auch der eGFR Slope ab Monat 3 bis zum Studienende in verschiedenen großen klinischen Studien mit Finerenon: Dieser ist bei Patienten unter Finerenon stabiler als bei Patienten unter Placebo, sowohl in der Studie FINEARTS-HF als auch in der gepoolten Analyse FIDELITY der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD (Bakris et al., 2023; Mc Causland et al., 2025b; Mc Causland et al., 2026). Zudem reduziert Finerenon signifikant und anhaltend die UACR um ca. 30% im Vergleich zu Placebo, was sich langfristig nephroprotektiv auswirkt (Bakris et al., 2020; Ruilope et al., 2023; Bayer AG, 2024b; Mc Causland et al., 2025b). Die Stabilisierung und Reversibilität der anfänglichen Veränderungen der eGFR sowie die Reduktion der UACR belegen, dass die beobachteten Effekte auf die eGFR hämodynamischer Natur sind und nicht mit strukturellen Veränderungen oder einer langfristigen Schädigung der Nieren in Zusammenhang stehen.

Darüber hinaus können auch bei der Behandlung einer dekompenzierten HF bestimmte therapeutische Maßnahmen Kreatininveränderungen durch hämodynamische Mechanismen verursachen, ohne dass es zu einer irreversiblen Schädigung der Nieren kommt. Dies ist besonders relevant während der Einleitung von RAAS-Inhibitoren bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gleichzeitiger Anwendung anderer Therapien, z. B. hohen Dosen von Schleifendiuretika, bei RAAS-modulierenden Therapien, bei Therapie mit einem ARNI oder mit SGLT2-Inhibitoren (McDonagh et al., 2021). Bei den akuten Effekten im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln handelt es sich um eine erwartbare physiologische Reaktion auf diese Wirkstoffe, die teilweise durch einen niedrigeren systemischen Blutdruck und teilweise durch eine Verringerung des intraglomerulären Drucks verursacht wird, was zu einem patientenindividuellen Rückgang der glomerulären Filtrationsrate führt (Mullens et al., 2020). Die genannten Arzneimittel weisen bei Patienten mit HF somit hämodynamische Effekte auf, die nicht als strukturell nierenschädigend zu werten sind.

Patienten mit HFpEF und HFmrEF reagieren sensibel hinsichtlich hämodynamischer Treiber, Mustern neurohormoneller Aktivierung und struktureller kardialer Veränderungen. Hämodynamischer Stress spielt bei diesem Patientenkollektiv eine wesentliche Rolle. Volumenverteilung, insbesondere Hypovolämie, und gestörte Relaxation des Herzens dominieren das klinische Bild, oft bei erhaltener Nierenperfusion bis in späte Stadien. Die Patienten reagieren entsprechend sensibel auf jegliche hämodynamische Schwankungen, die sich in vorübergehenden Veränderungen der eGFR widerspiegeln können.

UE bezüglich einer Verschlechterung der Nierenfunktion sind unter Finerenon nur sehr selten mit klinischen Konsequenzen wie einem permanenten Therapieabbruch verbunden (siehe Anhang 4-H). Therapieabbrüche aufgrund jeglicher PT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege traten in der gepoolten Analyse des vorliegenden Nutzendossiers bei 0,83% der Patienten im Interventionsarm und 0,51% der Patienten im Kontrollarm auf. Therapieabbrüche aufgrund des *PT Akute Nierenschädigung* wurden sowohl in der gepoolten Analyse als auch in der Studie FINEARTS-HF in beiden Behandlungsarmen lediglich bei jeweils rund 0,1% der Patienten berichtet. Darüber hinaus zeigt sich sowohl in der gepoolten Analyse als auch in der Studie FINEARTS-HF kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Beginns einer Dialyse oder Nierentransplantation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Diese Ereignisse, die mit einem Nierenversagen im Endstadium gleichzusetzen sind, treten insgesamt sehr selten auf.

Als akutes Nierenversagen oder akute Nierenschädigung wird eine Form der Niereninsuffizienz bezeichnet, die sich durch eine schnelle Abnahme der Nierenfunktion, meist laborparametrisch belegt, bei prinzipieller Reversibilität der Nierenschädigung auszeichnet. Bei diesem hämodynamisch instabilen Patientenkollektiv können aufgrund des bekannten, im Wirkmechanismus begründeten, hämodynamischen Effekts von Finerenon in Kombination mit verschiedenen Begleitfaktoren (wie beispielsweise Infektionen oder akute Verschlechterung der HF) vorübergehende Effekte auf die Filtrationsleistung der Niere auftreten, die während der Durchführung von klinischen Studien als UE mit dem *PT Akute Nierenschädigung* erfasst werden. In der Studie FINEARTS-HF klangen die meisten Ereignisse unter fortgesetzter Finerenon-Behandlung entweder ab oder besserten sich und waren somit reversibel. Ein Großteil der Fälle wurde rein laborparametrisch erfasst.

Insgesamt sind schwere klinisch relevante Nierenereignisse bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ im Zusammenhang mit Finerenon selten.

In Bezug auf die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo. Es ist zu vermuten, dass der beobachtete Unterschied unter anderem auf bestehende Komorbiditäten oder Begleitmedikationen zurückzuführen ist, die teilweise ein deutlich erhöhtes Potenzial für Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts aufweisen und beim vorliegenden multimorbiden Patientenkollektiv mit gastrointestinalen Beschwerden in Zusammenhang stehen können (Wienbeck et al., 1996; Rutledge et al., 2006; Leite et al., 2021; Chen et al., 2023; Palmu et al., 2023).

In Bezug auf schwere UE und SUE im *PT Sepsis* zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo (schwere UE: 1,1% vs. 0,6%; SUE: 1,5% vs. 0,9%). Hinsichtlich des Risikos für das Auftreten jeglicher UE im *PT Sepsis* zeigt sich in der gepoolten Analyse allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (1,6% vs. 1,1%). Im präspezifizierten Auswertungszeitraum der UE in der Studie FINEARTS-HF, der von Behandlungsbeginn bis zu drei Tage nach Therapieabbruch reichte, hatten 25 Patienten (0,8%) im Interventionsarm und 17 Patienten (0,6%) im Kontrollarm ein

Ereignis im *PT Sepsis*. Somit liegt die Häufigkeit des Auftretens innerhalb des präspezifizierten Auswertungszeitraums unter der Schwelle der Darstellung für das vorliegende Nutzendossier (10 Patienten und 1% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm). Sämtliche Ereignisse im *PT Sepsis* in der Studie FINEARTS-HF, die im präspezifizierten Auswertungszeitraum im Interventionsarm auftraten, wurden als nicht behandlungsbedingt eingestuft (Bayer AG, 2024b). Zur umfassenden Bewertung eines möglichen Behandlungsunterschieds hinsichtlich des Auftretens von Sepsis-Ereignissen wurden Ereignisse in der SMQ Sepsis (gemäß MedDRA Version 27.0) für alle Populationen jeweils über den gesamten Studienzeitraum untersucht (siehe Anhang 4-H). Im Gegensatz zur reinen Betrachtung des *PT Sepsis*, der Sepsis-Ereignisse nicht vollumfänglich beschreibt, werden anhand der SMQ Sepsis weitere relevante PT berücksichtigt (z. B. Urosepsis, septischer Schock, abdominelle Sepsis, Staphylokokken-Sepsis), die im *PT Sepsis* unberücksichtigt bleiben. Hinsichtlich der SMQ Sepsis (jegliche UE, SUE, schwere UE) zeigen sich weder in der gepoolten Analyse noch für die jeweiligen Einzelstudien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der gepoolten Analyse wurden bei 3,3% der Patienten im Interventionsarm und bei 3,2% der Patienten im Kontrollarm Ereignisse in der SMQ Sepsis berichtet; in der Studie FINEARTS-HF betrug der Anteil an Patienten mit jeglichen UE in der SMQ Sepsis 3,2% im Interventionsarm und 3,1% im Kontrollarm. Somit ist nicht davon auszugehen, dass eine Behandlung mit Finerenon mit einem erhöhten Risiko für Sepsis-Ereignisse einhergeht.

Fazit

Bezüglich der UE wurden auf Ebene der SOC und PT sowohl Ereignisse, die unter der Behandlung mit Finerenon seltener auftreten, als auch solche, die häufiger auftreten, identifiziert. Eine genauere Betrachtung der Ereignisse aus den verschiedenen SOC und PT, welche im Zusammenhang mit Finerenon dokumentiert wurden, zeigt, dass in den meisten Fällen entweder Begleitumstände vorliegen, die diese Ereignisse auslösen bzw. deren Auftreten begünstigen, oder dass eine andere klinische Rationale besteht. Auf Ebene der Gesamtraten weist Finerenon ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Placebo auf.

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 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- 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 den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

Tabelle 4-111: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	NYHA- Klasse zu Baseline	LVEF zu Baseline
Gesamtmortalität					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	NYHA- Klasse zu Baseline	LVEF zu Baseline
Kardiovaskulär bedingter Tod					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis					
FINEARTS-HF	●	●	●	●	●
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
HF-bedingte Hospitalisierung					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	●	●	●	●	●
Dringende HF-bedingte Visite					
FINEARTS-HF	●	●	●	●	●
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Myokardinfarkt					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Schlaganfall					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Kombinierter Nierenendpunkt					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF ^a	○	○	○	○	○
Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	NYHA- Klasse zu Baseline	LVEF zu Baseline
Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73m²					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Gesamthospitalisierung					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
Neu aufgetretener Diabetes mellitus (ergänzend dargestellter Endpunkt)					
FINEARTS-HF	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
PGI-S, PGI-C					
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
KCCQ					
FINEARTS-HF	●	●	●	●	●
UE					
Gepoolte Population	○	○	○	n.d.	n.d.
FINEARTS-HF	○	○	○	○	○
a: Subgruppenanalysen waren für den kombinierten Nierenendpunkt mit bestätigter eGFR-Abnahme um ≥50% präspezifiziert. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-112 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.

Tabelle 4-112: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolte Population

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region
Mortalität			
Gesamtmortalität	0,1871	0,5010	0,4308
Kardiovaskulär bedingter Tod	0,8513	0,7138	0,6393

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region
Morbidität			
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung	0,1417	0,9579	0,4353
Post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	0,2094	0,7128	0,0530
HF-bedingte Hospitalisierung	0,0475	0,4469	0,4026
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	0,2416	0,7249	0,1939
Myokardinfarkt	0,0492	0,3540	0,8166
Schlaganfall	0,1734	0,1259	0,4089
Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern	0,9818	0,3107	0,4701
Kombinierter Nierenendpunkt	0,8259	0,0195	0,3632
Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$	0,7303	0,1104	0,5154
Anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	0,9976	0,2233	0,5687
Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation	0,7245	0,0326	0,7368
Gesamthospitalisierung	0,0942	0,5512	0,4061
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung	0,0566	0,5835	0,2996
EQ-5D VAS			
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,5619	0,0803	0,9968
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,2671	0,2409	0,7635
Gesamtraten UE			
Jegliche UE	0,4833	0,6847	0,7327
SUE	0,0170	0,3471	0,5326
Schwere UE	0,9714	0,7523	0,8063
UE, die zum Therapieabbruch führen	0,8330	0,7608	0,6990
Sicherheit: Jegliche UE nach SOC und PT			
PT Eisenmangelanämie	0,1347	0,8718	0,7086
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3314	0,3981	0,1535
PT Obstipation	0,7963	0,2126	0,0697
PT Diarrhö	0,8626	0,6181	0,7189
PT Gastrointestinalblutung	0,5738	0,6975	0,0997
PT Tod	0,4832	0,9727	0,6842
PT Gastroenteritis	0,1615	0,2529	0,4679
PT Kalium im Blut erhöht	0,1712	0,9534	0,2414
PT Blutdruck erhöht	0,0939	0,5165	0,8429
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0,9577	0,5958	0,1734
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,9091	0,9819	0,2316

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region
PT Dehydratation	0,5667	0,6458	0,8414
PT Hyperkaliämie	0,0341	0,4081	0,5189
PT Hypokaliämie	0,9014	0,0571	0,4052
PT Hyponatriämie	0,6916	0,4825	0,0069
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,0506	0,3183	0,1312
PT Akute Nierenschädigung	0,5273	0,8517	0,4798
PT Nierenversagen	0,2483	0,6466	0,2077
PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0,5911	0,7760	0,5301
PT Gutartige Prostatahyperplasie	0,8696	NB	0,4695
PT Epistaxis	0,7250	0,5794	0,4377
PT Respiratorische Insuffizienz	0,1098	0,1599	0,2740
PT Hypertonie	0,4150	0,0358	0,4801
PT Hypotonie	0,2745	0,8178	0,5060
PT Osteoarthritis der Wirbelsäule	0,4436	0,4527	0,1737
Sicherheit: SUE nach SOC und PT			
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3503	0,9061	0,9399
PT Tod	0,4832	0,9727	0,6842
PT Sepsis	0,4932	0,3597	0,2953
PT Akute Nierenschädigung	0,0810	0,8736	0,3690
Sicherheit: Schwere UE nach SOC und PT			
PT Tod	0,4203	0,8432	0,6922
PT Sepsis	0,8073	0,3338	0,0714
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,1112	0,2645	0,2194
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FINEARTS-HF

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	NYHA-Klasse zu Baseline	LVEF zu Baseline
Mortalität					
Gesamtmortalität	0,6161	0,8230	0,4849	0,4793	0,6784
Kardiovaskulär bedingter Tod	0,9654	0,5994	0,7268	0,8620	0,6622

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	NYHA-Klasse zu Baseline	LVEF zu Baseline
Morbidität					
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis	0,2820	0,5741	0,4534	0,6698	0,6414
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung	0,2947	0,5367	0,4665	0,8713	0,6676
Post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	0,1372	0,4752	0,1078	0,9873	0,6342
HF-bedingte Hospitalisierung	0,1429	0,9602	0,5560	0,6932	0,6141
Dringende HF-bedingte Visite	0,3000	0,2806	0,3227	0,7842	0,7554
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	0,1915	0,5731	0,2614	0,9119	0,8676
Myokardinfarkt	0,0685	0,2759	0,7265	0,4734	0,5521
Schlaganfall	0,2162	0,0709	0,0922	0,1914	0,5794
Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern	0,6432	0,9025	0,4838	0,6055	0,9956
Kombinierter Nierenendpunkt	0,6973	0,0632	0,6498	0,9179	0,0276
Anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$	0,7867	0,0864	0,7865	0,8018	0,0555
Anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$	0,3007	0,1392	NB	0,5178	0,0097
Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation	NB	0,9894	NB	NB	NB
Gesamthospitalisierung	0,0107	0,1953	0,5975	0,3432	0,8869
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung	0,0038	0,1907	0,5145	0,4025	0,7627
EQ-5D VAS					
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	0,8726	0,1365	0,9485	0,4320	0,4692
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,9302	0,3059	0,9053	0,3414	0,9257

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	NYHA-Klasse zu Baseline	LVEF zu Baseline
PGI-S					
Verschlechterung um mindestens eine Stufe	0,3240	0,9341	NB	0,5468	0,7735
Verbesserung um mindestens eine Stufe	0,9009	0,4830	NB	0,5957	0,2748
PGI-C					
Verschlechterung um mindestens eine Stufe	0,0551	0,6675	NB	0,7381	0,3441
Verbesserung um mindestens eine Stufe	0,9819	0,9858	NB	0,8245	0,9259
KCCQ – TSS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	0,6456	0,6709	0,4783	0,5348	0,7004
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	0,6298	0,5872	0,5504	0,1629	0,7273
KCCQ – CSS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	0,8537	0,8116	0,4975	0,4095	0,9273
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	0,5839	0,1537	0,3016	0,7255	0,1350
KCCQ – OSS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	0,2392	0,6355	0,4543	0,2595	0,3125
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	0,2200	0,3038	0,1289	0,4674	0,6825
KCCQ – PLS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	0,2208	0,9514	0,1120	0,6193	0,8339
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	0,5885	0,8471	0,3955	0,5699	0,1855
KCCQ – SLS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	0,2178	0,0807	0,2890	0,2237	0,6372
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	0,1086	0,0072	0,9129	0,9148	0,0834
KCCQ – QLS					
Verschlechterung um ≥ 20 Punkte	0,0378	0,8905	0,6453	0,1775	0,9880
Verbesserung um ≥ 20 Punkte	0,1794	0,1539	0,2722	0,8256	0,6286

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	NYHA-Klasse zu Baseline	LVEF zu Baseline
Sicherheit: Gesamtraten UE					
Jegliche UE	0,4436	0,5796	0,5298	0,7302	0,5056
SUE	0,0013	0,1246	0,8914	0,5070	0,9199
Schwere UE	0,6466	0,7931	0,8840	0,6280	0,5109
UE, die zum Therapieabbruch führen	0,9587	0,5549	0,9947	0,3578	0,3608
Sicherheit: Jegliche UE nach SOC und PT					
PT Eisenmangelanämie	0,1607	0,8851	0,8033	0,3448	0,3726
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3090	0,4018	0,2312	0,3010	0,3115
PT Obstipation	0,5236	0,1759	0,1743	0,5768	0,3351
PT Diarrhö	0,7438	0,4039	0,6402	0,0561	0,0369
PT Tod	0,4066	0,8808	0,7472	0,9913	0,4454
PT Gastroenteritis	0,0689	0,0821	0,3728	0,1875	0,9328
PT Sepsis	0,7379	0,5275	0,5171	0,4287	0,7847
PT Kalium im Blut erhöht	0,0939	0,9246	0,3582	0,0213	0,7581
PT Blutdruck erhöht	0,0731	0,8188	0,9995	0,3747	0,5903
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	0,9824	0,8097	0,1848	0,2879	0,2855
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,8120	0,9670	0,4801	0,1002	0,1038
PT Dehydratation	0,8640	0,9349	0,7698	0,8916	0,3387
PT Hyperkaliämie	0,0350	0,9590	0,8107	0,5237	0,2513
PT Hypokaliämie	0,8618	0,0558	0,5281	0,2083	0,1545
PT Hyponatriämie	0,5236	0,6221	0,0058	0,8395	0,9964
PT Myalgie	0,8231	0,2067	0,4293	0,1467	0,9677
PT Synkope	0,5097	0,6834	0,3116	0,5964	0,9214
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,4875	0,4392	0,1485	0,9471	0,6753
PT Akute Nierenschädigung	0,7831	0,2230	0,8779	0,7535	0,1290
PT Nierenzyste	0,7916	0,9310	0,3091	0,2220	0,0789
PT Nierenversagen	0,5375	0,4813	0,3040	0,7754	0,8801
PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0,7670	0,8508	0,6051	0,7048	0,0018

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	NYHA-Klasse zu Baseline	LVEF zu Baseline
PT Epistaxis	0,6162	0,5828	0,2303	0,8615	0,5420
PT Hypertonie	0,7368	0,2908	0,7384	0,2669	0,9411
PT Hypotonie	0,5334	0,5588	0,3448	0,0275	0,7043
Sicherheit: SUE nach SOC und PT					
PT Tod	0,4066	0,8808	0,7472	0,9913	0,4454
PT Sepsis	0,6778	0,4251	0,5268	0,3972	0,8866
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,6811	0,1103	0,9522	0,8299	0,8290
PT Akute Nierenschädigung	0,3485	0,4590	0,6615	0,7229	0,0353
Sicherheit: Schwere UE nach SOC und PT					
PT Tod	0,3492	0,6935	0,7593	0,8023	0,4664
PT Sepsis	0,2906	0,2452	0,1231	0,9115	0,9388
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,1457	0,5308	0,4552	0,7039	0,3582
PT Akute Nierenschädigung	0,0238	0,9271	0,9051	0,9385	0,2912
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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

In der Gesamtschau aller untersuchten Subgruppen konnte über die Endpunkte hinweg keine Häufung von signifikanten Interaktionen für bestimmte Subgruppenmerkmale identifiziert werden. Die beobachteten Interaktionen werden als nicht-fazitrelevant eingestuft und bleiben bei der Bewertung des Zusatznutzens unberücksichtigt.

Da die gepoolte Population die primär nutzenbewertungsrelevante Population darstellt, werden Subgruppenanalysen hauptsächlich für diese Population in diesem Abschnitt dargestellt. Subgruppenanalysen für die Studie FINEARTS-HF allein werden ergänzend in Anhang 4-H präsentiert. Sofern ein Endpunkt nur für die Studie FINEARTS-HF analysiert wurde oder eine statistisch signifikante Interaktion in einer Subgruppe, die für die gepoolte Population nicht darstellbar war, vorliegt, werden Subgruppenanalysen in der Studie FINEARTS-HF in diesem Abschnitt präsentiert.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Kardiovaskulär bedingter Tod

Für den Endpunkt kardiovaskulär bedingter Tod zeigten sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Kardiovaskulär bedingte Morbidität

Tabelle 4-114: Ergebnisse für HF-bedingte Hospitalisierung (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Alter - Interaktions-p-Wert^c: 0,0475					
≤Median im FAS	207/1.830 (11,3)	NE [NE; NE]	279/1.835 (15,2)	NE [NE; NE]	0,73 [0,61; 0,88] 0,0007

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
>Median im FAS	295/1.658 (17,8)	NE [NE; NE]	318/1.685 (18,9)	NE [52,83; NE]	0,93 [0,79; 1,09] 0,3742

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Studie und Subgruppe als Kovariablen, p-Wert aus Log-Rank-Test
c: Interaktions-p-Wert aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Studie, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

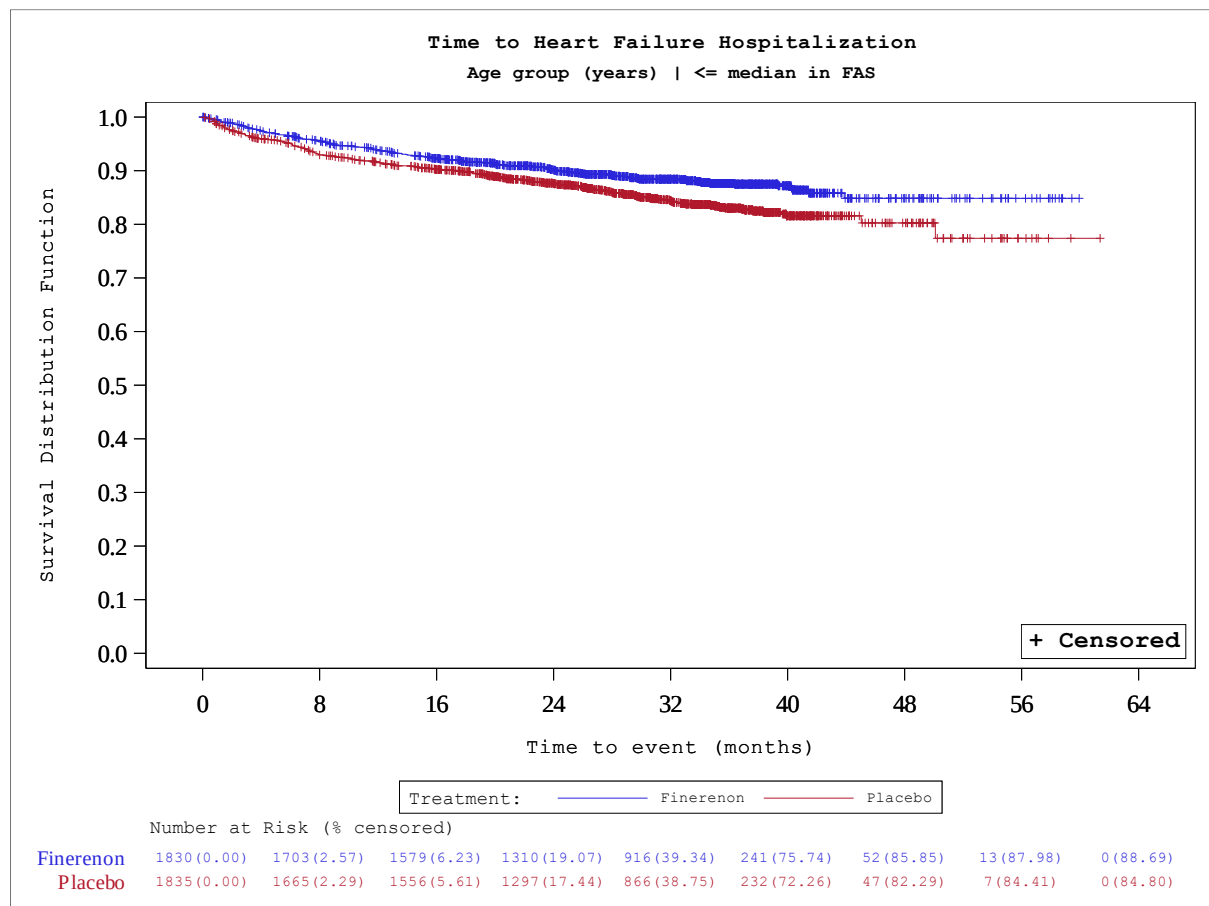


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung (Subgruppe Alter ≤Median im FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

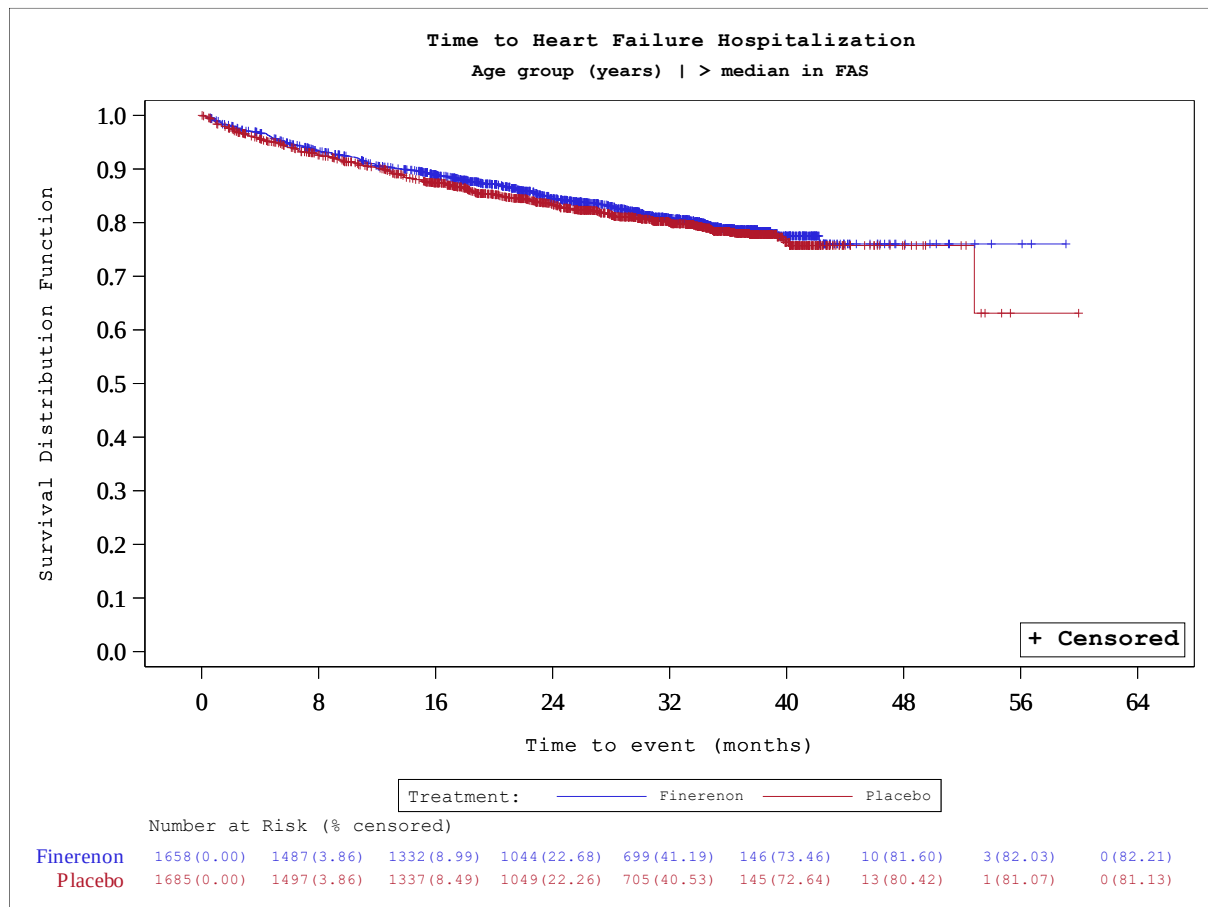


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven für HF-bedingte Hospitalisierung (Subgruppe Alter >Median im FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

Für den Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach der Altersgruppe ($p=0,0475$) in der gepoolten Population vor. In beiden Altersgruppen war der Anteil der Patienten mit Ereignis im Interventionsarm niedriger als im Kontrollarm; der Behandlungseffekt ist gleichgerichtet. In der Subgruppe der Patienten mit Alter bis zum Median im FAS besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Finerenon + SoC.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Myokardinfarkt (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Alter - Interaktions-p-Wert^c: 0,0492					
≤Median im FAS	58/1.830 (3,2)	NE [NE; NE]	68/1.835 (3,7)	NE [NE; NE]	0,85 [0,60; 1,21] 0,3789
>Median im FAS	62/1.658 (3,7)	NE [NE; NE]	43/1.685 (2,6)	NE [NE; NE]	1,44 [0,97; 2,12] 0,0673
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Studie und Subgruppe als Kovariablen, p-Wert aus Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Studie, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

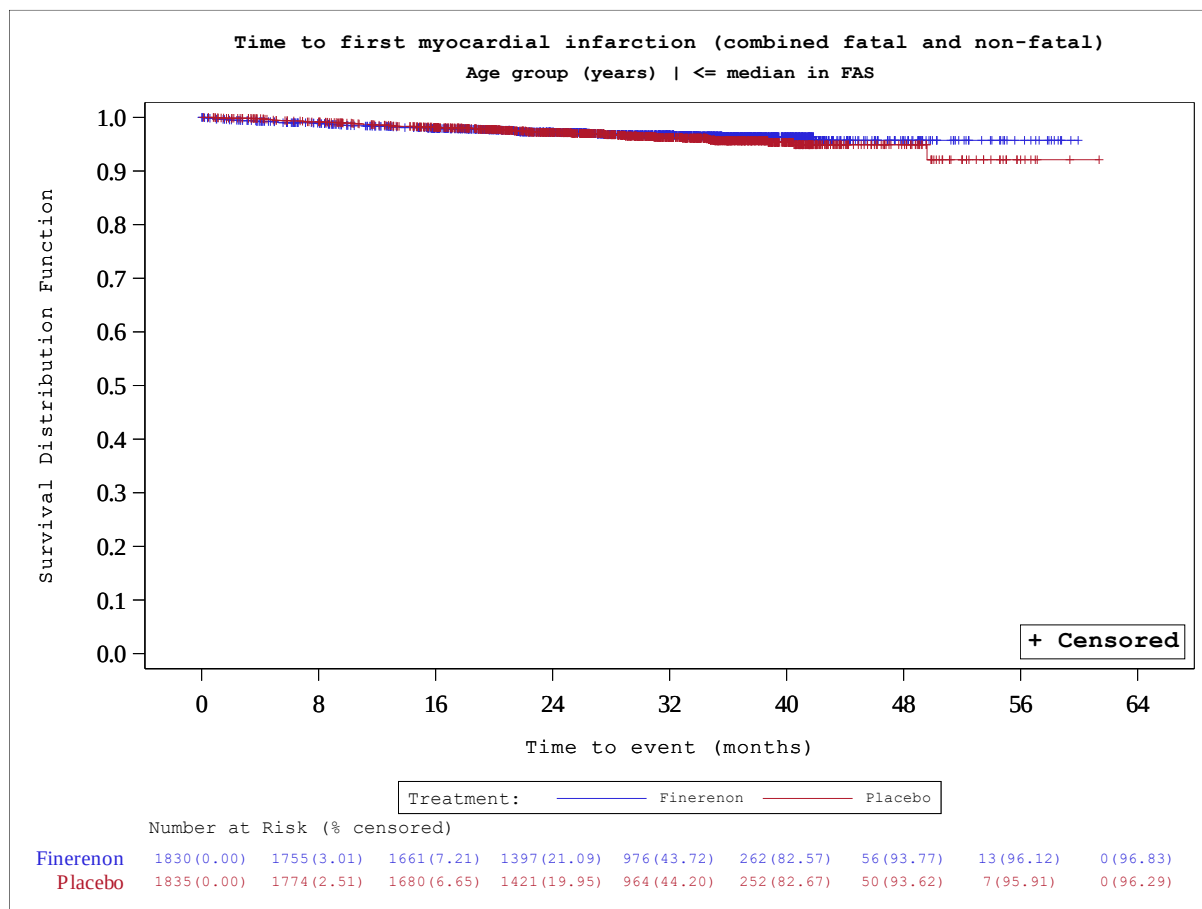


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt (Subgruppe Alter $\leq$ Median im FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

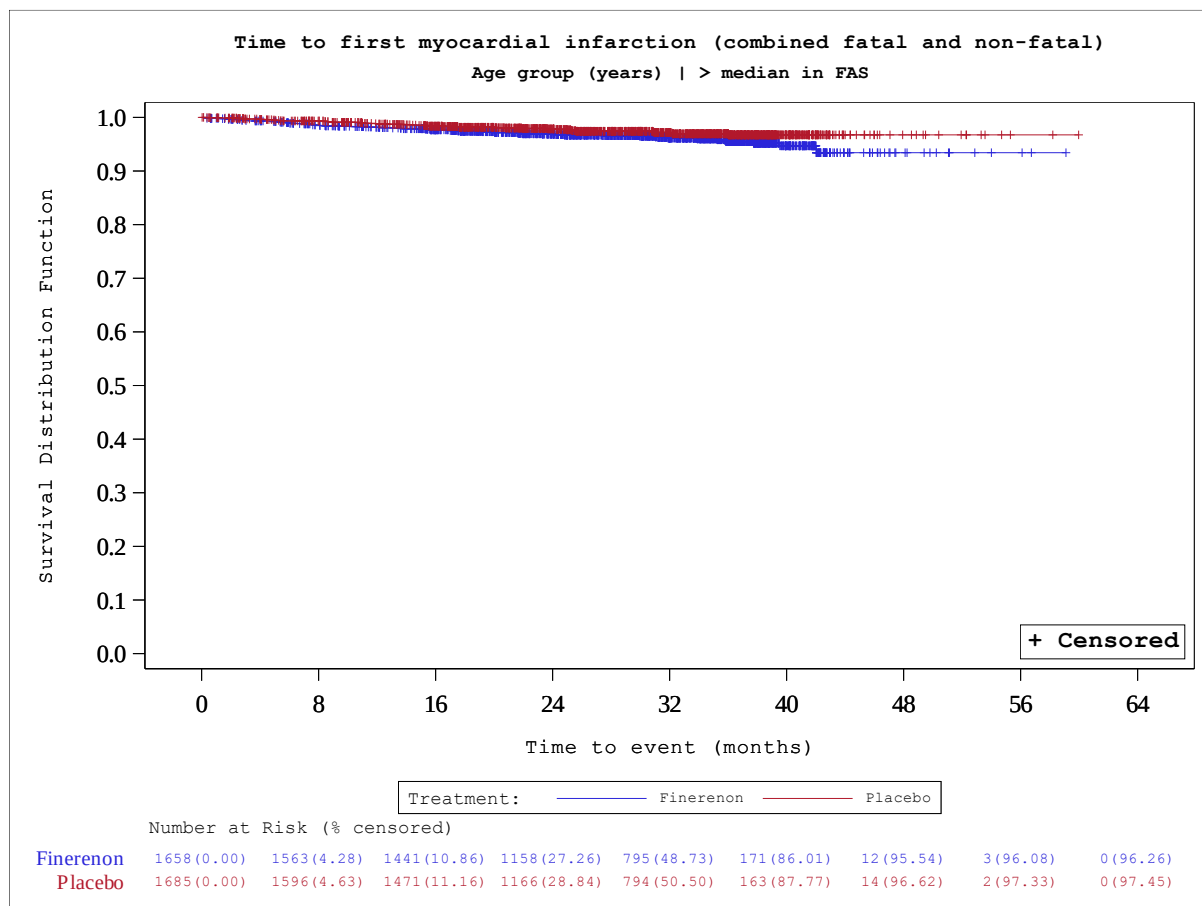


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt (Subgruppe Alter >Median im FAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

Für den Endpunkt Myokardinfarkt liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach der Altersgruppe ($p=0,0492$) in der gepoolten Population vor. In beiden Altersgruppen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Renal bedingte Morbidität

Tabelle 4-116: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Geschlecht - Interaktions-p-Wert^c: 0,0195					
männlich	48/1.950 (2,5)	NE [NE; NE]	36/1.949 (1,8)	NE [56,83; NE]	1,45 [0,94; 2,23] 0,0925

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
weiblich	19/1.538 (1,2)	NE [NE; NE]	32/1.571 (2,0)	57,83 [57,83; NE]	0,63 [0,35; 1,11] 0,1032

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Studie und Subgruppe als Kovariablen, p-Wert aus Log-Rank-Test
c: Interaktions-p-Wert aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Studie, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für den kombinierten Nierenendpunkt liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach dem Geschlecht ($p=0,0195$) in der gepoolten Population vor. In beiden Subgruppen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

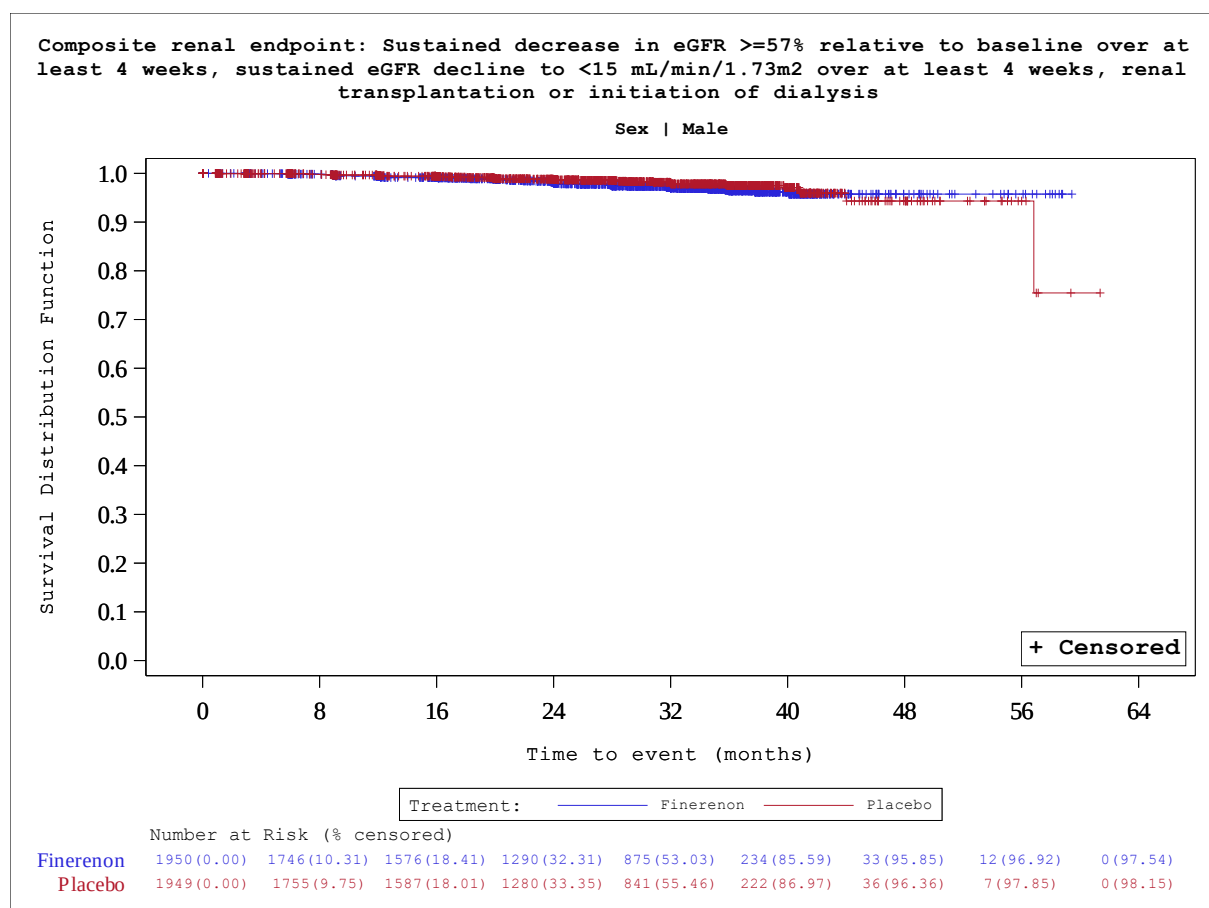


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe männliche Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

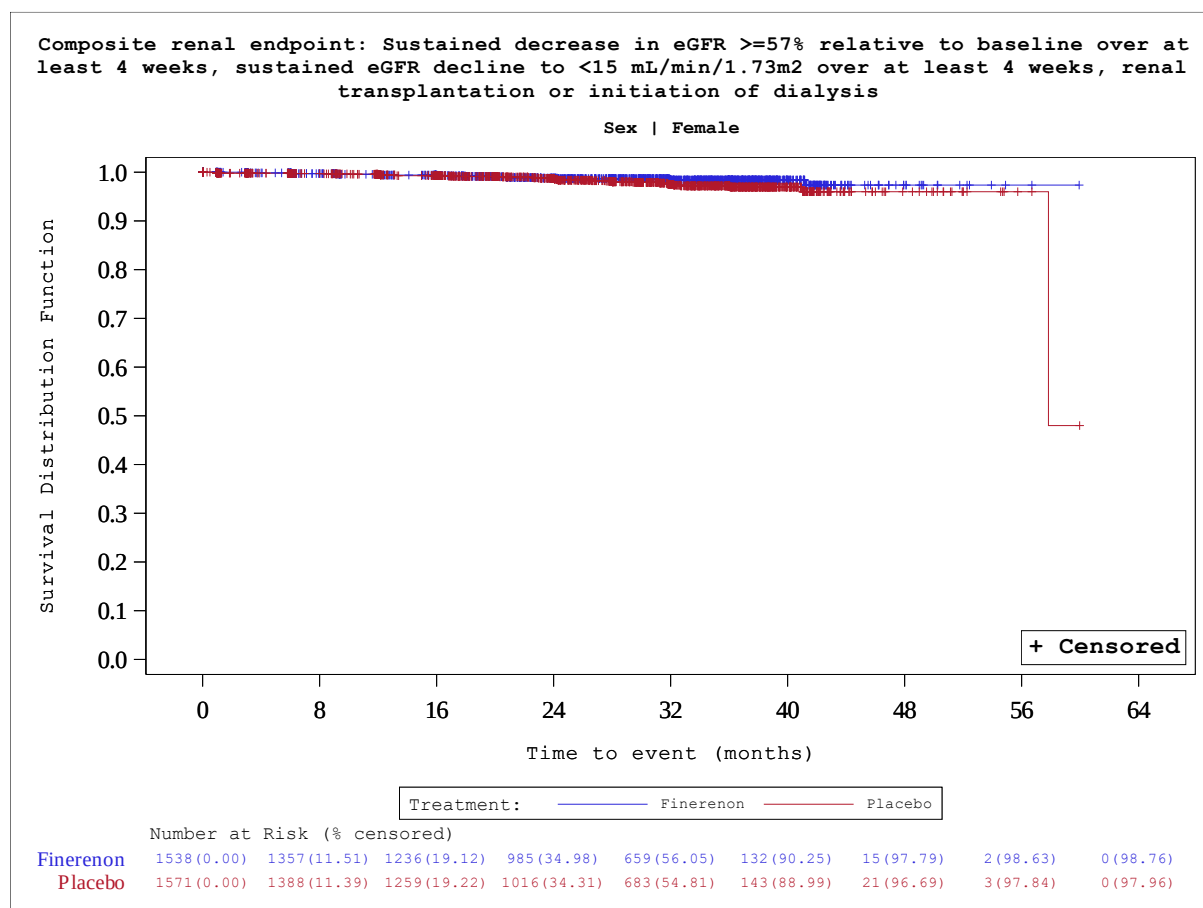


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe weibliche Patientinnen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

Tabelle 4-117: Ergebnisse für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
LVEF zu Baseline - Interaktions-p-Wert^c: 0,0276					
$\geq 40\%$ - $<50\%$	18/1.093 (1,6)	NE [NE; NE]	7/1.079 (0,6)	NE [NE; NE]	2,49 [1,04; 5,97] 0,0337
$\geq 50\%$ - $<60\%$	19/1.329 (1,4)	NE [NE; NE]	13/1.345 (1,0)	NE [NE; NE]	1,48 [0,73; 2,99] 0,2761
$\geq 60\%$	4/575 (0,7)	NE [NE; NE]	11/572 (1,9)	NE [NE; NE]	0,34 [0,11; 1,08] 0,0561

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert

a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariablen, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
c: Interaktions-p-Wert aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

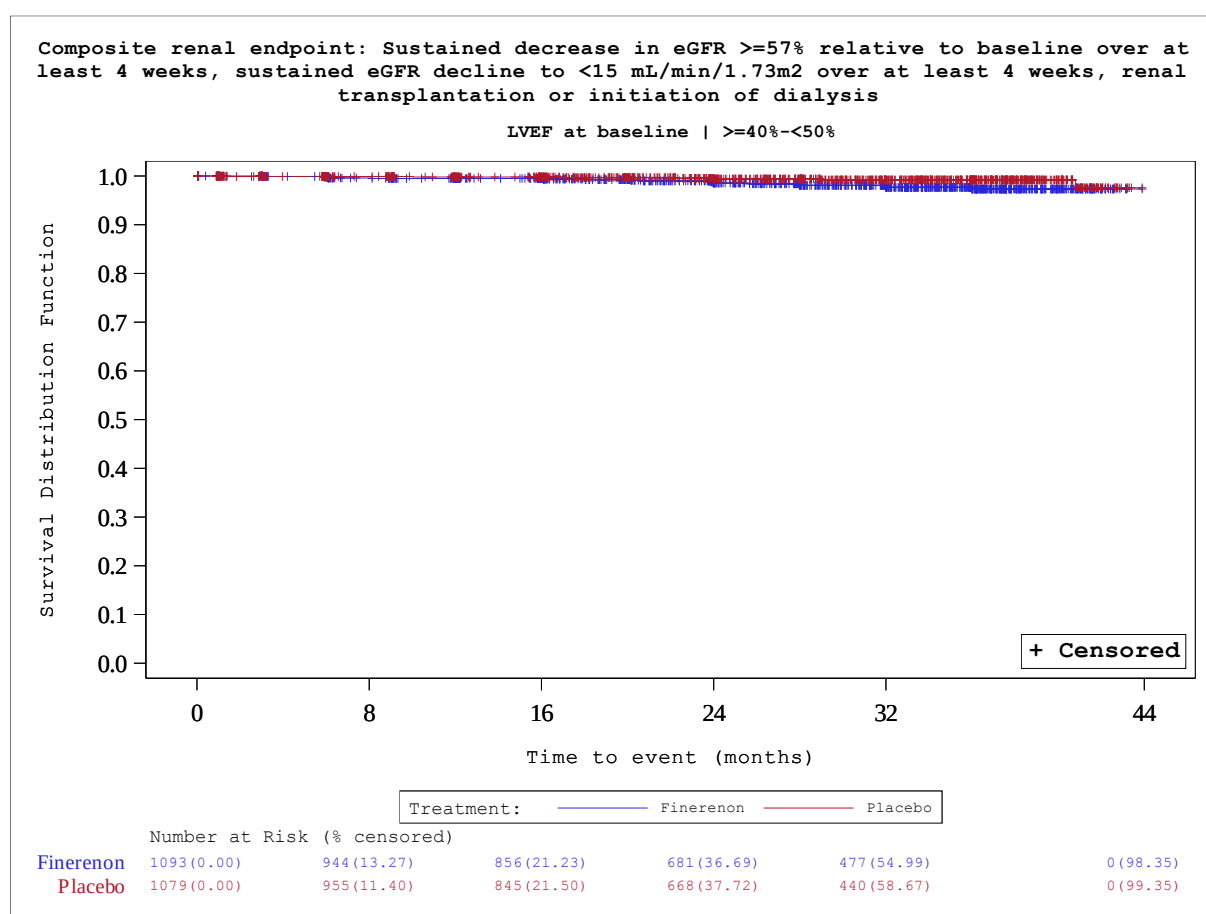


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe LVEF zu Baseline $\geq 40\%$ - $<50\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

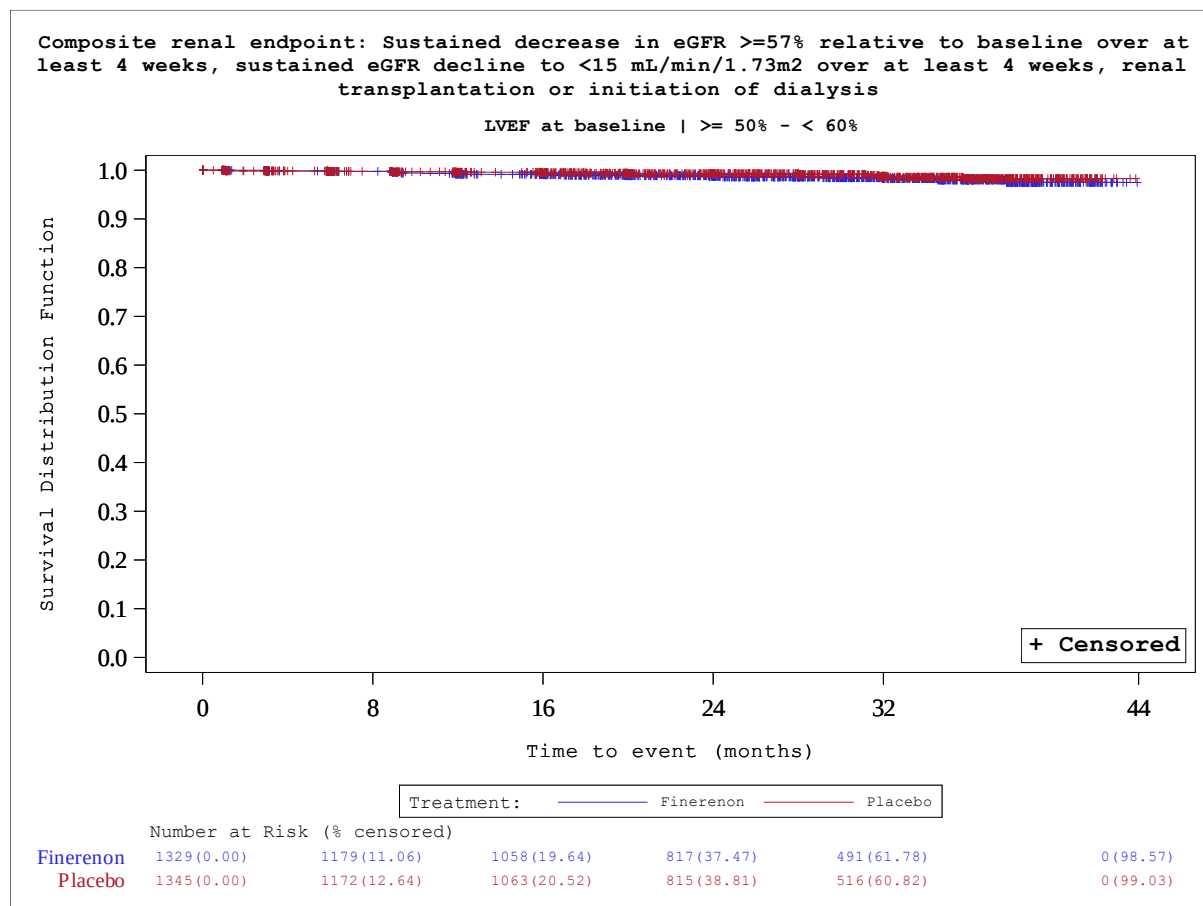


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe LVEF zu Baseline $\geq 50\%$ - $<60\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

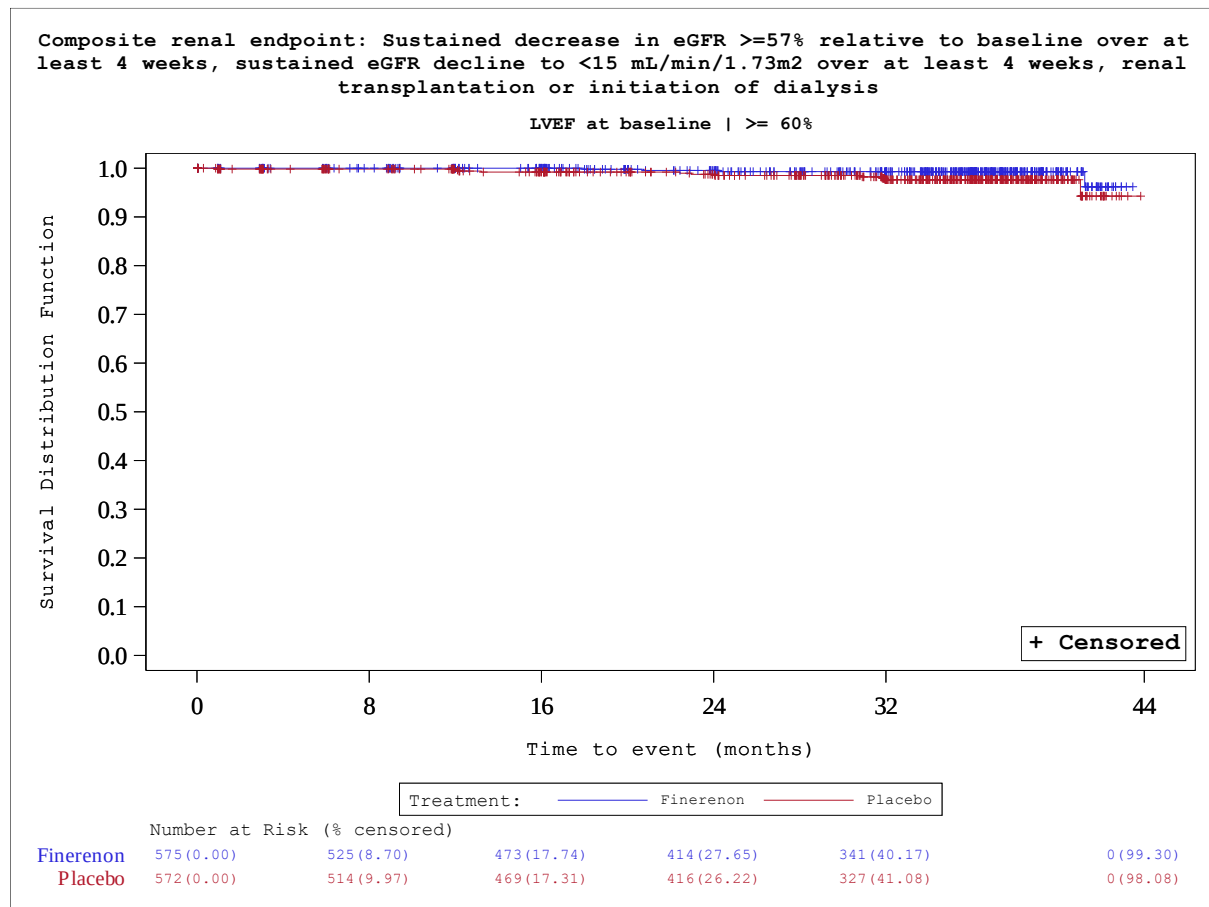


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurven für kombinierter Nierenendpunkt (Subgruppe LVEF zu Baseline $\geq 60\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

Für den kombinierten Nierenendpunkt liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach der LVEF zu Baseline ($p=0,0276$) für die Studie FINEARTS-HF vor. In der Subgruppe der Patienten mit LVEF zu Baseline $\geq 40\%$ - $<50\%$ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC, in den anderen Subgruppen ist der Behandlungseffekt jeweils nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
LVEF zu Baseline - Interaktions-p-Wert^c: 0,0097					
$\geq 40\%$ - $<50\%$	10/1.093 (0,9)	NE [NE; NE]	1/1.079 (0,1)	NE [NE; NE]	9,73 [1,24; 75,97] 0,0076
$\geq 50\%$ - $<60\%$	14/1.329 (1,1)	NE [NE; NE]	4/1.345 (0,3)	NE [NE; NE]	3,56 [1,17; 10,81] 0,0168
$\geq 60\%$	1/575 (0,2)	NE [NE; NE]	7/572 (1,2)	NE [NE; NE]	0,14 [0,02; 1,15] 0,0332
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariablen, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

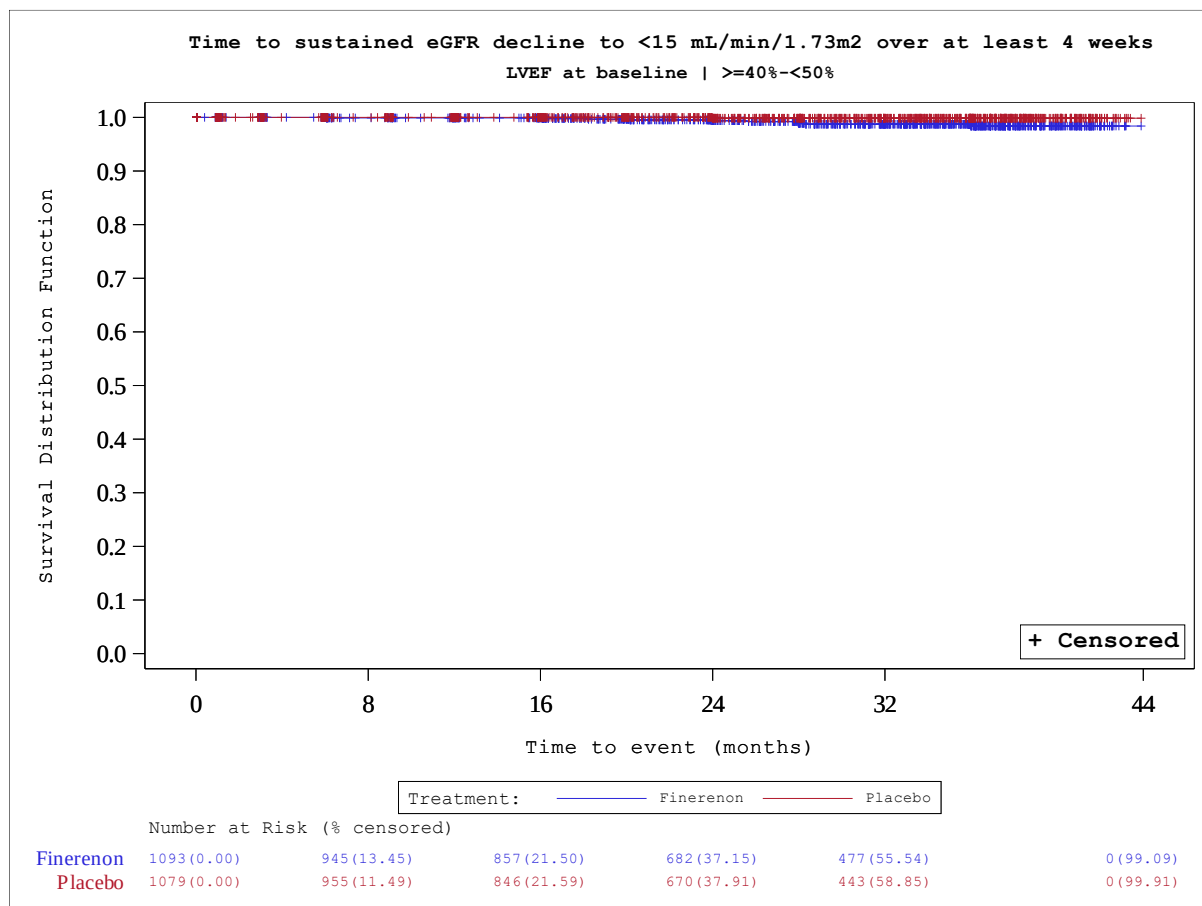


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² (Subgruppe LVEF zu Baseline ≥40%<50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

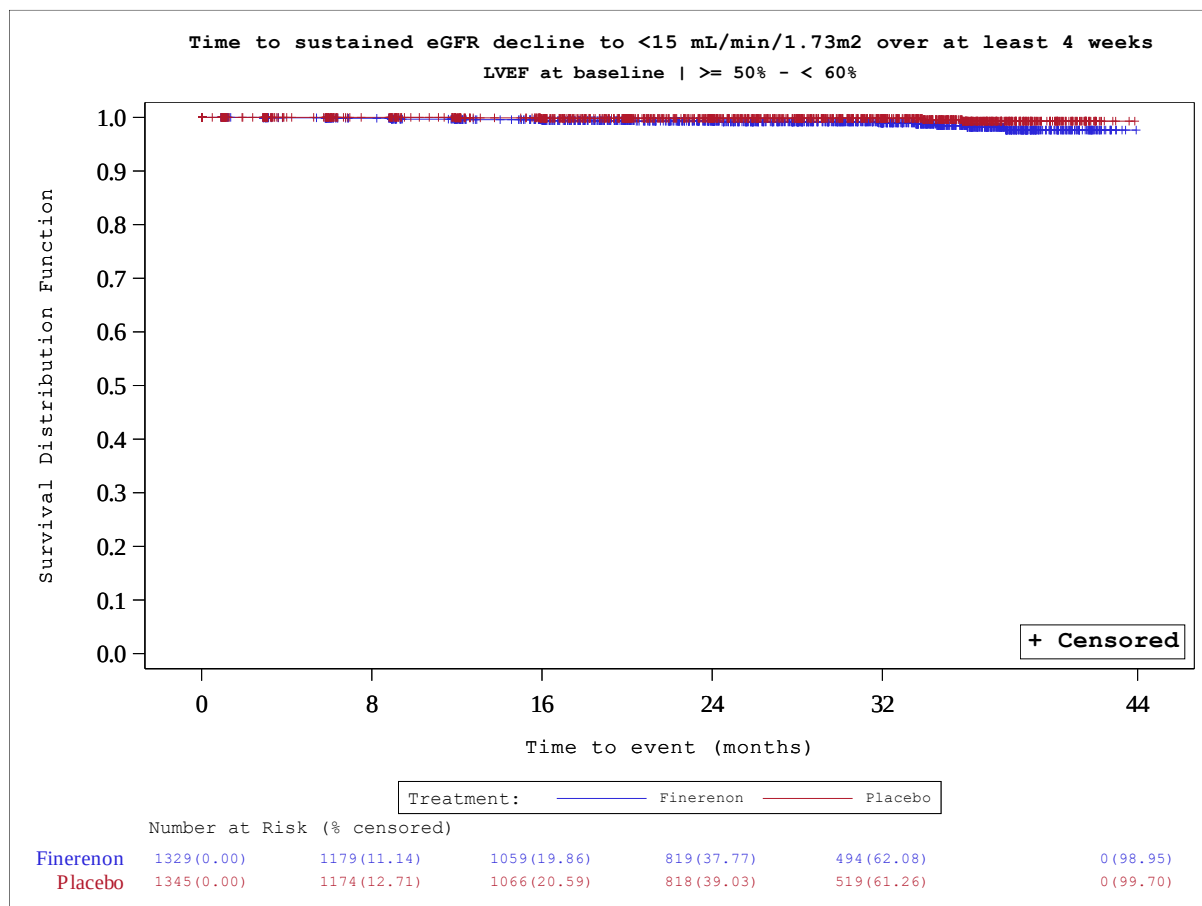


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² (Subgruppe LVEF zu Baseline ≥50%-<60%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

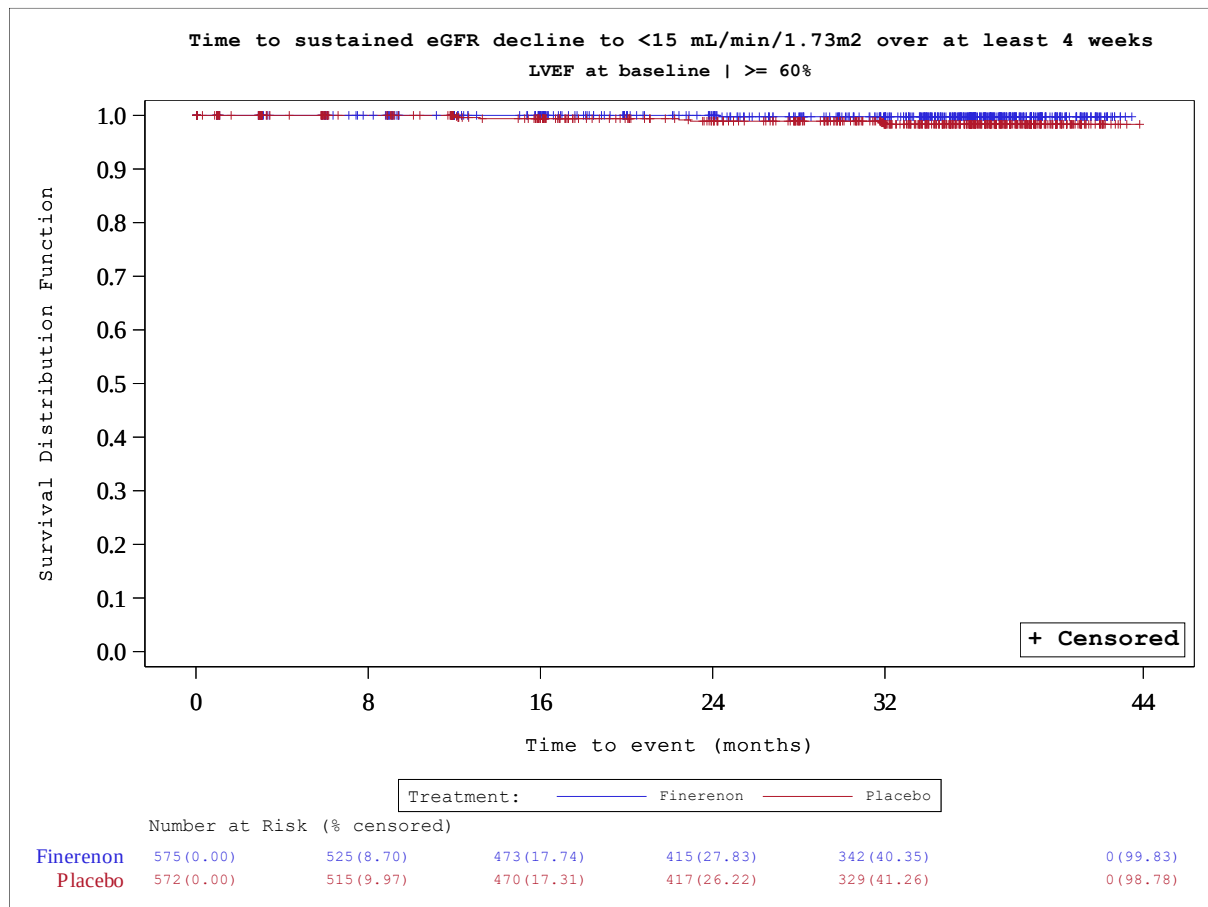


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurven für anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² (Subgruppe LVEF zu Baseline ≥60%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie FINEARTS-HF)

Für die anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach der LVEF zu Baseline ($p=0,0097$) für die Studie FINEARTS-HF vor. In der Subgruppe der Patienten mit LVEF zu Baseline ≥40%–<50% und der Subgruppe der Patienten mit LVEF zwischen 50% und 60% zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Finerenon + SoC. In der Subgruppe der Patienten mit LVEF zu Baseline ≥60% zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt basierend auf dem KI.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation
(Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu
bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC		Placebo + SoC		Intervention vs. Kontrolle ^b
	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	n/N (%)	Mediane Zeit (Monate) ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
Geschlecht - Interaktions-p-Wert^c: 0,0326					
männlich	18/1.950 (0,9)	NE [NE; NE]	13/1.949 (0,7)	NE [56,83; NE]	1,48 [0,72; 3,02] 0,2837
weiblich	2/1.538 (0,1)	NE [NE; NE]	9/1.571 (0,6)	NE [NE; NE]	0,25 [0,05; 1,15] 0,0546
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode b: HR und zugehöriges 95%-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Studie und Subgruppe als Kovariablen, p-Wert aus Log-Rank-Test c: Interaktions-p-Wert aus Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Studie, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

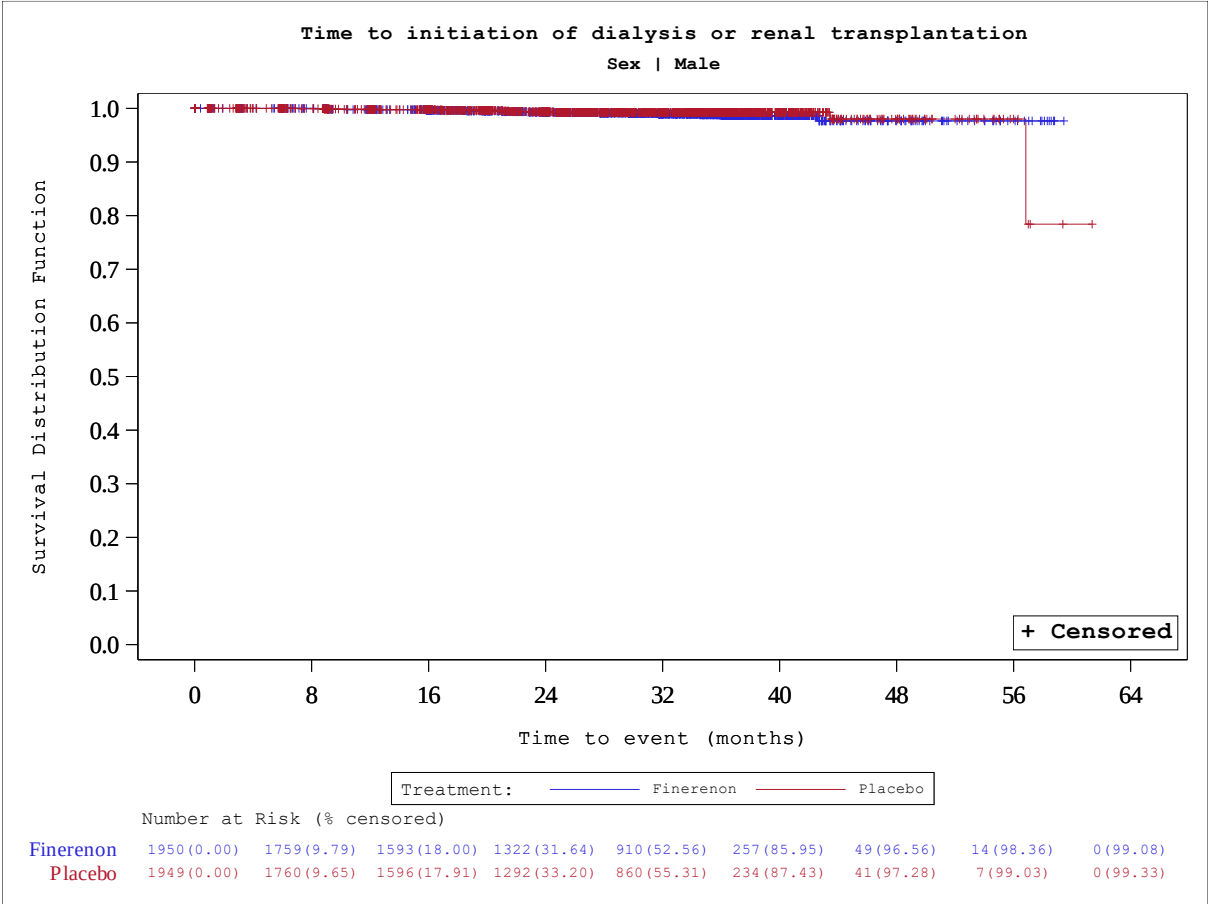


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (Subgruppe männliche Patienten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

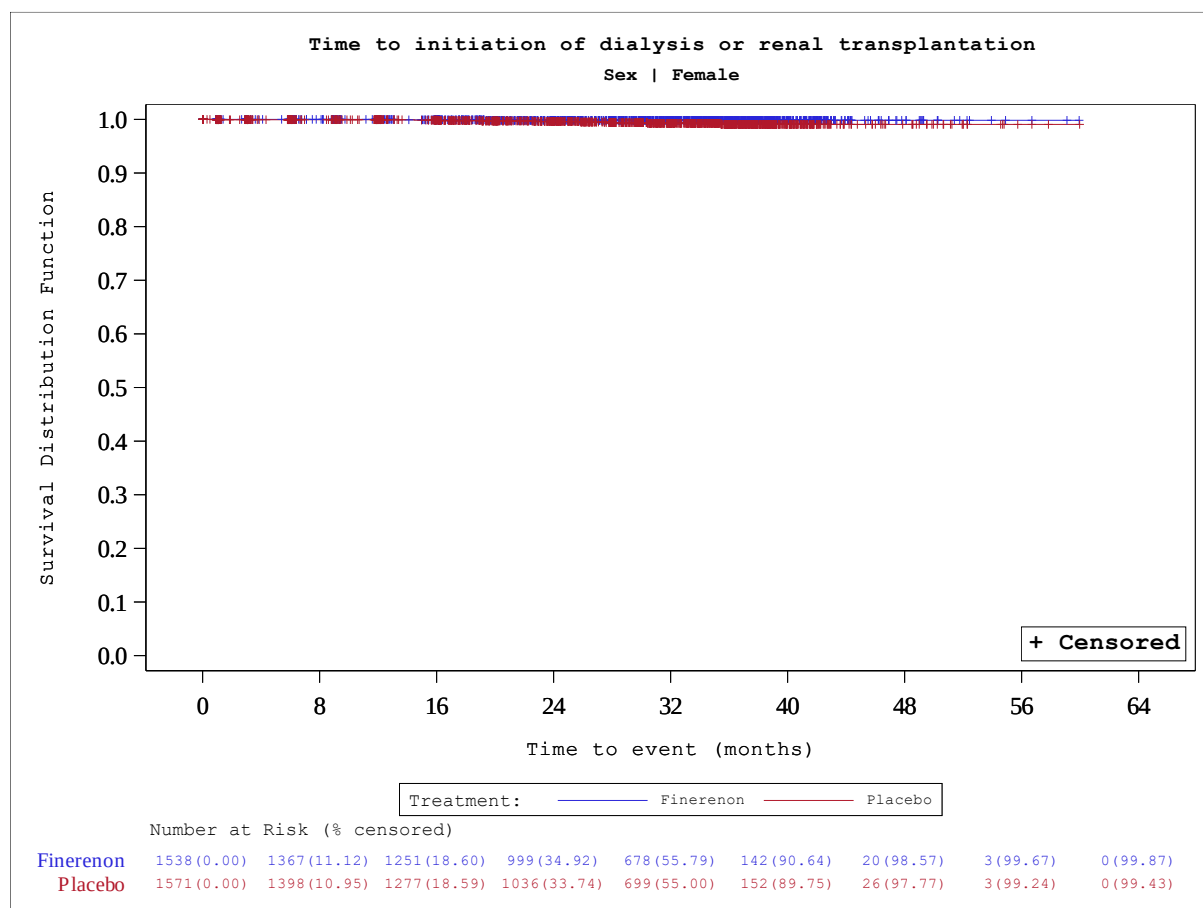


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurven für Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (Subgruppe weibliche Patientinnen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population)

Für den Endpunkt Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach dem Geschlecht ($p=0,0326$) in der gepoolten Population vor. In beiden Subgruppen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Gesamthospitalisierung

Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung sowie den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung zeigte sich in der Studie FINEARTS-HF jeweils eine potenzielle Effektmodifikation für das Merkmal Alter (siehe Anhang 4-H); in der gepoolten Population, die die primär fazitrelevante Population darstellt, ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigten sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

PGI-S, PGI-C

Für die Endpunkte PGI-S und PGI-C zeigten sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

KCCQ

Tabelle 4-120: Ergebnisse für KCCQ (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
KCCQ – SLS Verbesserung um ≥ 20 Punkte					
Geschlecht - Interaktions-p-Wert^b: 0,0072					
männlich	712/1.468 (48,5)	617/1.455 (42,4)	1,14 [1,06; 1,24] 0,0010	1,28 [1,11; 1,48] 0,0009	0,06 [0,02; 0,10] 0,0009
weiblich	482/1.156 (41,7)	505/1.169 (43,2)	0,97 [0,88; 1,06] 0,4634	0,94 [0,80; 1,11] 0,4633	-0,02 [-0,06; 0,03] 0,4632
KCCQ – QLS Verschlechterung um ≥ 20 Punkte					
Alter - Interaktions-p-Wert^b: 0,0378					
$\leq$ Median im FAS	184/1.511 (12,2)	219/1.492 (14,7)	0,83 [0,69; 1,00] 0,0448	0,81 [0,65; 0,99] 0,0447	-0,03 [-0,05; 0,00] 0,0444
>Median im FAS	247/1.335 (18,5)	231/1.342 (17,2)	1,07 [0,91; 1,26] 0,3842	1,09 [0,90; 1,33] 0,3841	0,01 [-0,02; 0,04] 0,3840
a: RR berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialen Regressionsmodell. Als Kovariaten wurden Behandlung, Baseline-Wert und die Subgruppe in die Modelle aufgenommen. b: Interaktions-p-Wert aus Cochran's Q-Statistik Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für die Verbesserung des KCCQ – SLS liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach dem Geschlecht ($p=0,0072$) in der Studie FINEARTS-HF vor. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Finerenon + SoC. Bei weiblichen Patientinnen ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Für die Verschlechterung des KCCQ – QLS liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach dem Alter ($p=0,0378$) in der Studie FINEARTS-HF vor. In der Subgruppe der Patienten mit Alter bis zum Median im FAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied

zugunsten der Behandlung mit Finerenon + SoC. In der anderen Subgruppe ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

UE

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Gesamtraten UE (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SUE					
Alter - Interaktions-p-Wert^b: 0,0170					
≤Median im FAS	697/1.825 (38,2)	763/1.831 (41,7)	0,92 [0,85; 0,99] 0,0342	0,87 [0,76; 0,99] 0,0368	-0,03 [-0,07; 0,00] 0,0378
>Median im FAS	866/1.652 (52,4)	848/1.684 (50,4)	1,04 [0,97; 1,11] 0,2362	1,09 [0,95; 1,24] 0,2341	0,02 [-0,01; 0,05] 0,2342
a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell, jeweils stratifiziert nach Studienangehörigkeit, wobei die Subgruppe als zusätzliche Kovariate aufgenommen wurde. b: Interaktions-p-Wert aus Cochran's Q-Statistik Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für die Gesamtrate der SUE liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach dem Alter ($p=0,0170$) in der gepoolten Population vor. In der Subgruppe der Patienten mit Alter bis zum Median im FAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Finerenon + SoC. In der anderen Subgruppe ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Population, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Hyperkaliämie					
Alter - Interaktions-p-Wert^b: 0,0341					
≤Median im FAS	188/1.825 (10,3)	71/1.831 (3,9)	2,73 [2,10; 3,56] <0,0001	3,01 [2,26; 3,99] <0,0001	0,06 [0,05; 0,08] <0,0001
>Median im FAS	163/1.652 (9,9)	90/1.684 (5,3)	1,85 [1,44; 2,37] <0,0001	1,94 [1,49; 2,53] <0,0001	0,05 [0,03; 0,06] <0,0001
PT Hyponatriämie					
Region - Interaktions-p-Wert^b: 0,0069					
Westeuropa, Ozeanien und andere	21/688 (3,1)	5/716 (0,7)	4,40 [1,67; 11,61] 0,0027	4,52 [1,69; 12,06] 0,0026	0,03 [0,01; 0,04] 0,0005
Osteuropa	10/1.577 (0,6)	12/1.567 (0,8)	0,83 [0,36; 1,92] 0,6653	0,83 [0,36; 1,93] 0,6664	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9409
Asien	14/554 (2,5)	13/551 (2,4)	1,07 [0,51; 2,26] 0,8529	1,08 [0,50; 2,32] 0,8473	0,00 [-0,01; 0,02] 0,6724
Nordamerika	26/317 (8,2)	5/317 (1,6)	5,22 [2,03; 13,45] 0,0006	5,60 [2,12; 14,80] 0,0005	0,07 [0,03; 0,10] <0,0001
Lateinamerika	7/341 (2,1)	7/364 (1,9)	1,08 [0,38; 3,07] 0,8886	1,08 [0,37; 3,16] 0,8864	0,00 [-0,04; 0,05] 0,9404
PT Hypertonie					
Geschlecht - Interaktions-p-Wert^b: 0,0358					
männlich	95/1.945 (4,9)	113/1.947 (5,8)	0,86 [0,66; 1,12] 0,2606	0,85 [0,64; 1,12] 0,2468	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1463
weiblich	74/1.532 (4,8)	133/1.568 (8,5)	0,57 [0,43; 0,75] <0,0001	0,55 [0,41; 0,74] <0,0001	-0,03 [-0,05; -0,02] 0,0001
a: RR berechnet mittels log-binomialen Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialen Regressionsmodell mit jeweils zusätzlich der Subgruppe als weitere Kovariate. Alle Modelle wurden nach Studienzugehörigkeit stratifiziert. b: Interaktions-p-Wert aus Cochran's Q-Statistik Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für den PT Hyperkaliämie liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach dem Alter ($p=0,0341$) in der gepoolten Population vor. In beiden Subgruppen sind die Effekte gleichgerichtet. Für den PT Hyponatriämie liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach der Region ($p=0,0069$) in der gepoolten Population vor. In den Subgruppen Westeuropa, Ozeanien und andere, sowie Nordamerika zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten des Interventionsarms. In den anderen Subgruppen ist der Effekt nicht statistisch signifikant. Für den PT Hypertonie liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach dem Geschlecht ($p=0,0358$) in der gepoolten Population vor. Bei den weiblichen Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Finerenon + SoC.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Diarrhö					
LVEF zu Baseline - Interaktions-p-Wert^b: 0,0369					
≥40%<50%	53/1.092 (4,9)	41/1.078 (3,8)	1,28 [0,86; 1,90] 0,2309	1,29 [0,85; 1,96] 0,2307	0,01 [-0,01; 0,03] 0,2291
≥50%<60%	107/1.323 (8,1)	69/1.342 (5,1)	1,57 [1,17; 2,11] 0,0024	1,62 [1,19; 2,22] 0,0024	0,03 [0,01; 0,05] 0,0022
≥60%	29/572 (5,1)	38/571 (6,7)	0,76 [0,48; 1,22] 0,2558	0,75 [0,46; 1,23] 0,2554	-0,02 [-0,04; 0,01] 0,2538
PT Kalium im Blut erhöht					
NYHA-Klasse zu Baseline - Interaktions-p-Wert^b: 0,0213					
II	26/2.074 (1,3)	7/2.061 (0,3)	3,69 [1,61; 8,48] 0,0021	3,73 [1,61; 8,60] 0,0021	0,01 [0,00; 0,01] 0,0009
III/IV	6/918 (0,7)	8/932 (0,9)	0,76 [0,27; 2,19] 0,6125	0,76 [0,26; 2,20] 0,6124	0,00 [-0,01; 0,01] 0,6110

Subgruppe	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung					
LVEF zu Baseline - Interaktions-p-Wert^b: 0,0018					
≥40%-<50%	48/1.092 (4,4)	50/1.078 (4,6)	0,95 [0,64; 1,40] 0,7856	0,95 [0,63; 1,42] 0,7856	0,00 [-0,02; 0,02] 0,7856
≥50%-<60%	111/1.323 (8,4)	48/1.342 (3,6)	2,35 [1,69; 3,26] <0,0001	2,47 [1,74; 3,49] <0,0001	0,05 [0,03; 0,07] <0,0001
≥60%	57/572 (10,0)	30/571 (5,3)	1,90 [1,24; 2,91] 0,0033	2,00 [1,26; 3,16] 0,0031	0,05 [0,02; 0,08] 0,0026
PT Hypotonie					
NYHA-Klasse zu Baseline - Interaktions-p-Wert^b: 0,0275					
II	150/2.074 (7,2)	116/2.061 (5,6)	1,28 [1,02; 1,62] 0,0361	1,31 [1,02; 1,68] 0,0360	0,02 [0,00; 0,03] 0,0354
III/IV	86/918 (9,4)	42/932 (4,5)	2,08 [1,45; 2,97] <0,0001	2,19 [1,50; 3,21] <0,0001	0,05 [0,03; 0,07] <0,0001
a: RR berechnet mittels log-binomiale Regressionmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionmodell, RD berechnet mittels linear-binomiale Regressionmodell mit jeweils zusätzlich der Subgruppe als weitere Kovariate. b: Interaktions-p-Wert aus Cochran's Q-Statistik Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für den PT Diarrhö liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach der LVEF zu Baseline ($p=0,0369$) in der Studie FINEARTS-HF vor. In der Subgruppe mit Patienten mit LVEF zwischen 50 und 60% zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Finerenon + SoC, in den anderen Subgruppen zeigte sich kein Unterschied. Eine weitere Interaktion nach der LVEF zu Baseline lag im PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor ($p=0,0018$). Bei Patienten mit LVEF $\geq 50\%$ zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Finerenon + SoC, bei Patienten mit LVEF $\geq 40\%$ -<50% zeigte sich kein Unterschied.

In den PT Kalium im Blut erhöht und dem PT Hypotonie liegt jeweils eine statistisch signifikante Interaktion nach der NYHA-Klasse zu Baseline vor ($p=0,0213$ bzw. $p=0,0275$). Im PT Kalium im Blut erhöht zeigt sich für NYHA-Klasse II ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Finerenon + SoC und kein statistisch signifikanter Unterschied in NYHA-Klasse III/IV. Im PT Hypotonie zeigte sich in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Finerenon + SoC.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FINEARTS-HF, FAS)

Subgruppe	Finerenon + SoC	Placebo + SoC	Intervention vs. Kontrolle ^a		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PT Akute Nierenschädigung					
LVEF zu Baseline - Interaktions-p-Wert^b: 0,0353					
≥40%-<50%	17/1.092 (1,6)	15/1.078 (1,4)	1,12 [0,56; 2,23] 0,7495	1,12 [0,56; 2,26] 0,7495	0,00 [-0,01; 0,01] 0,7493
≥50%-<60%	47/1.323 (3,6)	16/1.342 (1,2)	2,98 [1,70; 5,23] 0,0001	3,05 [1,72; 5,41] 0,0001	0,02 [0,01; 0,04] <0,0001
≥60%	14/572 (2,4)	13/571 (2,3)	1,08 [0,51; 2,27] 0,8492	1,08 [0,50; 2,31] 0,8492	0,00 [-0,02; 0,02] 0,8492
a: RR berechnet mittels log-binomialem Regressionsmodell, OR berechnet mittels logistischem Regressionsmodell, RD berechnet mittels linear-binomialem Regressionsmodell mit jeweils zusätzlich der Subgruppe als weitere Kovariate. b: Interaktions-p-Wert aus Cochran's Q-Statistik Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für den PT akute Nierenschädigung bei den SUE liegt eine statistisch signifikante Interaktion nach der LVEF zu Baseline ($p=0,0353$) in der Studie FINEARTS-HF vor. In der Subgruppe mit Patienten mit LVEF zwischen 50 und 60% zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Finerenon + SoC, in den anderen Subgruppen zeigte sich kein Unterschied.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-127: 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 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.1.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-130: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-132: 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 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

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 4.3.1.3.1.2.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-135: 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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.1.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 drei randomisierten, doppelblinden, parallelen, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor. Gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entsprechen diese Studien aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2025).

In allen drei 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 Behandlungsphase der Studien verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, liegen nicht vor. Alle relevanten Analysen in der für die Nutzenbewertung relevanten (Teil-)Population werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien FINEARTS-HF, 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). HF-bedingte Ereignisse, kardiovaskuläre Todesfälle und dem kombinierten Nierenendpunkt zugrunde liegende Ereignisse wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes CEC bewertet und demnach anhand eindeutiger, objektiver bzw. standardisierter Kriterien erfasst. Auch die Erfassung der 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, PGI-S, PGI-C und KCCQ als niedrig einzustufen.

Die Ergebnisse der Studie FINEARTS-HF und die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst, um eine möglichst breite Basis zur Nutzenbewertung von Finerenon im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen. Somit stellt diese gepoolte Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet Erwachsener mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$ zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zVT dar. Die Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der vom G-BA benannten zVT basiert damit auf den Ergebnissen der metaanalytischen Zusammenfassung dreier 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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die HF ist ein schwerwiegendes klinisches Syndrom, das durch eine verminderte Funktionsfähigkeit des Herzens charakterisiert ist. Klinisch macht sich die funktionelle Störung des Herzens durch Symptome wie Atemnot (je nach Schweregrad nur bei Belastung oder auch in Ruhe), Müdigkeit/Leistungsminderung, Flüssigkeitsretention (v. a. in Form peripherer Ödeme sowie Pleuraerguss oder Aszites), insbesondere nachts auftretenden trockenen Husten und weitere Symptome wie z. B. Schwindel, Herzklopfen oder Gedächtnisstörungen bemerkbar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Die mangelnde körperliche Belastbarkeit schränkt die Patienten in ihrem täglichen Leben ein, und die Erkrankung wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus.

Die HF wird nach der Ursache der funktionellen Störung in Bezug auf die Pumpfunktion bzw. die Auswurfleistung (Ejektionsfraktion) der linken Herzkammer (LVEF) unterteilt. Anhand der LVEF erfolgt eine Einteilung der HF in

- HFrEF: LVEF <40%
- HFmrEF: LVEF 40-49%
- HFpEF: LVEF $\geq$ 50%

Die im vorliegenden Dossier untersuchte Zielpopulation umfasst Erwachsene mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq$ 40%.

HF mit LVEF $\geq$ 40% ist eine chronische, fortschreitende, komplexe Erkrankung, die zu Multiorganversagen und Tod führen kann (Severino et al., 2022). Die Erkrankung ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, häufigen Krankenhausaufenthalten und einer verringerten Lebensqualität verbunden. In europäischen Ländern versterben 6,3% bzw. 7,6% aller Patienten mit HFpEF bzw. HFmrEF über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr; rund die Hälfte von ihnen verstirbt aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (Chioncel et al., 2017). Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit HFpEF oder HFmrEF wird auf 4,2 Jahre (HFpEF) bzw. 5,8 Jahre (HFmrEF) geschätzt (Stolfo et al., 2022).

Krankenhausaufenthalte stellen eine große Belastung für Patienten mit HF und LVEF $\geq$ 40% dar und tragen auch zu einer erheblichen wirtschaftlichen und kapazitiven Belastung der Gesundheitssysteme bei (Nguyen et al., 2020; Clark et al., 2022; Escobar et al., 2022a). Hospitalisierungen sind bei Patienten mit HF und LVEF $\geq$ 40% sehr häufig. Bei rund einem Viertel aller Patienten mit HFpEF oder HFmrEF ist in europäischen Ländern innerhalb eines Jahres mindestens ein Krankenhausaufenthalt erforderlich; knapp 10% aller Patienten mit HFpEF oder HFmrEF müssen jährlich aufgrund der HF stationär behandelt werden (Chioncel et al., 2017). Häufig werden Patienten mit HFpEF oder HFmrEF innerhalb eines Jahres erneut stationär vorstellig (Montero-Perez-Barquero et al., 2023). Mit jeder Krankenhausbehandlung erhöht sich das Sterblichkeitsrisiko der Patienten (Linden et al., 2023).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Patienten mit HF und LVEF $\geq$ 40% häufig eingeschränkt. Im Vergleich zur HFrEF ist eine HFpEF mit einer geringeren Lebensqualität, sowie einem stärkeren Empfinden von Ängsten und depressiven Symptomen verbunden (Streng et al., 2018; Bekfani et al., 2021). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Belastungsfähigkeit und die Prognose von Patienten mit HF werden auch erheblich von Komorbiditäten beeinflusst. Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, CKD und Vorhofflimmern gehen bei Patienten mit HFpEF oder HFmrEF mit einer Verschlechterung der Prognose und einem erhöhten Risiko für HF-bedingte Krankenhausaufenthalte einher (Tomasoni et al., 2024). Die Vermeidung der Entstehung oder Verschlechterung von Komorbiditäten zählt daher zu den zentralen Zielen in der Behandlung von Patienten mit LVEF $\geq$ 40%. Weitere patientenrelevante Therapieziele sind die Verringerung der Sterblichkeit sowie der Rate an Hospitalisierungen, die Milderung von Symptomen, die Verbesserung bzw.

der Erhalt der Lebensqualität und sozialen Teilhabe der Patienten, die Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit der Patienten sowie die Hemmung der Krankheitsprogression (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b).

Die erheblichen Belastungen für die betroffenen Patienten und das Gesundheitssystem wurden durch die wenigen, bislang verfügbaren zugelassenen Therapieoptionen mit nachgewiesenem prognoseverbesserndem Nutzen zur Behandlung der HF mit einer LVEF $\geq 40\%$ nicht ausreichend adressiert. Mit der Zulassung von Finerenon steht nun ein innovativer und gänzlich neuer prognoseverbessernder Therapieansatz für die Behandlung der HF mit LVEF $\geq 40\%$ zur Verfügung. Finerenon ist der erste hochselektive nsMRA, der speziell entwickelt wurde, um der Krankheitsprogression der HF bei Patienten mit HFpEF oder HFmrEF entgegenzuwirken. Finerenon bietet mit seinem spezifischen Wirkmechanismus eine neuartige und bisher nicht vorhandene therapeutische Option, mit der nun auch die bisher kaum berücksichtigte pathophysiologische Komponente der RAAS-Überaktivierung in der Therapiestrategie adressiert werden kann. Finerenon adressiert als erster und einziger zugelassener nsMRA mit studienbelegtem HF-bezogenen Nutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang kaum berücksichtigte pathophysiologische Faktoren der Erkrankung bei Patienten mit HFpEF oder HFmrEF.

Zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt Evidenz aus der Zulassungsstudie FINEARTS-HF und den multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vor. Die Population der Studie FINEARTS-HF entspricht der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers. Die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden primär bei Patienten mit CKD in Verbindung mit T2DM durchgeführt, umfassen jedoch jeweils relevante Teilpopulationen des vorliegenden Anwendungsgebiets. Zur Nutzenbewertung wird daher eine gepoolte Analyse der Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD herangezogen.

Die Behandlung mit Finerenon bzw. Placebo im Rahmen der Studien FINEARTS-HF, FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD erfolgte jeweils vor dem Hintergrund einer patientenindividuell optimierten SoC in beiden Studienarmen: Die in den Studien angewandte optimierte SoC unterlag keinen relevanten Einschränkungen insbesondere bezüglich der Behandlung der HF mit einer LVEF $\geq 40\%$ oder der Begleiterkrankungen. Die Hintergrundtherapie konnte jederzeit angepasst werden und stand im Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien. Der breite Einsatz der einzelnen Wirkstoffklassen, sowie der hohe Anteil an Patienten, die im Studienverlauf eine Anpassung ihres Therapieregimes erfahren haben, unterstreichen in beiden Studienarmen die fortlaufende Optimierung der eingesetzten Therapie. Während des Studienverlaufs wurden die teilnehmenden Prüfarzte der Studie FINEARTS-HF angesichts neuer Evidenz zudem gezielt auf den möglichen Einsatz von SGLT2-Inhibitoren hingewiesen, für die zum damaligen Zeitpunkt für das vorliegende Anwendungsgebiet noch keine Zulassung und keine Leitlinienempfehlung vorlag (FINEARTS-HF Steering Committee, 2021; FINEARTS-HF Steering Committee, 2022). Typische Grund- und Begleiterkrankungen im Anwendungsgebiet, wie Hypertonie, Diabetes mellitus oder Vorhofflimmern, wurden adäquat behandelt. Die im

Rahmen der Studien umgesetzte Therapie der HF und der Grunderkrankungen entspricht damit dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und erfüllt alle Kriterien des G-BA an eine adäquate Ausgestaltung der zVT.

Zur Abbildung der patientenrelevanten Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die im Folgenden aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte zugrunde gelegt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskulär bedingter Tod
- Morbidität
 - Kardiovaskulär bedingte Morbidität
 - Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis (HF-bedingte Hospitalisierung oder dringende HF-bedingte Visite)
 - Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung
 - Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (kurz: Post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt)
 - HF-bedingte Hospitalisierung
 - Dringende HF-bedingte Visite
 - Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern
 - Renal bedingte Morbidität:
 - Kombiniertes Endpunkt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline, anhaltender Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation (kurz: kombinierter Nierenendpunkt)
 - Gesamthospitalisierung, sowie kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung

- Neu aufgetretener Diabetes mellitus
- Gesundheitszustand
 - EQ-5D VAS
 - PGI-S
 - PGI-C
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - KCCQ
- UE
 - Gesamtraten der UE
 - UE nach SOC und PT

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der gepoolten Analyse der Zulassungsstudie FINEARTS-HF sowie der relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Mit den Ergebnissen der gepoolten Analyse liegt der Nutzenbewertung valide Evidenz aus drei qualitativ hochwertigen RCT zugrunde. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon stellt die gepoolte Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, auf deren Basis Aussagen zum Zusatznutzen von Finerenon im Vergleich zur zVT mit der Aussagesicherheit eines Belegs abgeleitet werden können. Für Endpunkte, zu denen keine Ergebnisse aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vorliegen, werden die Ergebnisse der Studie FINEARTS-HF herangezogen. In diesen Fällen stellt die Studie FINEARTS-HF die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, auf deren Basis Aussagen zum Zusatznutzen von Finerenon im Vergleich zur zVT mit der Aussagesicherheit eines Hinweises abgeleitet werden können.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse der gepoolten Analyse einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Finerenon gegenüber der zVT sind in Tabelle 4-136 zusammengefasst. Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden anschließend beschrieben.

Tabelle 4-136: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, basierend auf den Ergebnissen der gepoolten Analyse

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtmortalität	562/3.488 (16,1)	608/3.520 (17,3)	HR 0,93 [0,83; 1,04] 0,2146	Zusatznutzen nicht belegt
Kardiovaskulär bedingter Tod	273/3.488 (7,8)	299/3.520 (8,5)	HR 0,92 [0,78; 1,09] 0,3435	
Morbidität				
Kardiovaskuläre Morbidität				
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis ^a	624/3.003 (20,8)	719/2.998 (24,0)	HR 0,84 [0,76; 0,94] 0,0020	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung	677/3.488 (19,4)	775/3.520 (22,0)	HR 0,87 [0,78; 0,96] 0,0078	
Post-hoc kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt ^b	1.044/3.488 (29,9)	1.158/3.520 (32,9)	HR 0,89 [0,82; 0,97] 0,0085	
HF-bedingte Hospitalisierung	502/3.488 (14,4)	597/3.520 (17,0)	HR 0,84 [0,74; 0,94] 0,0031	
Dringende HF-bedingte Visite ^a	73/3.003 (2,4)	113/2.998 (3,8)	0,63 [0,47; 0,85] 0,0019	
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	892/3.488 (25,6)	1.003/3.520 (28,5)	HR 0,88 [0,80; 0,96] 0,0056	
Myokardinfarkt	120/3.488 (3,4)	111/3.520 (3,2)	HR 1,10 [0,85; 1,43] 0,4624	
Schlaganfall	137/3.488 (3,9)	122/3.520 (3,5)	HR 1,13 [0,89; 1,45] 0,3154	
Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern	100/1.732 (5,8)	134/1.791 (7,5)	HR 0,77 [0,59; 0,99] 0,0433	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Renale Morbidität				
Kombinierter Nierenendpunkt	67/3.488 (1,9)	68/3.520 (1,9)	HR 1,07 [0,76; 1,51] 0,6924	Zusatznutzen nicht belegt
Anhaltende Abnahme der eGFR um ≥57%	50/3.488 (1,4)	51/3.520 (1,4)	HR 1,06 [0,72; 1,58] 0,7598	
Anhaltende Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m²	35/3.488 (1,0)	29/3.520 (0,8)	HR 1,34 [0,81; 2,20] 0,2510	
Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation	20/3.488 (0,6)	22/3.520 (0,6)	HR 0,91 [0,49; 1,67] 0,7560	
Weitere Morbidität				
Gesamthospitalisierung	1.684/3.488 (48,3)	1.764/3.520 (50,1)	HR 0,95 [0,88; 1,01] 0,0989	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung	1.795/3.488 (51,5)	1.898/3.520 (53,9)	HR 0,93 [0,88; 1,00] 0,0408	
Neu aufgetretener Diabetes mellitus ^a	115/1.606 (7,2)	147/1.616 (9,1)	HR 0,76 [0,59; 0,97] 0,026	Ergänzend dargestellt, den Zusatznutzen unterstützend
EQ-5D VAS: Verschlechterung um ≥15 Punkte	629/3.289 (19,1)	657/3.310 (19,8)	RR 0,95 [0,86; 1,05] 0,3008	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥15 Punkte ^c	877/3.289 (26,7)	886/3.310 (26,8)	RR 1,01 [0,95; 1,07] 0,7687	
PGI-S: Verschlechterung um mind. eine Stufe ^a	192/939 (20,4)	226/946 (23,9)	RR 0,88 [0,75; 1,03] 0,1062	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
PGI-S: Verbesserung um mind. eine Stufe ^a	437/939 (46,5)	407/946 (43,0)	RR 1,08 [0,98; 1,20] 0,1029	
PGI-C: Verschlechterung um mind. eine Stufe ^a	116/940 (12,3)	150/946 (15,9)	RR 0,78 [0,62; 0,97] 0,0267	
PGI-C: Verbesserung um mind. eine Stufe ^a	522/940 (55,5)	518/946 (54,8)	RR 1,01 [0,94; 1,10] 0,7194	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
KCCQ				
TSS: Verschlechterung um ≥20 Punkte ^a	363/2.846 (12,8)	385/2.834 (13,6)	RR: 0,93 [0,82; 1,07] 0,3214	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
TSS: Verbesserung um ≥20 Punkte ^a	1.227/2.846 (43,1)	1.131/2.834 (39,9)	RR: 1,08 [1,02; 1,15] 0,0137	
CSS: Verschlechterung um ≥20 Punkte ^a	364/2.847 (12,8)	390/2.835 (13,8)	RR: 0,93 [0,81; 1,06] 0,2882	
CSS: Verbesserung um ≥20 Punkte ^a	937/2.847 (32,9)	942/2.835 (33,2)	RR: 0,99 [0,92; 1,06] 0,6892	
OSS: Verschlechterung um ≥20 Punkte ^a	357/2.847 (12,5)	371/2.835 (13,1)	RR: 0,96 [0,84; 1,10] 0,5410	
OSS: Verbesserung um ≥20 Punkte ^a	922/2.847 (32,4)	913/2.835 (32,2)	RR: 1,01 [0,93; 1,08] 0,8849	
Sicherheit				
Gesamtraten der UE				Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	2.983/3.477 (85,8)	2.972/3.515 (84,6)	RR: 1,02 [1,00; 1,04] 0,1314	
SUE	1.563/3.477 (45,0)	1.611/3.515 (45,8)	RR: 0,98 [0,93; 1,03] 0,4572	
Schwere UE	913/3.477 (26,3)	971/3.515 (27,6)	RR: 0,95 [0,88; 1,03] 0,2094	
UE, die zum Therapieabbruch führen	177/3.477 (5,1)	157/3.515 (4,5)	RR: 1,15 [0,93; 1,42] 0,1887	
UE nach SOC und PT (Ergebnisse mit statistisch signifikantem Behandlungseffekt)				
Jegliche UE nach SOC und PT				
PT Eisenmangelanämie	50/3.477 (1,4)	76/3.515 (2,2)	RR: 0,66 [0,47; 0,95] 0,0231	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	891/3.477 (25,6)	820/3.515 (23,3)	RR: 1,10 [1,01; 1,19] 0,0230	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT Obstipation	160/3.477 (4,6)	127/3.515 (3,6)	RR: 1,28 [1,02; 1,60] 0,0368	Zusatznutzen nicht belegt
PT Diarrhö	213/3.477 (6,1)	177/3.515 (5,0)	RR: 1,22 [1,00; 1,48] 0,0448	
PT Gastrointestinalblutung	38/3.477 (1,1)	22/3.515 (0,6)	RR: 1,76 [1,04; 2,97] 0,0337	
PT Tod	74/3.477 (2,1)	104/3.515 (3,0)	RR: 0,71 [0,53; 0,96] 0,0249	
PT Gastroenteritis	44/3.477 (1,3)	23/3.515 (0,7)	RR: 1,95 [1,18; 3,23] 0,0089	
PT Kalium im Blut erhöht	42/3.477 (1,2)	19/3.515 (0,5)	RR: 2,29 [1,33; 3,93] 0,0026	
PT Blutdruck erhöht	33/3.477 (0,9)	60/3.515 (1,7)	RR: 0,57 [0,37; 0,87] 0,0086	
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	192/3.477 (5,5)	141/3.515 (4,0)	RR: 1,38 [1,12; 1,71] 0,0026	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1.038/3.477 (29,9)	966/3.515 (27,5)	RR: 1,09 [1,01; 1,17] 0,0219	
PT Dehydratation	81/3.477 (2,3)	50/3.515 (1,4)	RR: 1,62 [1,14; 2,30] 0,0067	
PT Hyperkaliämie	351/3.477 (10,1)	161/3.515 (4,6)	RR: 2,23 [1,86; 2,67] <0,0001	
PT Hypokaliämie	127/3.477 (3,7)	244/3.515 (6,9)	RR: 0,52 [0,42; 0,65] <0,0001	
PT Hyponatriämie	78/3.477 (2,2)	42/3.515 (1,2)	RR: 1,89 [1,30; 2,74] 0,0008	
PT Osteoarthritis der Wirbelsäule	22/3.477 (0,6)	39/3.515 (1,1)	RR: 0,58 [0,35; 0,98] 0,0417	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^c	763/3.477 (21,9)	672/3.515 (19,1)	RR: 1,15 [1,05; 1,26] 0,0031	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT Akute Nierenschädigung	188/3.477 (5,4)	135/3.515 (3,8)	RR: 1,42 [1,15; 1,77] 0,0013	Zusatznutzen nicht belegt
PT Nierenversagen	98/3.477 (2,8)	64/3.515 (1,8)	RR: 1,55 [1,14; 2,12] 0,0058	
PT Nierenfunktionsbeein- trächtigung	236/3.477 (6,8)	147/3.515 (4,2)	RR: 1,63 [1,33; 1,99] <0,0001	
PT Gutartige Prostata- hyperplasie	58/3.477 (1,7)	39/3.515 (1,1)	RR: 1,50 [1,00; 2,25] 0,0485	
PT Epistaxis	50/3.477 (1,4)	75/3.515 (2,1)	RR: 0,67 [0,47; 0,96] 0,0281	
PT Respiratorische Insuffizienz	42/3.477 (1,2)	25/3.515 (0,7)	RR: 1,73 [1,06; 2,83] 0,0296	
PT Hypertonie	169/3.477 (4,9)	246/3.515 (7,0)	RR: 0,70 [0,58; 0,85] 0,0002	
PT Hypotonie	270/3.477 (7,8)	181/3.515 (5,1)	RR: 1,51 [1,26; 1,81] <0,0001	
SUE nach SOC und PT				
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214/3.477 (6,2)	171/3.515 (4,9)	RR: 1,26 [1,04; 1,54] 0,0186	
PT Tod	74/3.477 (2,1)	104/3.515 (3,0)	RR: 0,71 [0,53; 0,96] 0,0249	
PT Sepsis	52/3.477 (1,5)	33/3.515 (0,9)	RR: 1,60 [1,04; 2,47] 0,0329	
PT Akute Nierenschädigung	94/3.477 (2,7)	67/3.515 (1,9)	RR: 1,43 [1,05; 1,95] 0,0243	
Schwere UE nach SOC und PT				
PT Tod	72/3.477 (2,1)	103/3.515 (2,9)	RR: 0,70 [0,52; 0,94] 0,0195	
PT Sepsis	38/3.477 (1,1)	22/3.515 (0,6)	RR: 1,77 [1,05; 2,99] 0,0322	

	Finerenon + SoC n/N (%)	Placebo + SoC n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^c	124/3.477 (3,6)	95/3.515 (2,7)	RR: 1,34 [1,03; 1,74] 0,0309	Zusatznutzen nicht belegt
a: Endpunkt wurde nur für die Studie FINEARTS-HF erhoben, die Ergebnisse beziehen sich somit auf die Analyse in der Studie FINEARTS-HF. b: Der post-hoc kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt setzt sich aus den Komponenten kardiovaskulär bedingter Tod, HF-bedingte Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall zusammen. c: In der gepoolten Analyse dieses Endpunkts zeigte sich bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten. Mögliche Auswirkungen dieser Heterogenität werden untenstehend diskutiert. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Mortalität

Hinsichtlich der **Gesamtmortalität** sowie hinsichtlich des Endpunkts **kardiovaskulär bedingter Tod** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Gleichwohl wurden numerische Vorteile durch die Behandlung mit Finerenon + SoC im Vergleich zur Behandlung mit der zVT erreicht. Insgesamt verstarben 16,1% der Patienten im Interventionsarm und 17,3% der Patienten im Kontrollarm in der gepoolten Population (HR [95%-KI]: 0,93 [0,83; 1,04]; p=0,2146). Der Anteil der Patienten mit kardiovaskulär bedingtem Tod lag in der gepoolten Analyse bei 7,8% im Interventionsarm und bei 8,5% im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,92 [0,78; 1,09]; p=0,3435).

Fazit zur Mortalität

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

Morbidität

Kardiovaskuläre Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt aus **kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis** (HF-bedingte Hospitalisierung oder dringende HF-bedingte Visite) – dem primären Endpunkt in der Studie FINEARTS-HF – zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,84 [0,76; 0,94]; p=0,0020). Im Interventionsarm trat bei 20,8% der Patienten ein HF-bedingtes Ereignis auf oder die Patienten verstarben aus kardiovaskulär bedingten Gründen. Im Kontrollarm lag dieser Anteil bei 24,0%. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Eintreten eines dieser Ereignisse um 16% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Für den **kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung** zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,87 [0,78; 0,96];

p=0,0078). Es trat insgesamt bei 19,4% der Patienten im Interventionsarm und bei 22,0% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Eintreten eines dieser Ereignisse um 13% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC zeigt sich in der gepoolten Analyse auch im **post-hoc kombinierten kardiovaskulären Endpunkt** aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall (HR [95%-KI]: 0,89 [0,82; 0,97]; p=0,0085). Es trat insgesamt bei 29,9% der Patienten im Interventionsarm und bei 32,9% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Eintreten eines dieser Ereignisse um 11% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Finerenon + SoC ergeben sich in der gepoolten Analyse für die Einzelkomponenten **HF-bedingte Hospitalisierung** (HR [95%-KI]: 0,84 [0,74; 0,94]; p=0,0031) sowie **kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung** (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,96]; p=0,0056). Auch für **dringende HF-bedingte Visiten** zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p=0,0019).

Des Weiteren zeigt sich hinsichtlich des **erstmaligen Auftretens von Vorhofflimmern** ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC in der gepoolten Analyse (HR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 0,99]; p=0,0433). In der gepoolten Population lag der Anteil an Patienten, die zu Baseline kein Vorhofflimmern aufwiesen und bei denen im Studienverlauf erstmalig Vorhofflimmern auftrat, bei 5,8% im Interventionsarm und bei 7,5% im Kontrollarm. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Eintreten dieses Endpunkts um 23% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Fazit zur kardiovaskulären Morbidität

Die kombinierten Endpunkte zur kardiovaskulär bedingten Morbidität fassen die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten kardiovaskulären Ereignisse zusammen. In den kombinierten Endpunkten sind wesentliche schwere oder tödliche Ereignisse enthalten. Die Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Die Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall sind allgemein anerkannte patientenrelevante Endpunkte zur Abbildung der kardiovaskulär bedingten Morbidität. Hospitalisierungen stellen für den Patienten immer eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Den vom Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung umfassten Hospitalisierungsereignissen liegen Kriterien zugrunde, bei denen immer von einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands ausgegangen werden kann. Im Falle HF-bedingter Hospitalisierungen ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, welches eine stationäre

Notfallbehandlung unabdingbar macht. Eine HF-bedingte Hospitalisierung entspricht somit einer schwerwiegenden Symptomverschlechterung. Neben der direkt durch den Patienten wahrgenommenen Belastung durch eine Hospitalisierung sowie der Belastung durch die Verschlechterung der Symptomatik stellen HF-bedingte Hospitalisierungen auch prognostisch äußerst ungünstige Ereignisse dar. So korreliert eine HF-bedingte Hospitalisierung stark mit der Sterblichkeit (Setoguchi et al., 2007; Solomon et al., 2007; Bello et al., 2014; Arundel et al., 2016; Swindle et al., 2016; Linden et al., 2023). Nach einer HF-bedingten Hospitalisierung ist das Risiko zu versterben viermal so hoch wie bei Patienten, die aufgrund ihrer HF nicht stationär behandelt werden mussten (Linden et al., 2023). Zudem ist für die Patienten in Folge einer HF-bedingten Hospitalisierung das Risiko für weitere Hospitalisierungen erhöht (Krumholz et al., 2009; Dharmarajan et al., 2013; Lam et al., 2021). Erneute Hospitalisierungen sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, im Krankenhaus zu versterben (Jha et al., 2022).

Auch dringende HF-bedingte Visiten stellen prognostisch relevante ungünstige Ereignisse dar und entsprechen einer schweren Symptomverschlechterung. So setzt der Endpunkt dringende HF-bedingte Visiten das Auftreten von schweren Symptomen, vergleichbar mit denen einer HF-bedingten Hospitalisierung voraus. Wie HF-bedingte Hospitalisierungen ziehen dringende HF-bedingte Visiten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko nach sich. Darüber hinaus treten nachfolgende HF-bedingte Ereignisse und kardiovaskuläre Todesfälle bei Patienten nach einer dringenden HF-bedingten Visite ähnlich häufig auf wie nach einer HF-bedingten Hospitalisierung (Greene et al., 2018; Mentz & Rao, 2021; Vaduganathan et al., 2021).

Die Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte zur kardiovaskulär bedingten Morbidität sind folglich als patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere zu erachten. Sowohl die kombinierten Endpunkte als auch deren Einzelkomponenten sind von großer klinischer Bedeutung, gemäß AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und stellen essenzielle Endpunkte zur Bewertung des therapierelevanten Nutzens bei Patienten im beschriebenen Anwendungsgebiet dar.

Das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern ist bei Patienten mit HF mit einer besonders ungünstigen Prognose verbunden; das Mortalitätsrisiko deutlich erhöht (Anter et al., 2009). Darüber hinaus weisen Patienten mit HF und Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle sowie für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und für eine Hospitalisierung aufgrund einer akuten Verschlechterung der HF auf (Oluleye et al., 2014; Diaz et al., 2022). Das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern ist angesichts der damit einhergehenden Komplikationen und Risiken für Betroffene demnach direkt patientenrelevant.

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 bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Insbesondere kann durch die Behandlung mit Finerenon eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität im Sinne einer klinisch relevanten Reduktion des Risikos kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte, der Vermeidung schwerer HF-bedingter Ereignisse, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen sowie eine Verringerung

des Risikos für das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern erreicht werden. Die Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität, die aus der Behandlung mit Finerenon resultieren, sind von hoher klinischer Relevanz für die Patienten. Der Effekt einer Behandlung mit Finerenon konnte zusätzlich zu einer gemäß lokalen Leitlinien patientenindividuell optimierten SoC der HF gezeigt werden. Aufgrund des chronisch-progressiven Verlaufs der Erkrankung kann bereits die Vermeidung einer Verschlechterung in einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression resultieren und stellt damit einen therapierelevanten Nutzen für die betroffenen Patienten dar. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte mindestens moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Gemäß den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **kardiovaskuläre Morbidität** somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2025).

Renale Morbidität

Hinsichtlich der **renalen Endpunkte** anhaltende Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$, anhaltende Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation sowie hinsichtlich des kombinierten Nierenendpunkts zeigen sich in der gepoolten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur renalen Morbidität

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

Weitere Morbidität

Für den **kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung** zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,93 [0,88; 1,00]; $p=0,0408$). Es trat insgesamt bei 51,5% der Patienten im Interventionsarm und bei 53,9% der Patienten im Kontrollarm ein Ereignis auf. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für den kombinierten Endpunkt um 7% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT. Hinsichtlich der **Gesamthospitalisierung** zeigen sich in der gepoolten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des ergänzend dargestellten Endpunkts **neu aufgetretener Diabetes mellitus** zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC (HR [95%-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]; $p=0,026$). In der Studie FINEARTS-HF trat bei 7,2% der Patienten im Interventionsarm und bei 9,1% der Patienten im Kontrollarm ein Diabetes mellitus im Studienverlauf neu auf. Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Diabetes mellitus um 24% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Für die **Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens eine Stufe im PGI-C** zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied

zugunsten von Finerenon + SoC (RR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,97]; $p=0,0267$). Die Behandlung mit Finerenon + SoC resultierte in einer relativen Verringerung des Risikos für eine Verschlechterung um mindestens eine Stufe im PGI-C um 22% im Vergleich zur Behandlung mit der zVT.

Hinsichtlich des **mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustands** zeigen sich in der gepoolten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur weiteren Morbidität

Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung fasst wesentliche schwere oder tödliche Ereignisse zusammen. Die Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Eine Hospitalisierung stellt per Definition ein patientenrelevantes Ereignis dar. Der kombinierte Endpunkt ist somit von großer klinischer Bedeutung und gemäß AM-NutzenV als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Die durch die Behandlung mit Finerenon erreichte Vermeidung von tödlichen Ereignissen oder Hospitalisierungs-Ereignissen stellt einen patientenrelevanten Nutzen im Sinne der Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte mindestens moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Aus den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für den **kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung** ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2025).

Diabetes mellitus gilt als wichtiger Prognosefaktor für den Verlauf einer chronischen HF (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist bei Patienten mit HF mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, einem erhöhten Risiko für Hospitalisierungen sowie einer verringerten Lebensqualität verbunden. Die Diagnose eines Diabetes mellitus bedeutet für viele Patienten eine hohe emotionale Belastung. Angesichts der mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus einhergehenden Risiken und der psychischen Auswirkungen auf die Betroffenen ist das Auftreten eines Diabetes mellitus direkt patientenrelevant. Die statistisch signifikante Verringerung des Risikos für einen **neu aufgetretenen Diabetes mellitus** in der Studie FINEARTS-HF, die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt wird, **unterstützt den Zusatznutzen von Finerenon** hinsichtlich der weiteren Morbidität.

Der PGI-C spiegelt unmittelbar den patientenberichteten Gesundheitszustand und die Morbidität des Patienten aufgrund von Symptomen wider und ist somit direkt patientenrelevant. Aufgrund des chronisch-progressiven Verlaufs der Erkrankung stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits die Vermeidung einer Verschlechterung und somit der Erhalt des Gesundheitszustands einen therapielevanten Nutzen für die betroffenen Patienten dar. Die statistisch signifikante Verringerung des Risikos für eine Verschlechterung im PGI-C um mindestens eine Stufe in der Studie FINEARTS-HF stellt eine bisher nicht erreichte moderate

und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Finerenon gegenüber der zVT dar. Da der PGI-C nur in der Studie FINEARTS-HF erhoben wurde, ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich. Für diesen Endpunkt liegt somit Evidenz aus einer sehr großen, qualitativ hochwertigen Studie vor. Aus den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens eine Stufe im PGI-C** somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2025).

Für den **mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand** ist der **Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich in der Studie FINEARTS-HF ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC bezüglich der **Verbesserung im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte** zu Monat 12 (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; $p=0,0137$). Im Interventionsarm erreichten 43,1% der Patienten eine Verbesserung im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte, im Kontrollarm hingegen 39,9%. Auch in der Einzeldomäne SLS ergibt sich ein Vorteil zugunsten von Finerenon + SoC: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Finerenon + SoC in der Verbesserung des KCCQ – SLS um ≥ 20 Punkte zu Monat 12 (RR [95%-KI]: 1,07 [1,00; 1,13]; $p=0,0352$). Für alle weiteren Analysen des KCCQ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zum KCCQ

Die Verbesserung bzw. der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind zentrale Therapieziele bei Patienten mit chronischer HF (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023b). Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2025) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden. Der KCCQ – TSS beschreibt die Häufigkeit und Schwere von Symptomen, die der Patient unmittelbar wahrnimmt und die seinen Alltag erheblich beeinträchtigen. Eine Verbesserung im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte entspricht einer klinisch bedeutsamen Veränderung der Lebensqualität des Patienten.

Der statistisch signifikante Vorteil in der Studie FINEARTS-HF für Finerenon gegenüber der zVT hinsichtlich der Verbesserung im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte sowie in der Einzeldomäne soziale Einschränkung stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Da der KCCQ nur in der Studie FINEARTS-HF erhoben wurde, ist keine metaanalytische Zusammenfassung möglich. Für diesen Endpunkt liegt somit Evidenz aus einer sehr großen, qualitativ hochwertigen Studie vor. Aus den in der AM-NutzenV definierten Anforderungen ergibt sich für die **mittels KCCQ erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität** somit ein **Hinweis auf einen geringen**

Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2025).

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten der UE

Für die Gesamtraten jeglicher UE (RR [95%-KI]: 1,02 [1,00; 1,04]; p=0,1314), schwerer UE (RR [95%-KI]: 0,95 [0,88; 1,03]; p=0,2094), schwerwiegende UE (SUE) (RR [95%-KI]: 0,98; [0,93; 1,03]; p=0,4572) sowie UE, die zum Therapieabbruch führen (RR [95%-KI]: 1,15 [0,93; 1,42]; p=0,1887), zeigen sich in der gepoolten Analyse der Studie FINEARTS-HF und der relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD für beide Behandlungsarme vergleichbare Ergebnisse. Es lag jeweils keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor. Jegliche UE traten im Interventionsarm bei 85,8% der Patienten auf, im Kontrollarm bei 84,6% der Patienten. SUE wurden im Interventionsarm bei 45,0% der Patienten berichtet, im Kontrollarm bei 45,8%. Schwere UE traten bei 26,3% der Patienten im Interventionsarm und bei 27,6% der Patienten im Kontrollarm auf. Die Therapieabbruchraten aufgrund von UE unterscheiden sich zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht signifikant.

UE nach SOC und PT (jegliche UE, schwere UE, SUE)

Auf Ebene jeglicher UE, schwerer UE sowie SUE nach SOC und PT nach MedDRA wurden in der gepoolten Analyse im Vergleich zur zVT sowohl Ereignisse, die unter der Behandlung mit Finerenon + SoC seltener als auch solche, die häufiger auftreten, identifiziert. Aus der Gesamtschau der Ereignisse ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen für Finerenon.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Finerenon + SoC gegenüber Placebo zeigen sich in der gepoolten Analyse hinsichtlich UE mit den *PT Tod* (Kategorie jegliche UE, schwere UE, SUE), *PT Eisenmangelanämie* (Kategorie jegliche UE), *PT Hypokaliämie* (Kategorie jegliche UE), *PT Epistaxis* (Kategorie jegliche UE), *PT Osteoarthritis der Wirbelsäule* (Kategorie jegliche UE), *PT Blutdruck erhöht* (Kategorie jegliche UE) und *PT Hypertonie* (Kategorie jegliche UE). Demgegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo hinsichtlich UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Kategorie jegliche UE, SUE) mit den *PT Obstipation* (Kategorie jegliche UE), *PT Diarrhö* (Kategorie jegliche UE), *PT Gastrointestinalblutung* (Kategorie jegliche UE) und *PT Gastroenteritis* (Kategorie jegliche UE), hinsichtlich UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Kategorie jegliche UE) mit den *PT Hyperkaliämie* (Kategorie jegliche UE), *PT Hyponatriämie* (Kategorie jegliche UE), *PT Dehydration* (Kategorie jegliche UE), hinsichtlich UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Kategorie jegliche UE, schwere UE) mit den *PT Akute Nierenschädigung* (Kategorie jegliche UE, SUE), *PT Nierenversagen* (Kategorie jegliche UE), *PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung* (Kategorie jegliche UE), sowie hinsichtlich UE mit den *PT Kalium im Blut erhöht* (Kategorie jegliche UE), *PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert* (Kategorie jegliche UE), *PT Gutartige Prostatahyperplasie* (Kategorie jegliche UE), *PT Respiratorische Insuffizienz* (Kategorie jegliche UE), *PT Hypotonie* (Kategorie jegliche UE)

und *PT Sepsis* (Kategorie schwere UE, SUE). Die überwiegende Zahl der Ereignisse war selten und gut behandelbar. Die unter der Behandlung mit Finerenon statistisch signifikant häufiger aufgetretenen UE nach SOC und PT sind überwiegend leicht bis moderat.

Fazit zu UE

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. In klinischen Studien werden jedoch sämtliche Anzeichen, Symptome oder Krankheiten berücksichtigt, welche ab Behandlungsbeginn auftreten oder sich verschlechtern. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einzelnen, in klinischen Studien berichteten UE und der Behandlung muss daher nicht zwingend bestehen.

In Bezug auf die Gesamtraten weist Finerenon ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Placebo auf. Insgesamt wird Finerenon gut vertragen. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in keiner der Gesamtraten der gepoolten Analyse. Die Therapieabbruchraten aufgrund von UE sind zwischen Finerenon und Placebo in der gepoolten Analyse ähnlich. Unterschiede ergeben sich in der Betrachtung der UE nach SOC und PT. Diese Unterschiede lassen sich jedoch durch den Wirkmechanismus von Finerenon oder durch andere Erklärungsansätze begründen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2).

Die Wirkweise von Finerenon als selektiver nsMRA beruht auf der Bindung an den MR, wodurch eine Überaktivierung des Rezeptors verhindert und die Expression von proinflammatorischen und profibrotischen Mediatoren inhibiert wird. Neben seiner Bedeutung in der Regulierung inflammatorischer und fibrotischer Prozesse ist der MR entscheidend an der Regulierung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts im Körper sowie der Regulierung des Blutdrucks beteiligt. Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Finerenon hinsichtlich UE mit den *PT Tod*, *Eisenmangelanämie*, *Hypokaliämie*, *Epistaxis*, *Hypertonie* und *Blutdruck erhöht* stehen daher in Zusammenhang mit dem medizinischen Nutzen, den Finerenon aufgrund seines Wirkmechanismus bietet. Der statistisch signifikante Unterschied im *PT Tod* zugunsten von Finerenon ist konsistent mit dem numerischen Vorteil zugunsten von Finerenon in der Gesamtmortalität.

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo + SoC zeigen sich unter anderem in Bezug auf UE aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und hinsichtlich UE mit dem *PT Akute Nierenschädigung*. In Übereinstimmung mit der blutdrucksenkenden Wirkung von Finerenon kommt es nach Behandlungsbeginn zu einem anfänglichen, hämodynamisch begründeten Rückgang der eGFR sowie zu einer leichten Erhöhung der Serumkreatininspiegel. Die Veränderungen in der eGFR und den Serumkreatininspiegeln schreiten nicht weiter fort, sondern stabilisieren sich unter der Behandlung mit Finerenon mit der Zeit. Nach Beendigung der Therapie normalisieren sich die Parameter (Rebound-Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2). Dies bestätigt auch der Verlauf der eGFR-Kurven (eGFR Slope) ab Monat 3 bis zum Studienende in verschiedenen großen klinischen Studien mit Finerenon. Zudem reduziert Finerenon signifikant und anhaltend die

UACR um ca. 30% im Vergleich zu Placebo, was sich langfristig nephroprotektiv auswirkt. Die Stabilisierung und Reversibilität der anfänglichen Veränderungen der eGFR sowie die Reduktion der UACR belegen, dass die beobachteten Effekte auf die eGFR hämodynamischer Natur sind und nicht mit strukturellen Veränderungen oder einer langfristigen Schädigung der Nieren in Zusammenhang stehen. UE bezüglich einer Verschlechterung der Nierenfunktion sind unter Finerenon nur sehr selten mit klinischen Konsequenzen wie einem permanenten Therapieabbruch verbunden. Weder in der gepoolten Analyse noch in der Studie FINEARTS-HF zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Beginns einer Dialyse oder Nierentransplantation. Darüber hinaus können auch bei der Behandlung einer dekompensierten HF bestimmte therapeutische Maßnahmen, wie beispielsweise die Gabe hoher Dosen von Schleifendiuretika, Kreatininveränderungen durch hämodynamische Mechanismen verursachen, ohne dass es zu einer Schädigung der Nieren kommt. Bei Patienten mit HFpEF und HFmrEF spielt hämodynamischer Stress eine wesentliche Rolle. Volumenverteilung, insbesondere Hypovolämie, und gestörte Relaxation des Herzens dominieren das klinische Bild, oft bei erhaltener Nierenperfusion bis in späte Stadien. Die Patienten reagieren entsprechend sensibel auf jegliche hämodynamische Schwankungen, die sich in vorübergehenden Veränderungen der eGFR widerspiegeln können und in klinischen Studien als UE mit dem PT Akute Nierenschädigung erfasst werden. Darüber hinaus erweisen sich Patienten während oder unmittelbar nach einer Phase der Dekompensation der HF, die etwa die Hälfte des Studienkollektivs der Studie FINEARTS-HF ausmachen, als besonders hämodynamisch sensibel. In der Gesamtschau sind schwere klinisch relevante Nierenereignisse bei Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ im Zusammenhang mit Finerenon selten.

In Bezug auf die *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo. Es ist zu vermuten, dass der beobachtete Unterschied unter anderem auf bestehende Komorbiditäten oder Begleitmedikationen zurückzuführen ist, die teilweise ein deutlich erhöhtes Potenzial für Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts aufweisen und beim vorliegenden multimorbiden Patientenkollektiv mit gastrointestinalen Beschwerden in Zusammenhang stehen können.

In Bezug auf schwere UE und SUE im *PT Sepsis* zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Finerenon + SoC gegenüber Placebo (schwere UE: 1,1% vs. 0,6%; SUE: 1,5% vs. 0,9%). Zur umfassenden Bewertung eines möglichen Behandlungsunterschieds hinsichtlich des Auftretens von Sepsis-Ereignissen wurden Ereignisse in der Standardised MedDRA Query (SMQ) Sepsis (gemäß MedDRA Version 27.0) für alle Populationen über den gesamten Studienzeitraum untersucht (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.10.2). Es ist nicht davon auszugehen, dass eine Behandlung mit Finerenon mit einem erhöhten Risiko für Sepsis-Ereignisse einhergeht.

In der Saldierung stehen den statistisch signifikanten Vorteilen für Finerenon auf Ebene der UE nach SOC und PT statistisch signifikante Nachteile gegenüber. Eine genauere Betrachtung der Ereignisse aus den verschiedenen SOC und PT, welche im Zusammenhang mit Finerenon dokumentiert wurden, zeigt, dass in den meisten Fällen entweder Begleitumstände vorliegen,

die diese Ereignisse auslösen bzw. deren Auftreten begünstigen, oder dass eine andere klinische Rationale besteht. Aus der Gesamtschau der Ereignisse ergibt sich für die Nutzendimension UE kein Beleg für einen Zusatznutzen von Finerenon gegenüber der zVT.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der gepoolten Analyse der Zulassungsstudie FINEARTS-HF sowie der relevanten Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD. Mit den Ergebnissen der gepoolten Analyse liegt der Nutzenbewertung valide Evidenz aus drei qualitativ hochwertigen RCT zugrunde. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Finerenon stellt die gepoolte Analyse die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ dar. Für Endpunkte, zu denen keine Ergebnisse aus den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD vorliegen, werden die Ergebnisse der Studie FINEARTS-HF herangezogen. Das Patientenkollektiv der gepoolten 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 HF und LVEF $\geq 40\%$ basierend auf den Ergebnissen der gepoolten Analyse belegt.**

Finerenon weist für Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ durch die Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome der HF patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität auf. Insbesondere können durch die Behandlung mit Finerenon gegenüber der zVT Verbesserungen hinsichtlich einer klinisch relevanten Reduktion des Risikos kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte, der Vermeidung schwerer HF-bedingter Ereignisse, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen sowie einer Verringerung des Risikos für das erstmalige Auftreten von Vorhofflimmern erzielt werden. Finerenon zeigt demnach in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität bisher nicht erreichte mindestens moderate und nicht nur geringfügige Verbesserungen des therapielevanten Nutzens, die einen geringen Zusatznutzen von Finerenon belegen.

Weitere positive Effekte von Finerenon zeigen sich in statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung sowie hinsichtlich des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. So wird durch die Behandlung mit Finerenon gegenüber der zVT das Risiko für das Eintreten des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung reduziert. Des Weiteren wird durch die Behandlung mit Finerenon gegenüber der zVT eine Verringerung des Risikos für eine Verschlechterung in der PGI-C um mindestens eine Stufe und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Verbesserungen im KCCQ – TSS um ≥ 20 Punkte sowie in der SLS erreicht. Finerenon zeigt demnach in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierung, in Bezug auf den Gesundheitszustand und in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bisher nicht erreichte moderate und nicht

nur geringfügige Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens, die jeweils auf einen geringen Zusatznutzen von Finerenon hinweisen. Der Zusatznutzen von Finerenon wird durch eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus in der Studie FINEARTS-HF gestützt.

In der Nutzendimension UE wurden auf Ebene der SOC und PT sowohl Ereignisse, die unter der Behandlung mit Finerenon seltener auftreten, als auch solche, die häufiger auftreten, identifiziert. Auf Ebene der Gesamtraten weist Finerenon ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Placebo auf. Obwohl Finerenon zusätzlich zur bisherigen SoC verabreicht wurde, war das Auftreten von UE in beiden Studienarmen vergleichbar.

Nach Abwägen der Ergebnisse aller nutzenbewertungsrelevanter Endpunkte sind die Vorteile durch Finerenon hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität hervorzuheben. Ergänzt und bestätigt werden diese Vorteile durch weitere positive Effekte hinsichtlich des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. In der Dimension UE überwiegen in der Gesamtschau weder die positiven noch die negativen Effekte.

Durch die Behandlung mit Finerenon kann eine Abschwächung schwerwiegender Symptome im Sinne der AM-NutzenV erreicht werden. In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse ergibt sich somit für Patienten mit LVEF $\geq 40\%$ ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Finerenon gegenüber der zVT (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2025).

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 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer symptomatischen chronischen HF und LVEF $\geq 40\%$	Beleg für einen geringen 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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

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 STE (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) 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
- gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Agarwal, R., Green, J. B., Heerspink, H. J. L., Mann, J. F. E., McGill, J. B., Mottl, A. K., et al 2025. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 393(6), 533-43. DOI: 10.1056/NEJMoa2410659
2. Anter, E., Jessup, M. & Callans, D. J. 2009. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*, 119(18), 2516-25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306
3. Arundel, C., Lam, P. H., Khosla, R., Blackman, M. R., Fonarow, G. C., Morgan, C., et al 2016. Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. *Am J Med*, 129(11), 1178-84. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.06.018
4. AstraZeneca GmbH. 2024. Fachinformation Forxiga®, Stand August 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff am: 27.01.2026]
5. Bakris, G. L., Agarwal, R., Chan, J. C., Cooper, M. E., Gansevoort, R. T., Haller, H., et al 2015. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314(9), 884-94. DOI: 10.1001/jama.2015.10081
6. Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., et al 2020. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 383(23), 2219-29. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845
7. Bakris, G. L., Ruilope, L. M., Anker, S. D., Filippatos, G., Pitt, B., Rossing, P., et al 2023. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int*, 103(1), 196-206. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.040
8. 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.
9. Bayer AG. 2021. 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.
10. Bayer AG. 2023. Letter to EMA: Deficiencies at Japanese Site Management Organization Medipharma.
11. Bayer AG. 2024a. Integrated analysis of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD excluding 36 GCP violations. Date of report: 03.07.2024.
12. Bayer AG. 2024b. CSR FINEARTS-HF 2024: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebocontrolled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone on morbidity and mortality in participants with heart failure (NYHA II-IV) and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ (LVEF $\geq 40\%$).
13. Bayer AG. 2025. EU Risk Management Plan (RMP) KERENDIA® BAY No. 94-8862 (Finerenone). Version 3.3.

14. Bayer AG. 2026a. Fachinformation KERENDIA® - Fassung nach Indikationserweiterung, Stand März 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff am: 02.04.2026]
15. Bayer AG. 2026b. CSR FINE-ONE 2026: A parallel-group, randomized, prospective, interventional, double-blind, multicenter global Phase 3 study to investigate the efficacy and safety of finerenone versus placebo, in addition to standard of care, in participants with chronic kidney disease and type 1 diabetes.
16. Bayer Vital GmbH. 2023a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Finerenon (KERENDIA®) - Modul 4B. Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) und Diabetes mellitus Typ II. Stand: 22.02.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6407/2023_02_22_Modul4B_Finerenon.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
17. Bayer Vital GmbH. 2023b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Finerenon (KERENDIA®) - Modul 4B, Anhang 4-I. Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) und Diabetes mellitus Typ II. Stand: 22.02.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6408/2023_02_22_Modul4B_Anhang_4_I_Finerenon.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
18. Bayer Vital GmbH. 2023c. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Finerenon (KERENDIA®) - Modul 4A, Anhang 4-H. Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) und Diabetes mellitus Typ II. Stand: 22.02.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6439/2023_02_22_Modul4A_Anhang_4_H_Finerenon.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
19. Bayer Vital GmbH. 2023d. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Finerenon (KERENDIA®) - Modul 4A. Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) und Diabetes mellitus Typ II. Stand: 22.02.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6438/2023_02_22_Modul4A_Finerenon.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
20. Bekfani, T., Nisser, J., Derlien, S., Hamadanchi, A., Frob, E., Dannberg, G., et al 2021. Psychosocial factors, mental health, and coordination capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction compared with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*, 8(4), 3268-78. DOI: 10.1002/ehf2.13468
21. Bello, N. A., Claggett, B., Desai, A. S., McMurray, J. J., Granger, C. B., Yusuf, S., et al 2014. Influence of previous heart failure hospitalization on cardiovascular events in patients with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 7(4), 590-5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001281
22. Bhatt, A. S., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jhund, P., Henderson, A., Lam, C. S. P., et al 2026. Effects of Finerenone on Readmissions for Heart Failure: Insights From the FINEARTS-HF Trial. *J Card Fail*, 32(1), 134-9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2025.05.006
23. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2025. Fachinformation Jardiance®, Stand Juli 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff am: 27.01.2026]
24. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2023a. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0. DOI: 10.6101/AZQ/000503. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0011_S3_Typ-2-Diabetes_2026-02.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]

25. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2023b. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung. Version 4.0. DOI: 10.6101/AZQ/000510. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2023-12.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
26. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2023c. Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0. DOI: 10.6101/AZQ/000502. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009l_S3_Hypertonie_2023-06.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
27. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2024. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung, Version 7.0. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004l_S3_Chronische-KHK_2024-09.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
28. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2025. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist.
29. Butt, J. H., Henderson, A. D., Jhund, P. S., Claggett, B. L., Desai, A. S., Lay-Flurrie, J., et al 2025a. Finerenone, Obesity, and Heart Failure With Mildly Reduced/Preserved Ejection Fraction: Prespecified Analysis of FINEARTS-HF. *J Am Coll Cardiol*, 85(2), 140-55. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.10.111
30. Butt, J. H., Jhund, P. S., Henderson, A. D., Claggett, B. L., Chiang, C. E., Linssen, G. C. M., et al 2025b. Finerenone According to Frailty in Heart Failure: A Prespecified Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 10(8), 829-40. DOI: 10.1001/jamacardio.2025.1775
31. Butt, J. H., Jhund, P. S., Henderson, A. D., Claggett, B. L., Desai, A. S., Lam, C. S. P., et al 2025c. Finerenone, glycaemic status, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 27(7), 1326-41. DOI: 10.1002/ehhf.3649
32. Butt, J. H., Jhund, P. S., Henderson, A. D., Claggett, B. L., Desai, A. S., Lam, C. S. P., et al 2025d. Finerenone, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 27(8), 1444-58. DOI: 10.1002/ehhf.3661
33. Butt, J. H., Jhund, P. S., Henderson, A. D., Claggett, B. L., Desai, A. S., Viswanathan, P., et al 2025e. Finerenone and new-onset diabetes in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 13(2), 107-18. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00309-7
34. Butt, J. H., Henderson, A. D., Jhund, P. S., Claggett, B. L., Desai, A. S., Borentain, M., et al 2026. Finerenone, Liver Biomarkers, and Heart Failure With Mildly Reduced/Preserved Ejection Fraction: An Analysis of FINEARTS-HF. *Circ Heart Fail*, e013201. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.125.013201
35. Chen, J., Yuan, S., Fu, T., Ruan, X., Qiao, J., Wang, X., et al 2023. Gastrointestinal Consequences of Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glycemic Homeostasis: A

- Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care*, 46(4), 828-35. DOI: 10.2337/dc22-1385
36. Chimura, M., Petrie, M. C., Schou, M., Martinez, F. A., Henderson, A. D., Claggett, B. L., et al 2024. Finerenone Improves Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age: A Prespecified Analysis of FINEARTS-HF. *Circ Heart Fail*, 17(11), e012437. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012437
37. Chimura, M., Jhund, P. S., Henderson, A. D., Yang, M., Claggett, B. L., Desai, A. S., et al 2025a. Efficacy and Tolerability of Finerenone According to the Use and Dosage of Diuretics: A Prespecified Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 10(10), 979-89. DOI: 10.1001/jamacardio.2025.2551
38. Chimura, M., Wang, X., Jhund, P. S., Henderson, A. D., Claggett, B. L., Desai, A. S., et al 2025b. Finerenone in Women and Men With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 10(1), 59-70. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.4613
39. Chimura, M., Yang, M., Henderson, A. D., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Claggett, B. L., et al 2025c. Anaemia in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 27(11), 2301-12. DOI: 10.1002/ehhf.3682
40. Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M., Anker, S. D., Crespo-Leiro, M. G., Harjola, V. P., et al 2017. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1574-85. DOI: 10.1002/ehhf.813
41. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., 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*, 375(9731), 2073-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5
42. Clark, H., Rana, R., Gow, J., Pearson, M., van der Touw, T. & Smart, N. 2022. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review. *Heart Fail Rev*, 27(2), 559-72. DOI: 10.1007/s10741-021-10097-7
43. ClinicalTrialsGOV. 2022. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Event-driven Phase 3 Study to Investigate 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. FIGARO-DKD. NCT02545049. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02545049> [Zugriff am: 03.03.2026]
44. ClinicalTrialsGOV. 2023. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Event-driven Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy 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. FIDELIO-DKD. NCT02540993. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02540993> [Zugriff am: 03.03.2026]
45. ClinicalTrialsGOV. 2025. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Finerenone on

- Morbidity and Mortality in Participants With Heart Failure (NYHA II-IV) and Left Ventricular Ejection Fraction $\geq 40\%$ (LVEF $\geq 40\%$). FINEARTS-HF. NCT04435626. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435626> [Zugriff am: 03.03.2026]
46. Coresh, J., Turin, T. C., Matsushita, K., Sang, Y., Ballew, S. H., Appel, L. J., et al 2014. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*, 311(24), 2518-31. DOI: 10.1001/jama.2014.6634
 47. Cunningham, J. W., Chatur, S., Claggett, B. L., Vaduganathan, M., Desai, A. S., Jhund, P. S., et al 2025a. Finerenone and Outpatient Worsening Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 10(4), 370-8. DOI: 10.1001/jamacardio.2025.0016
 48. Cunningham, J. W., Claggett, B. L., Vaduganathan, M., Desai, A. S., Jhund, P. S., Lam, C. S. P., et al 2025b. Effects of finerenone on natriuretic peptide levels in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: The FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 27(8), 1487-91. DOI: 10.1002/ehj.3694
 49. Damman, K., Valente, M. A., Voors, A. A., O'Connor, C. M., van Veldhuisen, D. J. & Hillege, H. L. 2014. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 35(7), 455-69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf386
 50. Desai, A. S., Jhund, P. S., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Cunningham, J. W., Pabon, M. A., et al 2025a. Mode of Death in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: The FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 10(7), 678-85. DOI: 10.1001/jamacardio.2025.0860
 51. Desai, A. S., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Kulac, I. J., Jhund, P. S., Cunningham, J., et al 2025b. Finerenone in Patients With a Recent Worsening Heart Failure Event: The FINEARTS-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*, 85(2), 106-16. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.09.004
 52. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) & Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). 2024. Versorgung von Patient*innen mit chronischer, nicht-nierenersatztherapiepflichtiger Nierenkrankheit in der Hausarztpraxis. Stand 06/2024 (Version 2.0). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/2025-02_053-048l_S3_Versorgung-PatientInnen-chronische-nicht-nierenersatz-therapiepflichtige-Nierenkrankheit-Hausarztpraxis_01.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
 53. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). 2025. S3-Leitlinie Vorhofflimmern – Version 1.1. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/019-014l_S3_Vorhofflimmern_2025-07.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
 54. Dharmarajan, K., Hsieh, A. F., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J. S., Horwitz, L. I., et al 2013. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*, 309(4), 355-63. DOI: 10.1001/jama.2012.216476
 55. Diaz, J., Martinez, F., Calderon, J. M., Fernandez, A., Sauri, I., Uso, R., et al 2022. Incidence and impact of atrial fibrillation in heart failure patients: real-world data in a large community. *ESC Heart Fail*, 9(6), 4230-9. DOI: 10.1002/ehf2.14124
 56. Docherty, K. F., Henderson, A. D., Jhund, P. S., Claggett, B. L., Desai, A. S., Mueller, K., et al 2025. Efficacy and Safety of Finerenone Across the Ejection Fraction Spectrum in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified

- Analysis of the FINEARTS-HF Trial. *Circulation*, 151(1), 45-58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072011
57. Dunlay, S. M., Givertz, M. M., Aguilar, D., Allen, L. A., Chan, M., Desai, A. S., et al 2019. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*, 140(7), e294-e324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691
58. Escobar, C., Palacios, B., Varela, L., Gutierrez, M., Duong, M., Chen, H., et al 2022a. Healthcare resource utilization and costs among patients with heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in Spain. *BMC Health Serv Res*, 22(1), 1241. DOI: 10.1186/s12913-022-08614-x
59. Escobar, C., Palacios, B., Varela, L., Gutiérrez, M., Duong, M., Chen, H., et al 2022b. Prevalence, Characteristics, Management and Outcomes of Patients with Heart Failure with Preserved, Mildly Reduced, and Reduced Ejection Fraction in Spain. *J Clin Med*, 11(17), 5199. DOI: 10.3390/jcm11175199
60. EU-CTR. 2015a. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care. FIGARO-DKD. EudraCT 2015-000950-39. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000950-39/DK> [Zugriff am: 03.03.2026]
61. EU-CTR. 2015b. 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 FIDELIO-DKD. EudraCT 2015-000990-11. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000990-11/DK> [Zugriff am: 03.03.2026]
62. EU-CTR. 2020. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone on morbidity and mortality in participants with heart failure (NYHA II-IV) and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ (LVEF $\geq 40\%$). FINEARTS-HF. EudraCT 2020-000306-29. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000306-29/DE> [Zugriff am: 03.03.2026]
63. European Medicines Agency (EMA). 2017. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure (CPMP/EWP/235/95, Rev.2). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
64. EuroQoL Research Foundation. 2025. EQ-5D-5L User Guide: Version 4.0. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides/> [Zugriff am: 24.02.2026]
65. Faller, H., Steinbuchel, T., Schowalter, M., Spertus, J. A., Stork, S. & Angermann, C. E. 2005. [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 55(3-4), 200-8. DOI: 10.1055/s-2004-834597

66. Ferreira, J. P., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Kulac, I., Ostrominski, J. W., Desai, A. S., et al 2025. Interplay of serum potassium and kidney function with finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Findings from FINEARTS-HF. *Eur J Heart Fail*, 27(11), 2422-32. DOI: 10.1002/ejhf.70052
67. Filippatos, G., Pitt, B., Agarwal, R., Farmakis, D., Ruilope, L. M., Rossing, P., et al 2022. 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. *Eur J Heart Fail*, 24(6), 996-1005. DOI: 10.1002/ejhf.2469
68. FINEARTS-HF Steering Committee. 2021. Letter to FINEARTS-HF investigators. Date: 29.09.2021.
69. FINEARTS-HF Steering Committee. 2022. Letter to FINEARTS-HF investigators. Date: 21.09.2022.
70. Foa, A., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., Henderson, A. D., et al 2025. Finerenone-Related Risk of Hypotension in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 102779. DOI: 10.1016/j.jchf.2025.102779
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2022. 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). Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Vom 15. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023a. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Finerenon. Vom 17. August 2023. Veröffentlichungsdatum: 3. Januar 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10114/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-909_ZD.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie). Vom 17. August 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6129/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-908_BAnz.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023c. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Vom 17. August 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9717/2023-08-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-906_TrG.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023d. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) vom 17. August 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9750/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-908_TrG.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023e. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Finerenon. Vom 17. August 2023. Veröffentlichungsdatum: 9. Januar 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10119/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-908_ZD.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023f. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Finerenon (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 1 und 2 mit Albuminurie) vom 17. August 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9720/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-909_TrG.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023g. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Finerenon (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 1 und 2 mit Albuminurie). Vom 17. August 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6130/2023-08-17_AM-RL-XII_Finerenon_D-909_BAnz.pdf [Zugriff am: 04.02.2026]
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2024. 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). Letermovir (neues Anwendungsgebiet: CMV-Erkrankung, Prophylaxe nach Nierentransplantation). Vom 6. Juni 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10536/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-999_TrG.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2025a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. September 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2026 B4 in Kraft getreten am 20. Februar 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]

81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2025b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2025-B-058).
82. Goulooze, S. C., Heerspink, H. J. L., van Noort, M., Snelder, N., Brinker, M., Lippert, J., et al 2022. Dose-Exposure-Response Analysis of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone on UACR and eGFR: An Analysis from FIDELIO-DKD. *Clin Pharmacokinet*, 61(7), 1013-25. DOI: 10.1007/s40262-022-01124-3
83. Green, C. P., Porter, C. B., Bresnahan, D. R. & Spertus, J. A. 2000. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 35(5), 1245-55. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00531-3
84. Greene, S. J., Mentz, R. J. & Felker, G. M. 2018. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiol*, 3(3), 252-9. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5250
85. Hakopian, N. N., Gharibian, D. & Nashed, M. M. 2019. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure. *Perm J*, 23, 18-273. DOI: 10.7812/TPP/18.273
86. Hashemi, D., Blum, M., Mende, M., Stork, S., Angermann, C. E., Pankuweit, S., et al 2020. Syncope and clinical outcome in heart failure: results from prospective clinical study data in Germany. *ESC Heart Fail*, 7(3), 942-52. DOI: 10.1002/ehf2.12605
87. Heerspink, H. J. L., Agarwal, R., Bakris, G. L., Cherney, D. Z. I., Lam, C. S. P., Neuen, B. L., et al 2025. Design and baseline characteristics of the Finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD) randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*, 40(2), 308-19. DOI: 10.1093/ndt/gfae132
88. Hejjaji, V., Tang, Y., Coles, T., Jones, P. G., Reeve, B. B., Mentz, R. J., et al 2021. Psychometric Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Men and Women With Heart Failure. *Circ Heart Fail*, 14(9), e008284. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008284
89. Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., McMurray, J. J., Yusuf, S., et al 2006. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*, 113(5), 671-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506
90. Inciardi, R. M., Lu, H., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., Henderson, A. D., et al 2025. Finerenone in patients with severe heart failure: The FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 27(12), 2777-87. DOI: 10.1002/ehf.70083
91. Inker, L. A., Lambers Heerspink, H. J., Mondal, H., Schmid, C. H., Tighiouart, H., Noubary, F., 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. *Am J Kidney Dis*, 64(6), 848-59. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.08.017
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2016. Dossierbewertung. Sacubitril/Valsartan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 30.03.2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1252. Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Herzinsuffizienz. Auftrag: V20-05; Version: 1.1; Stand: 28.12.2021. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/v20-05_dmp-herzinsuffizienz_abschlussbericht_v1-1.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]

94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023a. Addendum zum Projekt A23-15 (Dossierbewertung). Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4). Stand: 28.07.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6678/2023-08-17_Addendum-IQWiG_Finerenon_D-908.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023b. Dossierbewertung. Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 26.05.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6409/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Finerenon_D-909.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023c. Addendum zum Projekt A23-14 (Dossierbewertung). Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 1 und 2). Stand: 28.07.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6680/2023-08-17_Addendum-IQWiG_Finerenon_D-909.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023d. Dossierbewertung. Finerenon (Niereninsuffizienz, Stadium 3 und 4). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 30.05.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6440/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Finerenon_D-908.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2025. Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
99. Jha, A. K., Ojha, C. P., Krishnan, A. M. & Paul, T. K. 2022. Thirty-day readmission in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the nationwide readmission database. *World J Cardiol*, 14(9), 473-82. DOI: 10.4330/wjc.v14.i9.473
100. KDIGO 2024. 2024 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 105(4S), S117-S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018
101. Kondo, T., Jhund, P. S., Henderson, A. D., Claggett, B. L., Desai, A. S., Brinker, M., et al 2025. The efficacy of finerenone on hierarchical composite endpoint analysed using win statistics in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified analysis of FINEARTS-HF. *Eur J Heart Fail*, 27(8), 1459-71. DOI: 10.1002/ehhf.3669
102. Krumholz, H. M., Merrill, A. R., Schone, E. M., Schreiner, G. C., Chen, J., Bradley, E. H., et al 2009. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2(5), 407-13. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256
103. Lam, C. S. P., Wood, R., Vaduganathan, M., Bueno, H., Chin, A., Loporini Saraiva, G., et al 2021. Contemporary economic burden in a real-world heart failure population with Commercial and Medicare supplemental plans. *Clin Cardiol*, 44(5), 646-55. DOI: 10.1002/clc.23585
104. Leite, G., Pimentel, M., Barlow, G. M., Chang, C., Hosseini, A., Wang, J., et al 2021. Age and the aging process significantly alter the small bowel microbiome. *Cell Rep*, 36(13), 109765. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109765
105. Levey, A. S., Inker, L. A., Matsushita, K., Greene, T., Willis, K., Lewis, E., 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. *Am J Kidney Dis*, 64(6), 821-35. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.030
106. Linden, S., Gollop, N. D. & Farmer, R. 2023. Resource utilisation and outcomes of people with heart failure in England: a descriptive analysis of linked primary and secondary care data - the PULSE study. *Open Heart*, 10(2), e002467. DOI: 10.1136/openhrt-2023-002467
107. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., et al 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 41(1), 111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
108. Mach, F., Koskinas, K. C., Roeters van Lennep, J. E., Tokgözoğlu, L., Badimon, L., Baigent, C., et al 2025. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 46(42), 4359-78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf190
109. Matsumoto, S., Henderson, A. D., Jhund, P. S., Bauersachs, J., Chioncel, O., Claggett, B. L., et al 2025a. Finerenone and Atrial Fibrillation in Heart Failure: A Secondary Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 10(7), 696-707. DOI: 10.1001/jamacardio.2025.0848
110. Matsumoto, S., Jhund, P. S., Henderson, A. D., Bauersachs, J., Claggett, B. L., Desai, A. S., et al 2025b. Initial Decline in Glomerular Filtration Rate With Finerenone in HFmrEF/HFpEF: A Prespecified Analysis of FINEARTS-HF. *J Am Coll Cardiol*, 85(2), 173-85. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.11.020
111. Mc Causland, F. R., Chatur, S., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Kulac, I. J., Desai, A. S., et al 2025a. Finerenone and Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function in Patients With Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *JACC Heart Fail*, 102778. DOI: 10.1016/j.jchf.2025.102778
112. Mc Causland, F. R., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Kulac, I. J., Desai, A. S., Jhund, P. S., et al 2025b. Finerenone and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*, 85(2), 159-68. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.10.091
113. Mc Causland, F. R., Heerspink, H. J. L., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., et al 2026. Finerenone and eGFR Slope across Different Levels of Baseline Albuminuria and eGFR: Insights from FINEARTS-HF. *Clin J Am Soc Nephrol*, 21(2), 251-60. DOI: 10.2215/CJN.00000000849
114. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumhach, A., Bohm, M., et al 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
115. McDowell, K., Docherty, K. F., Campbell, R. T., Henderson, A. D., Jhund, P. S., Claggett, B. L., et al 2025. Finerenone for Heart Failure and Risk Estimated by the PREDICT-HFpEF Model: A Secondary Analysis of FINEARTS-HF. *JAMA Cardiol*, 10(6), 535-44. DOI: 10.1001/jamacardio.2025.0025
116. Mentz, R. J. & Rao, V. N. 2021. Worsening Heart Failure Events in HFpEF: Underlying Biology Not Treatment Location. *JACC Heart Fail*, 9(5), 383-5. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.02.001

117. Montero-Perez-Barquero, M., Escobar-Cervantes, C., Llacer, P., Quiros-Lopez, R., Trullas, J. C., Cerqueiro, J. M., et al 2023. Projected clinical benefits of dapagliflozin in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Future Cardiol*, 19(6), 333-42. DOI: 10.2217/fca-2023-0015
118. Mullens, W., Damman, K., Testani, J. M., Martens, P., Mueller, C., Lassus, J., et al 2020. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 22(4), 584-603. DOI: 10.1002/ejhf.1697
119. Mullens, W., Martens, P., Testani, J. M., Tang, W. H. W., Skouri, H., Verbrugge, F. H., et al 2022. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 24(4), 603-19. DOI: 10.1002/ejhf.2471
120. Nguyen, C., Zhang, X., Evers, T., Willey, V. J., Tan, H. & Power, T. P. 2020. Real-World Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Costs for Patients with Newly Diagnosed Systolic versus Diastolic Heart Failure. *Am Health Drug Benefits*, 13(4), 166-74.
121. Oluleye, O. W., Rector, T. S., Win, S., McMurray, J. J., Zile, M. R., Komajda, M., et al 2014. History of atrial fibrillation as a risk factor in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 7(6), 960-6. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001523
122. Ostrominski, J. W., Mc Causland, F. R., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., Lam, C. S. P., et al 2026a. Finerenone Across the Spectrum of Kidney Risk in Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *JACC Heart Fail*, 14(1), 102439. DOI: 10.1016/j.jchf.2025.03.006
123. Ostrominski, J. W., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., Lam, C. S. P., et al 2026b. Finerenone and NYHA Functional Class in Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *JACC Heart Fail*, 14(1), 102440. DOI: 10.1016/j.jchf.2025.03.007
124. Pabon, M. A., Vardeny, O., Vaduganathan, M., Desai, A. S., Claggett, B. L., Kulac, I. J., et al 2025. Finerenone in Heart Failure With Improved Ejection Fraction: The FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 10(7), 740-5. DOI: 10.1001/jamacardio.2025.1101
125. Palmu, J., Borschel, C. S., Ortega-Alonso, A., Marko, L., Inouye, M., Jousilahti, P., et al 2023. Gut microbiome and atrial fibrillation-results from a large population-based study. *EBioMedicine*, 91, 104583. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104583
126. Pitt, B., Kober, L., Ponikowski, P., Gheorghiade, M., Filippatos, G., Krum, H., et al 2013. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*, 34(31), 2453-63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf187
127. Pitt, B., Anker, S. D., Bohm, M., Gheorghiade, M., Kober, L., Krum, H., et al 2015. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*, 17(2), 224-32. DOI: 10.1002/ejhf.218
128. Pop-Busui, R., Januzzi, J. L., Bruemmer, D., Butalia, S., Green, J. B., Horton, W. B., et al 2022. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus

- Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 45(7), 1670-90. DOI: 10.2337/dci22-0014
129. Ruilope, L. M., Pitt, B., Anker, S. D., Rossing, P., Kovesdy, C. P., Pecoits-Filho, R., et al 2023. Kidney outcomes with finerenone: an analysis from the FIGARO-DKD study. *Nephrol Dial Transplant*, 38(2), 372-83. DOI: 10.1093/ndt/gfac157
130. Rutledge, T., Reis, V. A., Linke, S. E., Greenberg, B. H. & Mills, P. J. 2006. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 48(8), 1527-37. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.055
131. Setoguchi, S., Stevenson, L. W. & Schneeweiss, S. 2007. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 154(2), 260-6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
132. Severino, P., D'Amato, A., Prosperi, S., Dei Cas, A., Mattioli, A. V., Cevese, A., et al 2022. Do the Current Guidelines for Heart Failure Diagnosis and Treatment Fit with Clinical Complexity? *J Clin Med*, 11(3), 857. DOI: 10.3390/jcm11030857
133. Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., Skali, H., McMurray, J. J., Granger, C. B., et al 2007. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 116(13), 1482-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906
134. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Vaduganathan, M., Claggett, B., Jhund, P. S., Desai, A. S., et al 2024a. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 391(16), 1475-85. DOI: 10.1056/NEJMoa2407107
135. Solomon, S. D., Ostrominski, J. W., Vaduganathan, M., Claggett, B., Jhund, P. S., Desai, A. S., et al 2024b. Baseline characteristics of patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: The FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 26(6), 1334-46. DOI: 10.1002/ejhf.3266
136. Speight, J., Hermanns, N., Jensen, W., Kanc, K., Karagiannis, T., Law, M., et al. 2025. 2026 EASD evidence-based clinical practice guideline for assessing and managing diabetes distress among adults with type 1 diabetes and type 2 diabetes (final draft). Verfügbar unter: https://www.easd.org/uploads/Final-Draft_EASD-Diabetes-Distress-Guideline.pdf [Zugriff am: 24.02.2026]
137. Spertus, J. A., Jones, P. G., Sandhu, A. T. & Arnold, S. V. 2020. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 76(20), 2379-90. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.542
138. Stolfo, D., Lund, L. H., Benson, L., Hage, C., Sinagra, G., Dahlstrom, U., et al 2022. Persistent High Burden of Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum in a Nationwide Setting. *J Am Heart Assoc*, 11(22), e026708. DOI: 10.1161/JAHA.122.026708
139. Streng, K. W., Nauta, J. F., Hillege, H. L., Anker, S. D., Cleland, J. G., Dickstein, K., et al 2018. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*, 271, 132-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
140. Swindle, J. P., Chan, W. W., Waltman Johnson, K., Becker, L., Blauer-Peterson, C. & Altan, A. 2016. Evaluation of mortality and readmissions following hospitalization with heart failure. *Curr Med Res Opin*, 32(10), 1745-55. DOI: 10.1080/03007995.2016.1205972

141. Tomasoni, D., Vitale, C., Guidetti, F., Benson, L., Braunschweig, F., Dahlstrom, U., et al 2024. The role of multimorbidity in patients with heart failure across the left ventricular ejection fraction spectrum: Data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*, 26(4), 854-68. DOI: 10.1002/ejhf.3112
142. Vaduganathan, M., Cunningham, J. W., Claggett, B. L., Causland, F. M., Barkoudah, E., Finn, P., et al 2021. Worsening Heart Failure Episodes Outside a Hospital Setting in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*, 9(5), 374-82. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.01.014
143. Vaduganathan, M., Filippatos, G., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., Henderson, A., et al 2024. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Nat Med*, 30(12), 3758-64. DOI: 10.1038/s41591-024-03264-4
144. Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., Lam, C. S. P., Senni, M., et al 2025a. Estimated Long-Term Benefits of Finerenone in Heart Failure: A Prespecified Secondary Analysis of the FINEARTS-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 10(2), 176-81. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.3782
145. Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Kulac, I. J., Miao, Z. M., Desai, A. S., Jhund, P. S., et al 2025b. Effects of the Nonsteroidal MRA Finerenone With and Without Concomitant SGLT2 Inhibitor Use in Heart Failure. *Circulation*, 151(2), 149-58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072055
146. Vardeny, O., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., Lam, C. S. P., et al 2025. Finerenone, Serum Potassium, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*, 10(1), 42-8. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.4539
147. Weingärtner, O., Landmesser, U., März, W., Katzmann, J. L., Laufs, U. & Kommission für Klinische Kardiologische Medizin der, D. G. K. 2020. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Der Kardiologe*, 14(4), 256-66. DOI: 10.1007/s12181-020-00399-9
148. Wienbeck, M., Ziegler, D., Erckenbrecht, F., Flesch, S., Frieling, T. & Caspary, W. 1996. Serie: Diabetische Neuropathie – Die autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes. *Dtsch Arztebl International*, 93(27), -8169-.
149. Yang, M., Henderson, A. D., Talebi, A., Atherton, J. J., Chiang, C. E., Chopra, V., et al 2025. Effect of Finerenone on the KCCQ in Patients With HFmrEF/HFpEF: A Prespecified Analysis of FINEARTS-HF. *J Am Coll Cardiol*, 85(2), 120-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.09.023

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 30, 2026 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2026	
Zeitsegment	1946 to January 30, 2026;	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp heart failure/	163807
2	(heart failure or cardiac failure or myocardial failure).mp.	306984
3	(heart insufficiency or cardiac insufficiency or myocardial insufficiency).mp.	5874
4	(HFpEF or HFmrEF).mp.	7896
5	1 or 2 or 3	310647
6	(finerenon* or kerendia* or firialta* or lyvelsa* or BAY 94-8862* or BAY94-8862* or BAY-94-8862* or BAY 948862* or BAY948862* or BAY 94 8862* or 1050477-31-0).mp.	906
7	5 and 6	371
8	randomi#ed.mp. or randomi#ed controlled trial.pt. or placebo.mp.	1309156
9	7 and 8	162

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2025 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.02.2026	
Zeitsegment	December 2025;	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp heart failure/	15131
2	(heart failure or cardiac failure or myocardial failure).mp.	40907
3	(heart insufficiency or cardiac insufficiency or myocardial insufficiency).mp.	436
4	(HFpEF or HFmrEF).mp.	1629
5	1 or 2 or 3 or 4	41165

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	(finerenon* or kerendia* or firialta* or lyvelsa* or BAY 94-8862* or BAY94-8862* or BAY-94-8862* or BAY 948862* or BAY948862* or BAY 94 8862* or 1050477-31-0).mp.	336
7	5 and 6	188

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	02.02.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	Heart Failure
	Intervention/treatment:	Finerenone OR Finerenon OR Kerendia OR Firalta OR Lyvelsa OR BAY 94-8862 OR BAY94-8862 OR BAY-94-8862 OR BAY 948862 OR BAY948862 OR BAY 94 8862 OR 1050477-31-0
	Other terms	-
Treffer	20	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	02.02.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	-
	Contain any of these terms	Finerenone, Finerenon, Kerendia, Firalta, Lyvelsa, BAY94-8862, BAY948862, BAY-948862, BAY-94-8862
	Does not contain any of these terms	-
Treffer	25	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	02.02.2026	
Suchstrategie	(Heart Failure) AND (Finerenone OR Finerenon OR Kerendia OR Firalta OR Lyvelsa OR (BAY 94-8862) OR BAY94-8862 OR BAY-94-8862 OR (BAY 948862) OR BAY948862 OR (BAY 94 8862) OR 1050477-31-0)	
Treffer	6	

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Brown P, (et al.), 2025, Finerenone reduces new diabetes and improves heart failure outcomes in the FINEARTS-HF trial, Diabetes & primary care. , 27(1):20-22	A7 anderer Publikationstyp
2.	Lu H, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund PS, Voors AA, Senni M, Zannad F, Pitt B, Shah SJ, Lam CSP, Scheerer MF, Scalise A, Mueller K, Berger M, Goea L, McMurray JJV, Solomon SD, (et al.), 2025, Temporal Changes in Biomarkers, Functional Status, and Quality of Life Prior to Adverse Clinical Outcomes in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction, JACC Heart Failure, 13(10):102590	A3 andere Vergleichstherapie
3.	Mc Causland FR, Vaduganathan M, Claggett BL, Desai A, Jhund P, Brinker MD, Lam C, Senni M, Shah S, Voors A, McMurray J, Solomon S, (et al.), 2025, #3019 Changes in albuminuria and the effect of finerenone on cardiovascular outcomes: insights from FINEARTS-HF, Nephrology dialysis transplantation. 40 (Suppl 3): gfaf116.0475	A7 anderer Publikationstyp
4.	Ostrominski JW, Claggett BL, Desai AS, Jhund PS, Lam CSP, Senni M, Shah SJ, Voors AA, Zannad F, Pitt B, Rohwedder K, Brinker M, Schloemer P, McMurray JJV, Solomon SD, Vaduganathan M, (et al.), 2025, Finerenone according to insulin resistance in heart failure: Insights from the FINEARTS-HF trial, European Journal of Heart Failure, 27(12):2788-2799	A3 andere Vergleichstherapie
5.	Ostrominski JW, Filippatos G, Claggett BL, Miao ZM, Desai AS, Jhund PS, D Henderson A, Scheerer MF, Rohwedder K, Amarante F, Brinker M, Lay-Flurrie J, Lam CSP, Senni M, Shah SJ, Voors AA, Zannad F, Rossing P, Ruilope LM, Anker SD, Pitt B, Agarwal R, McMurray JJV, Solomon SD, Vaduganathan M, (et al.), 2025, Efficacy and Safety of Finerenone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A FINE-HEART Analysis, JACC Heart Failure, 13(8):102497	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
6.	Solomon SD, Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, Lam CSP, Pitt B, Senni M, Shah SJ, Voors AA, Zannad F, Abidin IZ, Alcocer-Gamba MA, Atherton JJ, Bauersachs J, Ma CS, Chiang CE, Chioncel O, Chopra V, Comin-Colet J, Filippatos G, Fonseca C, Gajos G, Golland S, Goncalvesova E, Kang SM, Katova T, Kosiborod MN, Latkovskis G, Lee AP, Linssen GCM, Llamas-Esperon G, Mareev V, Martinez FA, Melenovsky V, Merkely B, Nodari S, Petrie MC, Saldarriaga CI, Saraiva JFK, Sato N, Schou M, Sharma K, Troughton R, Udell JA, Ukkonen H, Vardeny O, Verma S, von Lewinski D, Voronkov LG, Yilmaz MB, Zieroth S, Lay-Flurrie J, van Gameren I, Amarante F, Viswanathan P, McMurray JJV, (et al.), 2024, Baseline characteristics of patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: The FINEARTS-HF trial, European Journal of Heart Failure, 26(6):1334-1346	A7 anderer Publikationstyp
7.	Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Pitt B, Senni M, Shah SJ, Voors AA, Zannad F, Desai AS, Jhund PS, Viswanathan P, Bomfim Wirtz A, Schloemer P, Lay-Flurrie J, McMurray JJV, Solomon SD, (et al.), 2024, Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Rationale and design of the FINEARTS-HF trial, European Journal of Heart Failure, 26(6):1324-1333	A7 anderer Publikationstyp

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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	20	19 (Nr. 1 – 19)	1
CTIS	25	25 (Nr. 20 – 44)	0
EU-CTR	6	5 (Nr. 45 – 49)	1
Summe	51	49	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT01345656	A Randomized, Double-blind, Multi-center Study to Assess Safety and Tolerability of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Subjects With Stable Chronic Heart Failure With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Mild (Part A) or Moderate (Part B) Chronic Kidney Disease Versus Placebo (Part A) or Versus Placebo and Spironolactone (Part B). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01345656	A1 andere Population
2.	NCT01687920	Single Center, Randomized, Open-label, 5-fold Crossover Study in Healthy Male Subjects to Investigate the Pharmacokinetic Dose Proportionality of BAY94-8862 Given as 5 Different Single Oral IR Tablet Doses (1.25, 2.5, 5.0, 7.5 and 10 mg). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01687920	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3.	NCT01807221	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. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01807221	A1 andere Population
4.	NCT01955694	A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Multi-center Study to Assess Safety and Efficacy of BAY94-8862 in Japanese 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 Moderate Chronic Kidney Disease Alone Versus Eplerenone. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01955694	A1 andere Population
5.	NCT04881994	Investigation of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Finerenone (BAY 94-8862) in Subjects With Hepatic Impairment (Classified as Child Pugh A or B) and in Age-, Weight-, and Gender-matched Healthy Subjects Following a Single Oral Dose in a Single-center, Non-randomized, Non-controlled, Non-blinded, Observational Study With Group Stratification. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04881994	A5 anderer Studientyp
6.	NCT04908436	Investigation of Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BAY 94-8862 in Male and Female Subjects With Renal Impairment and in Age- and Weight-matched Healthy Subjects Following a Single Oral Dose of 10 mg BAY 94-8862 IR Tablet in a Single-center, Non-randomized, Non-controlled, Non-blinded, Observational Study With Group Stratification. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04908436	A5 anderer Studientyp
7.	NCT05974566	Efficacy and Safety of Finerenone in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05974566	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT06008197	Randomized Trial to Determine the Efficacy and Safety of Finerenone on Morbidity and Mortality Among Heart Failure Patients With Left Ventricular Ejection Fraction Greater Than or Equal to 40% Hospitalized Due to an Episode of Acute Decompensated Heart Failure (REDEFINE-HF). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06008197	A7 anderer Publikationstyp
9.	NCT06024746	Combined Efficacy and Safety of an Early, Intensive, Management Strategy with Finerenone and SGLT2 Inhibitor in Patients Hospitalized with Heart Failure (CONFIRMATION-HF). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06024746	A7 anderer Publikationstyp
10.	NCT06033950	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pragmatic Study to Evaluate Finerenone on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Who Are Intolerant of or Not Eligible for Treatment with Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists (FINALITY-HF). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06033950	A1 andere Population
11.	NCT06059664	The Effect of Finerenone in Kidney Transplant Recipients: The EFFECTOR Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06059664	A1 andere Population
12.	NCT06082063	Multifactorial Intervention to Reduce Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06082063	A2 andere Intervention
13.	NCT06143566	Polypill Strategy for Prevention of Cardiomyopathy Among Patients With Diabetes at Risk of Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06143566	A1 andere Population
14.	NCT07116512	Randomized, Non-blinded, Two-way Crossover Study to Assess Bioequivalence Between Finerenone Study Intervention A (Test) and Study Intervention B (Reference) in Healthy Male Adult Participants. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07116512	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT07188805	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Investigate the Efficacy, Safety, and PK/ PD of Finerenone, in Addition to Standard-of-care, in Pediatric Patients, 6 Months to < 18 Years of Age With Heart Failure (HF) and Left Ventricular Systolic Dysfunction (LVSD). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07188805	A1 andere Population
16.	NCT07192952	A Phase 3, Single-arm, Open-label Extension Study to Evaluate the Safety of Finerenone in Addition to Standard of Care, in Pediatric Heart Failure Patients, From Birth to 18 Years of Age, With Left Ventricular Systolic Dysfunction (LVSD). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07192952	A5 anderer Studientyp
17.	NCT07270367	Finerenone and Cardiac Remodeling: A Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate The Effects of Finerenone on Ventricular Remodeling. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07270367	A7 anderer Publikationstyp
18.	NCT07326631	Finerenone for Cardiorenal Protection in Diabetic CKD: Impact on Renal Function Decline and Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07326631	A5 anderer Studientyp
19.	NCT07351864	Impact of Finerenone in Combination With Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitor in Patients With Heart Failure. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07351864	A5 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
20.	2023-504885-50-00	(20186 - FIONA OLE) 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 from 1 to 18 years of age with chronic kidney disease and proteinuria. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504885-50-00	A5 anderer Studientyp
21.	2023-505794-32-04	Multifactorial intervention to reduce cardiovascular disease in type 1 diabetes. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505794-32-04	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
22.	2023-506434-69-00	FINESSE; Optimization of albuminuria lowering therapies to individual patients with CKD using FINerenone and SEmaglutide (FINESSE-CKD). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506434-69-00	A1 andere Population
23.	2023-506897-11-00	(21177) 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 kidney disease in patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506897-11-00	A1 andere Population
24.	2023-506981-30-00	(21839) 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 chronic kidney disease and type 2 diabetes. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506981-30-00	A1 andere Population
25.	2023-507449-27-00	Clinical validation study of urinary clusterin and EGF in patients with chronic kidney disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507449-27-00	A1 andere Population
26.	2023-507449-27-01	A biomarker-targeted clinical trial to optimize treatment for patients with chronic kidney disease. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507449-27-01	A1 andere Population
27.	2023-508266-15-00	Effects of Finerenone on Renal Hemodynamics and Oxidative Stress. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508266-15-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	2023-508581-15-00	RandomizEd trial to DEtermine the efficacy and safety of FINerenone on morbidity and mortality among heart failure patients with left ventricular ejection fraction greater than or equal to 40% hospitalized due to an episode of acute decompensated Heart Failure (REDEFINE-HF). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508581-15-00	A7 anderer Publikationstyp
29.	2023-508585-15-00	Optimization of Albuminuria-Lowering Therapies for Individual Patients with Type 2 Diabetes Using Empagliflozin and Finerenone in a Pilot Remote Clinical Trial. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508585-15-00	A1 andere Population
30.	2023-508874-27-00	COmBiNeD eFFlacy and safety of an eaRly, intensive MANagement sTrategy with fInerenOne and SGLT2 iNhibitor in patients hospitalized with Heart Failure (CONFIRMATION-HF). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508874-27-00	A2 andere Intervention
31.	2024-511325-67-00	The Chronic kidney disease Adaptive Platform Trial Investigating Various Agents for Therapeutic Effect (CAPTIVATE). CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511325-67-00	A1 andere Population
32.	2024-516597-30-00	The FibroCAN study. Mineralocorticoid receptor antagonist treatment for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516597-30-00	A1 andere Population
33.	2024-518682-95-00	SIGNAL - Body fluid proteome SIGNatures for persoNALised intervention to prevent cardiovascular and renal complications in diabetes. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518682-95-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34.	2024-520253-21-00	The Chronic Kidney Disease Adaptive Platform Trial Investigating Various Agents for Therapeutic Effect (CAPTIVATE). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520253-21-00	A1 andere Population
35.	2025-520660-18-00	Pharmacological optimization in prevention in Heart Failure: A Sex-gap? (PopS-HF Trial). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520660-18-00	A2 andere Intervention
36.	2025-522503-18-00	Semaglutide and Finerenone for Kidney and Vascular Protection in CKD. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522503-18-00	A1 andere Population
37.	2025-523075-32-00	FINE-START; A parallel-group, randomized, prospective, interventional, double-blind, multicenter global Phase 3 study to investigate the efficacy and safety of finerenone versus placebo, in participants with chronic kidney disease not using renin-angiotensin-system inhibitors. CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523075-32-00	A1 andere Population
38.	2023-508875-35-00	A randomized, double-blind, placebo-controlled pragmatic study to evaluate FINerenone on clinicAL efficacy and safeTY in patients with Heart Failure and reduced ejection fraction who are intolerant of or not eligible for treatment with steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (FINALITY-HF). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508875-35-00	A1 andere Population
39.	2024-519829-38-00	(21466) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study to investigate the efficacy, safety, and PK/ PD of finerenone, in addition to standard-of-care, in pediatric patients, 6 months to < 18 years of age, with heart failure (HF) and left ventricular systolic dysfunction (LVSD). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519829-38-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	2024-519830-22-00	(21467) A Phase 3, single-arm, open-label extension study to evaluate the safety of finerenone in addition to standard of care, in pediatric heart failure patients, from birth to 18 years of age, with left ventricular systolic dysfunction (LVSD). CTIS. 2026. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519830-22-00	A5 anderer Studientyp
41.	2022-502385-24-00	A study to compare how much of the study treatment finerenone gets into the blood when the same amount is taken in one and in two tablets in healthy male participants. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502385-24-00	A1 andere Population
42.	2022-503024-27-00	(22267) A parallel-group, randomized, prospective, interventional, double-blind, multicenter global Phase 3 study to investigate the efficacy and safety of finerenone versus placebo, in addition to standard of care, in participants with chronic kidney disease and type 1 diabetes. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-503024-27-00	A1 andere Population
43.	2023-504446-58-00	Effect of Treatment with Finerenone on Cardio-Renal Target Organ Damage in Patients with Type 2 Diabetes – A Randomized Trial. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504446-58-00	A1 andere Population
44.	2023-504884-17-00	(19920) A 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and PK/PD of an age-and body weightadjusted oral finerenone regimen, in addition to an ACEI or ARB, for the treatment of children, 6 months to <18 years of age, with chronic kidney disease and proteinuria. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504884-17-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
45.	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 dysfunction and mild (Part A) or moderate (Part B) chronic kidney disease versus placebo (Part A) or versus placebo and spironolactone (Part B). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000301-45	A1 andere Population
46.	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 failure with left ventricular systolic dysfunction and either type 2 diabetes mellitus with or without chronic kidney disease or moderate chronic kidney disease alone versus eplerenone. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002627-15	A1 andere Population
47.	2015-000990-11	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. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000990-11	A1 andere Population
48.	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 patients with chronic heart failure decompensation and additional risk factors, either type 2 diabetes mellitus or chronic kidney disease or both. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002168-17	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
49.	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 kidney disease in patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.02.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000421-27	A1 andere Population

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 4-138 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 4-138 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FINEARTS-HF

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit symptomatischer HF und LVEF $\geq 40\%$
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und 1:1-Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Protokoll vom 05.03.2020 wurde wie folgt geändert: Lokales Amendment, 24.03.2020, China 1 - Blutproben für explorative Biomarker wurden bei chinesischen Patienten nicht entnommen Lokales Amendment, 06.03.2020, Japan 1 - Modifizierter CKD-EPI Koeffizient von 0,831 - Krankheitsbezogene Ereignisse und Ereignisse, welche für einen anderen Endpunkt relevant sind, werden für indische Patienten zusätzlich als SUE berichtet, falls sie der Definition eines SUE entsprechen. Dies betrifft unter anderem die Ereignisse Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, HF-bedingte Hospitalisierung, das Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern und andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen Lokales Amendment, 27.04.2020, Vereinigtes Königreich 1 - Erythromycin in Liste nicht erlaubter Medikamente bei Ausschlusskriterien aufgenommen Lokales Amendment, 03.06.2020, Slowakei 1 - Schwangerschaftstests für weiblichen Patientinnen für alle regulären Visiten im Studienzentrum während der Studie hinzugefügt Lokales Amendment, 21.06.2020, Vereinigte Staaten 1 - Implementierung eines dezentralisierten Studienmodells für einen kleinen Teil der Patienten. Ausgewählte Visiten im Studienzentrum werden durch Visiten im zuhause des Patienten ersetzt. Diese bestehen aus einem Besuch durch einen Studienkrankenpfleger und anschließendem Gespräch mit dem Prüfarzt über eine Studienapp. Globales Amendment 1, 21.09.2020 - Hinzufügen eines SARS-VoV-2-Serologie-Test zu Baseline sowie jährlich - Erhebungsplan für NT-proBNP und hs-TnT geändert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeitpunkt der Laborerhebung für Visite 2 und nachfolgende Visiten auf bis zu 3 Tage vor der Visite geändert • Zeitpunkt der Entnahme von Proben für PK angepasst • Möglichkeit hinzugefügt, PK-Proben auf spätere Visiten zu verschieben • Erythromycin in Liste nicht erlaubter Medikamente bei Ausschlusskriterien aufgenommen • Möglichkeit hinzugefügt, Fragebögen mithilfe einer unterstützenden Person auszufüllen • Zeit für die Aufzeichnungen und Dokumente verwahrt werden auf 15 Jahre verlängert. Lokales Amendment, 15.12.2020, Litauen 1 • Zeitperiode für Messung von LVEF und strukturellen Auffälligkeiten des Herzens für Einschlusskriterien auf 90 Tage verkürzt Lokales Amendment, 21.21.2020, Indien 1 • Krankheitsbezogene Ereignisse und Ereignisse, welche für einen anderen Endpunkt relevant sind, werden für indische Patienten zusätzlich als SUE berichtet, falls sie der Definition eines SUE entsprechen. Dies betrifft unter anderem die Ereignisse Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, HF-bedingte Hospitalisierung, das Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern und andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen. Lokales Amendment, 23.02.2021, China 2 • SARS-VoV-2-Serologie-Test entfällt in China Lokales Amendment, 13.06.2021, Japan 2 • Übernahme der eCRF-Änderungen aus dem globalen Amendment 1 in japanischen eCRF • Details zum entblindeten Berichten der SUSAR hinzugefügt. Um die Integrität der Studie zu wahren, wurden die aus krankheitsbezogenen Ereignissen und Ereignissen, welche für einen anderen Endpunkt relevant sind, abgeleiteten SUSAR von der Entblindung ausgenommen. Die verblindeten SUSAR-Berichte wurden an die japanischen Behörden geschickt, um die lokalen regulatorischen Anforderungen zu erfüllen. Lokales Amendment, 13.06.2021, Indien 2 • Details zum entblindeten Berichten der SUSAR hinzugefügt. Um die Integrität der Studie zu wahren, wurden die aus krankheitsbezogenen Ereignissen und Ereignissen, welche für einen anderen Endpunkt relevant sind, abgeleiteten SUSAR von der Entblindung ausgenommen. Die verblindeten SUSAR-Berichte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden an die indischen Behörden geschickt, um die lokalen regulatorischen Anforderungen zu erfüllen. Globales Amendment 2, 16.05.2022 • Anpassung des Prozentsatzes der eGFR-Komponente des sekundären zusammengesetzten Nierenendpunkts von 40% auf 50% • Hinzufügen der folgenden explorativen Endpunkte: Veränderung des UACR gegenüber Baseline, des explorativen zusammengesetzten Nierenendpunkts und der mittleren Änderungsrate des eGFR • Entfernen der SARS-VoV-2-Serologie-Tests • Zusätzliche Erhebung von NT-proBNP zu Visite 4 • Auflagen zur Verwendung von MRA angepasst • Details zu paroxysmale Vorhofflimmern für Einschlusskriterium zu NT-proBNP hinzugefügt • Erlaubnis von moderaten CYP3A4-Inhibitoren; Verbot von moderaten CYP3A4-Induktoren • Hinzufügen der Möglichkeit für erneutes Screening unter bestimmten Umständen (z. B. pandemiebedingte Störungen) • Telefonvisite im Fall eines Abbruchs der Studienmediation erlaubt, falls eine Visite im Studienzentrum nicht möglich sein sollte. • Möglichkeit hinzugefügt, die Behandlung mit der Studienmedikation wieder aufzunehmen, falls der ursprüngliche Grund für das Absetzen nicht mehr zutrifft. • Möglichkeit hinzugefügt, um unter außergewöhnlichen Umständen die Dosis zu verringern Lokales Amendment, 26.08.2022, Argentinien 1, Brasilien 1, Mexiko 1, Russland 1, Ukraine 1 • Hinzufügen der Möglichkeit Laborproben in lokalen Laboren zu analysieren, statt im Zentrallabor, falls eine Lieferung aufgrund von z. B. einer Pandemie, einer Naturkatastrophe oder einer regionalen Krise nicht möglich sein sollte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Schriftliche Einverständniserklärung, die vor allen studienspezifischen Verfahren unterzeichnet wurde. 2. Männer und Frauen im Alter von 40 Jahren oder älter, zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung 3. Diagnose von HF mit NYHA Klasse II-IV. Ambulant oder stationär behandelt primär für HF 4. Behandlung mit Diuretika für mindestens 30 Tage vor Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Dokumentierte LVEF von $\geq 40\%$ gemessen über jegliche Modalität innerhalb der letzten 12 Monate, spätestens zum Zeitpunkt der Screening-Visite 6. Strukturelle Auffälligkeiten im Herzen basierend auf jeglichem lokalen bildgebenden Verfahren innerhalb der letzten 12 Monate, definiert als einer der folgenden Befunde: a. Durchmesser des linken Vorhofs $\geq 3,8$ cm b. Fläche des linken Vorhofs ≥ 20 cm² c. Volumenindex des linken Vorhofs > 30 mL/m² d. Masseindex des linken Vorhofs ≥ 115 g/m² für Männer bzw. 95 g/m² für Frauen e. septal thickness or posterior wall thickness ≥ 1.1 cm 7. NT-proBNP ≥ 300 pg/mL im Sinusrhythmus und Patient hat keine andauernde Diagnose von paroxysmalem Vorhofflimmern oder NT-proBNP ≥ 900 pg/mL in Vorhofflimmern^{b,c} beobachtet zu folgendem Zeitpunkt: a. Innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung, falls der Patient wegen HF hospitalisiert wurde, was zum Beginn oder der Änderung eine Therapie wegen HF führte oder falls der Patient eine dringende HF-bedingte Visite hatte, welche eine Therapie mit i.v. Diuretika benötigte. b. Innerhalb von 30 Tagen, falls der Patient nicht wegen HF hospitalisiert wurde und keine dringende HF-bedingte Visite hatte. 8. Frauen im gebärfähigen Alter können nur in die Studie aufgenommen werden, wenn ein Schwangerschaftstest bei der Screening-Visite negativ ausfiel und sie sich bereit erklärten, eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden, welche in Übereinstimmung steht mit den lokalen Richtlinien zum Einsatz von Verhütungsmitteln und der Teilnahme an klinischen Studien. Ausschlusskriterien: 9. eGFR ≤ 25 mL/min/1,73 m² während entweder der Screening- oder der Randomisierungsvisite. Zu beiden Visiten ist eine Neubestimmung des eGFR erlaubt. 10. Serumkaliumwert von $> 5,0$ mmol/L während entweder der Screening- oder der Randomisierungsvisite. Zu beiden Visiten ist eine Neubestimmung des Kaliums erlaubt. 11. Akute entzündliche Herzerkrankung z. B. akute Myokarditis innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung 12. Myokardinfarkt oder anderes Ereignis, welches die Auswurfraction verringern könnte innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung 13. Koronararterien-Bypass-Operation innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Perkutane Koronare Intervention innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung 15. Schlaganfall oder transitorische ischämische Hirnattacke innerhalb von 90 Tagen vor Randomisierung 16. Wahrscheinliche alternative Gründe für die HF-Erkrankung des Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes primär für die Atemnot des Patienten verantwortlich sind wie zum Beispiel signifikante Lungenerkrankungen, Anämie oder Übergewicht. Insbesondere Patienten mit den Folgenden sind ausgeschlossen: a. Schwere Lungenerkrankung, welche Sauerstoff zu Hause oder chronische orale Steroidtherapie erfordert. b. Vorgeschichte arterielle Hypertension der Lunge c. Hämoglobin <10 g/dL d. Erkrankung der Herzklappe, welche vom Prüfarzt als signifikant eingeschätzt wird. e. BMI >50 kg/m² zum Zeitpunkt der Screening-Visite 17. Systolischer Blutdruck von ≥ 160 mmHg, falls nicht unter Behandlung mit drei oder mehr blutdrucksenkenden Medikamenten oder ≥ 180 mmHg unabhängig von blutdrucksenkenden Medikamenten, festgestellt in zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von mindestens zwei Minuten während entweder der Screening- oder der Randomisierungsvisite 18. Lebensbedrohliche oder unkontrollierte Arrhythmie während entweder der Screening- oder der Randomisierungsvisite, die allerdings nicht auf eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern oder Vorhofflattern mit einer ventrikulären Ruherate von >110 bpm begrenzt sind 19. Symptomatische Hypotonie mit mittlerem SBP von <90 mmHg während entweder der Screening- oder der Randomisierungsvisite 20. Jeder primäre Grund von HF, für den eine Operation geplant ist, z. B. eine Erkrankung der Herzklappen wie aortische Stenose oder schwere Mitralklappeninsuffizienz während entweder der Screening- oder der Randomisierungsvisite 21. Vorgeschichte von peripartaler Kardiomyopathie, chemotherapie-induzierter Kardiomyopathie, viraler Myokarditis, rechtem Herzversagen in Abwesenheit von linkseitiger struktureller Krankheit, Perikardkonstriktion, genetisch bedingter hypertropher Kardiomyopathie oder infiltrativer Kardiomyopathie einschließlich Amyloidose

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		22. Vorhandensein eines linksventrikulären Unterstützungsgeräts während entweder der Screening- oder der Randomisierungsvisite 23. Vorgeschichte von Hyperkaliämie oder akutem Nierenversagen während der Behandlung mit MRA für >7 aufeinanderfolgende Tage, welche zu einem Abbruch der Behandlung mit MRA führen. 24. Schwangere oder Stillende, wobei Schwangerschaft definiert ist als Zustand einer Frau nach dem Zeitpunkt der Empfängnis und vor dem Zeitpunkt des Abbruchs der Schwangerschaft, bestätigt durch einen positiven Urin- oder Serumtest auf humanes Choriongonadotropin. 25. Bekannte Hypersensitivität auf die Studienmedikation 26. Leberinsuffizienz klassifiziert als Child-Pugh C während entweder der Screening- oder der Randomisierungsvisite 27. Addison's Krankheit 28. Bedarf an intravenös verabreichten vasodilatierenden Medikamenten (z. B. Nitrate, Nitroprussid), intravenös verabreichten natriuretischen Peptiden (z. B. Nesiritid, Carperitid), intravenös verabreichten positiv inotropen Substanzen oder mechanischer Unterstützung (intraaortale Ballonpumpe, endotracheale Intubation, mechanische Beatmung oder ein ventrikuläres Unterstützungssystem) innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung 29. Teilnehmer, die bei der Randomisierung eine Behandlung mit mehr als einem ACEi, ARB oder ARNI oder zwei gleichzeitig benötigen. 30. Kontinuierliche (mindestens 90 Tage) Behandlung mit einem MRA (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Canrenon, Esaxerenon) innerhalb der letzten 12 Monate vor der Screening-Visite. Letzte Einnahme mindestens 30 Tage vor der Randomisierung. Die Behandlung mit dem MRA sollte nicht zum Zweck der Aufnahme in die Studie unterbrochen werden. 31. Gleichzeitige Behandlung mit einem Reninhemmer oder kaliumsparenden Diuretikum, das vor der Randomisierung und für die Dauer der Behandlung nicht abgesetzt werden kann. 32. Begleitende systemische Therapie mit potenten Cytochrom-P450-Isoenzym-3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Cobicistat, Clarithromycin) oder mäßigen oder starken Cytochrom-P450-Isoenzym-3A4-Induktoren, die 7 Tage vor der Randomisierung und für die Dauer der Behandlung nicht abgesetzt werden können. 33. Jede andere Erkrankung oder Therapie, die den Teilnehmer für diese Studie ungeeignet macht und eine Teilnahme für den gesamten geplanten Studienzeitraum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verhindert (z. B. aktive Krebserkrankung oder eine andere Erkrankung, die die Lebenserwartung auf weniger als 12 Monate begrenzt). 34. Vorherige Behandlungszuweisung in dieser Studie 35. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie (z. B. klinische Studien der Phasen 1 bis 3) oder Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung 36. Enge Verbindung zum Prüfzentrum; z. B. ein naher Verwandter des Prüfers, eine abhängige Person (z. B. Mitarbeiter oder Student des Prüfzentrums) 37. Bekannter aktueller Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch, der die Sicherheit und/oder Compliance des Teilnehmers beeinträchtigen könnte (nach Ermessen des Prüfers). 38. Patient befindet sich aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in Haft.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	654 Zentren in 37 Ländern: Australien, Österreich, Deutschland, Dänemark, Vereinigtes Königreich, Israel, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Italien, Portugal, Tschechische Republik, Ungarn, Polen, Slowakei, Bulgarien, Griechenland, Rumänien, Türkei, Finnland, Litauen, Lettland, Russische Föderation, Ukraine, China, Hong Kong, Indien, Japan, Südkorea, Malaysia, Taiwan, Kanada, Vereinigte Staaten, Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Mexiko
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Finerenon 10 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zwischen 25 und <60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) oder 20 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von ≥60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) oder 40 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Patienten mit 20 mg Anfangsdosis in der Studie konnten ab Visite 2 bei einem Serumkaliumwert von <5,0 mmol/L und einer Abnahme der eGFR um <30% gegenüber der letzten Messung auf eine Dosis von 40 mg hochtitriert werden) Placebo Placebo, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Primärer Endpunkt Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingtem Ereignis Sekundäre Endpunkte • Gesamtzahl (erstmaliger und wiederkehrender) HF-bedingter Ereignisse • Verbesserung der NYHA-Klasse von Baseline bis Monat 12 • Veränderung von Baseline bis Monat 6, 9 und 12 im TSS des KCCQ • Zeit bis renal bedingte Morbidität: Kombiniertes Endpunkt aus anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline, anhaltender Abnahme der eGFR auf $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ oder Beginn von Dialyse oder Nierentransplantation • Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache Andere explorative Endpunkte • Zeit bis zur kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung • Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache • Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung • Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache • Zeit bis zum Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung, kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline oder Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation • Mittlere Änderungsrate des eGFR, gemessen als Gesamtsteigung und deren Einzelkomponenten akute und chronische Steigung • Veränderung des UACR gegenüber Baseline • Tage am Leben und nicht im Krankenhaus • Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline gemessen Anhand des KCCQ und des EQ-5D-5L
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Global Amendment 1 Keine relevanten Änderungen der Zielkriterien Global Amendment 2 16.05.2022

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anpassung des Prozentsatzes der eGFR-Komponente des sekundären zusammengesetzten Nierenendpunkts von 40% auf 50% - Hinzufügen der folgenden explorativen Endpunkte: Veränderung des UACR gegenüber Baseline, des explorativen zusammengesetzten Nierenendpunkts und der mittleren Änderungsrate des eGFR
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand eines gemeinsamen Frailty-Modells für HF-bedingte Ereignisse und kardiovaskulär bedingten Tod bestimmt. Dabei wurde von patientenspezifischen, gamma-verteilten Frailties, einem homogenen Poisson-Prozess für die HF-bedingten Ereignisse und einer Exponentialverteilung für den kardiovaskulär bedingten Tod ausgegangen. Der Frailty-Term wurde dabei für die HF-bedingten Ereignisse und den kardiovaskulär bedingten Tod als gleich angenommen. Der Placebo-Ratenparameter des Poisson-Prozesses und die Hazard-Rate der Exponentialverteilung wurden zunächst mit 0,014 HF-bedingten Ereignisse pro Monat pro Teilnehmer bzw. 0,004 kardiovaskulär bedingten Todesfällen pro Monat pro Teilnehmer festgelegt. Die Ratenparameter für kardiovaskulär bedingte Todesfälle wurden anschließend um 25% erhöht, was zu einer Rate von 0,005125 kardiovaskulär bedingten Todesfällen pro Monat pro Teilnehmer führte. Für die HF-bedingten Ereignisse wurde die Rate um 30% auf 0,0182 HF-bedingte Ereignisse pro Monat pro Teilnehmer erhöht. Als Frailty-Varianz wurde 5,0 gewählt. Als Behandlungseffekte wurden für den kardiovaskulär bedingten Tod ein HR von 0,8 und für die HF-bedingten Ereignisse ein HR von 0,75 angenommen. Bei ca. 5500 ergibt das Modell ca. 1310 Erstereignisse und ca. 2375 Gesamtereignisse, was einer Power von 90% für einen beidseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,05 entspricht. Da die beobachteten Behandlungseffekte geringer waren als im Modell angenommen, wurde in Version 2.0 des SAP vom 24.02.2023 die Fallzahl auf 6000 erhöht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Interimsanalyse war nach Auftreten von 2/3 der benötigten Gesamtzahl von Ereignissen des primären Endpunkts geplant und wurde planmäßig durchgeführt. Am 23.08.2023 teilte das DMC die Entscheidung, die Studie wie geplant ohne Änderungen des Protokolls fortzuführen, mit.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde stratifiziert nach • Linksventrikuläre Auswurffraktion (<60% vs. ≥60%) • Region (Westeuropa und Ozeanien vs. Südwesteuropa vs. Mitteleuropa vs. Südosteuropa vs. Nordosteuropa vs. Asien vs. Nordamerika vs. Lateinamerika)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung mittels IVRS/IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Jedem Patienten wurde durch das IVRS/IWRS automatisch eine individuelle Identifikationsnummer zugewiesen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Verblindung wurde durch identisch aussehende Medikamente gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo, das der aktiven Medikation optisch gleicht und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Analyse des primären Endpunkts Alle Ereignisse des primären Endpunkts mussten von einem unabhängigen CEC positiv adjudiziert werden. Die primäre Analyse des primären Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. In die Analyse gehen alle Ereignisse aus dem Zeitraum zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag der EoS-Visite nach Entscheidung über das Studienende oder dem Tag der Benachrichtigung über das Studienende +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. Zur Schätzung des RR mit zweiseitigem 95%-KI wird ein nach den Randomisierungsfaktoren stratifiziertes Anderson-Gill-Model verwendet. Zur Beurteilung des Gruppenunterschieds wird der p-Wert aus dem Anderson-Gill-Model herangezogen. Zusätzlich werden ein Punktschätzer und 95%-KI für das RR berechnet und für die Berechnung des HR wurde ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet. Kaplan-Meier-Kurven werden dargestellt. Primäre Analyse der sekundären Endpunkte Die primäre Analyse der sekundären Endpunkte wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Die Analyse der Ereigniszeit-Endpunkte wird, mit Modifikationen der Zensierungsregeln, analog zur Analyse des HR (Cox-Regressionsmodell) des primären Endpunkts durchgeführt. Für die Verbesserung der NYHA-Klasse zu Monat 12 wird ein logistisches Regressionsmodell mit Kovariaten für Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren des primären Endpunkts berechnet. Für die Veränderung im TSS des KCCQ zu Monat 12 wird ein MMRM mit Kovariaten für Behandlungsgruppe, Baseline, Visite, Baseline-Visite-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren des primären Endpunkts berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Explorative Subgruppenanalysen wurden für den primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt. Die Analysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	umfassen deskriptive Statistiken, grafische Darstellung der geschätzten Behandlungseffekte mit 95%-KI in einem Forest-Plot und einen statistischen Test auf Interaktion. Die folgenden Subgruppen wurden im SAP präspezifiziert: • Region (Westeuropa, Oceania und andere vs. Osteuropa vs. Asian vs. Nordamerika vs. Lateinamerika) • Linksventrikuläre Auswurfraction (<60% vs. ≥60%) • Serumkaliumwert zu Baseline (≤4,5 vs. >4,5 mmol/L) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (<60 vs. ≥60 mL/min/1,73 m²) • Vorhofflimmern während des Baseline-EKG (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Diabetes mellitus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Index HF-bedingtes Ereignis (≤7 Tage vor Randomisierung vs. >7 Tage-≤3 Monate vs. >3 Monate oder kein Ereignis) • BMI (<30 vs. ≥30 kg/m²) • Systolischer Blutdruck zu Baseline (<Median vs. ≥Median) • ACEi-, ARB- oder ARNI-Einnahme zu Baseline (ja vs. nein) • SGLT2-Inhibitor-Einnahme zu Baseline (ja vs. nein) • NYHA-Klasse zu Baseline (II vs. III/IV) • NT-proBNP zu Baseline (≤Median vs. >Median) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (<30 vs. ≥30 mg/g) Darüber hinaus wurden die folgenden, üblicherweise erforderlichen, Subgruppen präspezifiziert: • Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (<Median vs. ≥Median)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Finerenon a) 3.011 b) 2.993 c) 3.003 Placebo a) 3.005 b) 2.993 c) 2.998

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Visite: 14.09.2020 Letzter Patient, letzte Visite: 14.06.2024 Studienende: 14.06.2024 Finaler Database-Lock: 25.06.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010. b: Oder falls der Status bezüglich des Vorhofflimmerns unbekannt sein sollte oder der Patient eine andauernde Diagnose von paroxysmalem Vorhofflimmern hat. c: Falls der Patient mit Sacubitril/Valsartan behandelt wird, sollte nur der NT-proBNP-Wert verwendet werden		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

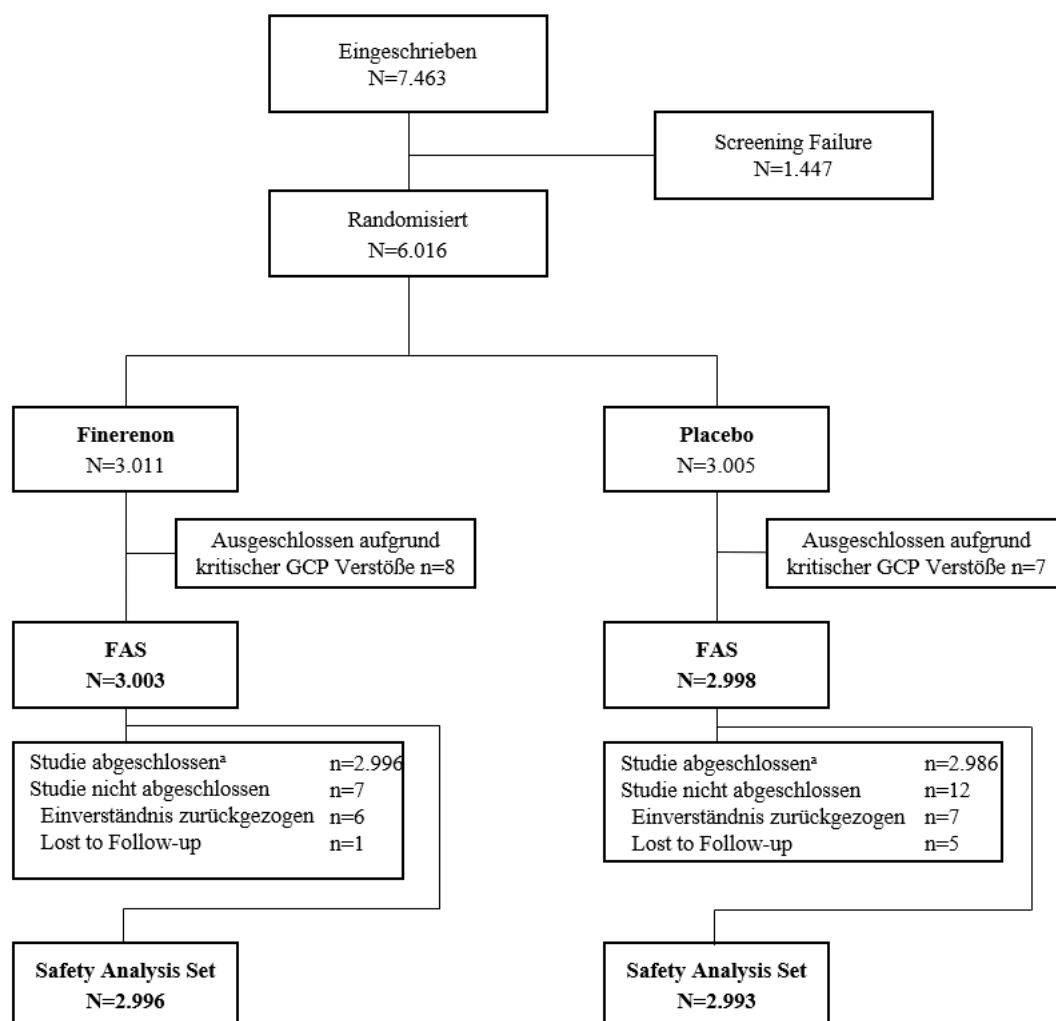


Abbildung 115 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FINEARTS-HF

a: Die Studie gilt als abgeschlossen, sofern nach Benachrichtigung über das Studienende 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 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIDELIO-DKD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon im Vergleich zu Placebo und jeweils zusätzlich zur SoC hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung bei Patienten mit T2DM und klinisch diagnostizierter DKD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und 1:1-Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Protokoll vom 10.06.2015 wurde insgesamt viermal wie folgt geändert: Lokales Amendment 1, 18.08.2015, Japan - 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. Lokales Amendment 2, 29.07.2016, Türkei - Änderung des Namens des Sponsors Amendment 3, 02.05.2017 - Um der unerwartet niedrigen Rekrutierungsrate Rechnung zu tragen, wurden die Studiendauer und die Anzahl der weltweit erforderlichen Standorte erhöht. - Um ein erneutes Screening zu einem früheren Zeitpunkt zu ermöglichen, auch wenn der Grund für das Versagen des ersten Screenings ein erhöhter Kaliumwert im Blut war, wurden die Regeln für das erneute Screening geändert. - Um die Randomisierung von Patienten zu ermöglichen, bei denen in jüngerer Zeit eine kardiovaskuläre Erkrankung aufgetreten ist (d. h. Schlaganfall, transitorische ischämische Hirnattacke, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite), wurde das entsprechende Ausschlusskriterium geändert. - Um eine Aufdosierung des Studienmedikaments zu jedem 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung der empfohlenen Blutdruckziele nach der Randomisierung entsprechend der neuesten Literatur • Hinzufügen der Definition des Endpunkts Beginn von Nierenversagen • Administrative Änderungen (z. B. Aktualisierung des Namens des Sponsors) • Verbesserung der Klarheit und Korrektur von Tippfehlern oder Unstimmigkeiten Amendment 4, 26.02.2019 • 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. • Festlegung von Baseline-Werten, um den Umgang mit Patienten zu klären, die bei der Randomisierung nicht sofort mit der Behandlung mit dem Studienmedikament begonnen haben. • Um der langwierigeren Natur der Entwicklung und Diagnose der klinischen Outcome-Ereignisse von Interesse, die im Zusammenhang mit der Behandlung sind, besser Rechnung zu tragen, wurde das Zeitfenster für on-treatment Wirksamkeitsanalysen von 3 auf 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments verlängert. • Präzisere Formulierung der Art des Abbruchs; von besonderem Interesse sind die Auswirkungen eines dauerhaften Abbruchs des Studienmedikaments. • Präzisierung der Definition von behandlungsbedingten UE, um zulässige Unterbrechungen der Studienmedikation (d. h. vorübergehende Unterbrechungen) zu berücksichtigen, die über längere Zeiträume erfolgt sein können. • Spezifizierung der Unterbrechung der Studienbehandlung in ähnlicher Weise wie bei der Darstellung der UE für die Analyse von Laborparametern • Streichung einiger Laboranalysen (absoluter Wert des Serumkaliumwerts >5,0 mmol/L, relative Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ gegenüber Baseline und Anstieg des Serumkreatinins um >0,3 mg/dL und >0,5 mg/dL gegenüber Baseline), die keine zusätzlichen klinisch relevanten Informationen liefern. • Verbesserung der Klarheit und Korrektheit
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien 1. Schriftliche Einverständniserklärung, die vor allen studienspezifischen Verfahren unterzeichnet wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Männer oder Frauen im Alter von 18 Jahren und älter; die untere Altersgrenze konnte höher liegen, wenn dies in dem teilnehmenden Land gesetzlich vorgeschrieben ist. 3. Frauen im gebärfähigen Alter konnten nur in die Studie aufgenommen werden, wenn ein Schwangerschaftstest bei der Screening-Visite negativ ausfiel und sie sich bereit erklärten, eine angemessene Verhütungsmethode anzuwenden. Angemessene Empfängnisverhütung wurde definiert als eine Kombination von mindestens zwei wirksamen Verhütungsmethoden, von denen mindestens eine physische Barriere darstellt (z. B. Kondome mit hormoneller Empfängnisverhütung oder Implantate oder kombinierte orale Verhütungsmittel, bestimmte Intrauterinpressare). Frauen galten als postmenopausal und nicht im gebärfähigen Alter, wenn sie 12 Monate lang eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit einem geeigneten klinischen Profil (z. B. altersentsprechend) oder sechs Monate lang spontane Amenorrhoe mit Serumspiegeln des follikelstimulierenden Hormons >40 mIU/mL (nur für die USA: Spiegel des follikelstimulierenden Hormons >40 mIU/mL und Estradiol <20 pg/mL) oder eine chirurgische Behandlung wie bilaterale Tubenligatur, bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie hatten. 4. Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association 5. Patienten mit einer klinischen Diagnose einer DKD basierend auf einem der folgenden Kriterien bei der Run-in- und der Screening-Visite: - Anhaltend hohe Albuminurie, definiert als UACR von ≥ 30 mg/g ($\geq 3,4$ mg/mmol) aber < 300 mg/g ($< 33,9$ mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von ≥ 25 aber < 60 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) und Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie in der Anamnese Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit hoher Albuminurie und Vorliegen einer diabetischen Retinopathie in der Anamnese wurde auf etwa 10% der Gesamtpopulation beim Screening begrenzt. oder - Anhaltend sehr hohe Albuminurie, definiert als UACR von ≥ 300 mg/g ($\geq 33,9$ mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von ≥ 25 aber < 75 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit einer eGFR von ≥ 60 bis < 75 mL/min/1,73 m² und sehr hoher Albuminurie wurde auf etwa 10% der Gesamtpopulation mit sehr hoher Albuminurie beim Screening begrenzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 6. Vorbehandlung mit ACEi und ARB wie folgt: • Behandlung mit einem ACEi und/oder ARB für mindestens vier Wochen vor der Run-in-Visite • Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite • Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB in der maximal verträglichen zugelassenen Dosis (jedoch nicht unter der minimalen zugelassenen Dosis), vorzugsweise ohne Anpassung der Dosis oder der Wahl des Wirkstoffs oder einer anderen blutdruck- oder blutzuckersenkenden Behandlung für mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite 7. Serumkaliumwert $\leq 4,8$ mmol/L sowohl bei der Run-in- als auch der Screening-Visite Anmerkung: Eine erneute Bestimmung des Kaliums war bei der Run-in- und der Screening-Visite zulässig. 8. Fähigkeit, studienbezogene Anweisungen zu verstehen und zu befolgen Ausschlusskriterien Medizinische und chirurgische Vorgeschichte 1. Bekannte signifikante nicht diabetische Nierenerkrankung, einschließlich klinisch relevanter Nierenarterienstenose 2. UACR > 5.000 mg/g (> 565 mg/mmol) bei der Run-in- oder Screening-Visite Anmerkung: Eine erneute Bewertung war zulässig, bei einem UACR > 5.000 mg/g in einer der drei Urinproben, die bei den Run-in- und Screening-Visiten gesammelt wurden. 3. HbA1c $> 12\%$ (> 108 mmol/mol) bei der Run-in- oder Screening-Visite 4. Unkontrollierte arterielle Hypertonie mit mittlerem sitzenden SBP von ≥ 170 mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von ≥ 110 mmHg bei der Run-in-Visite oder mittlerem sitzenden SBP von ≥ 160 mmHg oder mittlerem sitzenden DBP von ≥ 100 mmHg bei der Screening-Visite 5. Mittlerer SBP von < 90 mmHg bei der Run-in- oder Screening-Visite 6. Patienten mit klinischer Diagnose einer chronischen HFrEF und anhaltenden Symptomen (NYHA-Klasse II bis IV) bei der Run-in-Visite (1A-Empfehlung für MRA) 7. Schlaganfall, transitorischer ischämischer Hirninfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite 8. Dialyse aufgrund akuten Nierenversagens innerhalb der letzten 12 Wochen vor der Run-in-Visite 9. Vorhandenes Nieren-Allotransplantat oder geplante Nierentransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate ab der Run-in-Visite 10. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienbehandlung (Wirkstoff oder Hilfsstoffe) 11. Addison-Krankheit 12. Leberinsuffizienz klassifiziert als Child-Pugh C Medikation und Medikamenteneinnahme 13. Begleitende Therapie mit Eplerenon, Spironolacton, einem Renin-Inhibitor oder einem kaliumsparenden Diuretikum, das nicht mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite abgesetzt werden konnte. 14. Begleitende Therapie mit ACEi und ARB, die für den Zweck der Studie nicht abgesetzt werden konnte. 15. Begleitende Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren (mindestens sieben Tage vor der Randomisierung abzusetzen) Weiteres 16. Jede andere Erkrankung oder Therapie, die den Patienten für diese Studie ungeeignet gemacht hätte und eine Teilnahme während des gesamten geplanten Studienzeitraums nicht ermöglicht hätte (z. B. aktive bösartige Erkrankung oder andere Erkrankung, die die Lebenserwartung auf weniger als 12 Monate begrenzt) 17. Schwangere oder Stillende oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden 18. Frühere Teilnahme an einer Behandlung im Rahmen dieser Studie oder der Studie FIGARO-DKD 19. Vorherige (innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung) 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 20. Enge Verbindung mit der Prüfstelle, z. B. ein naher Verwandter des Prüfarztes, abhängige Person (z. B. Angestellter oder Student des Studienzentrums)
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,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Thailand, Vietnam, Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Mexiko, Australien, Neuseeland, Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Finerenon 10 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zwischen 25 und <60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) oder 20 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von ≥60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) Placebo 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	Primärer Endpunkt 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 Sekundäre Endpunkte - Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, HF-bedingter Hospitalisierung und kardiovaskulär bedingtem Tod - Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache - Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache - Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4 - Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod Andere explorative Endpunkte - Zeit bis zum Beginn von Nierenversagen - Zeit bis zur ESRD - Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR auf <15 mL/min/1,73 m² - Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥40% gegenüber Baseline - Zeit bis zur einer über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um ≥57% gegenüber Baseline - Zeit bis zum kardiovaskulär bedingten Tod - Zeit bis zum nicht-kardiovaskulär bedingten und nicht renal bedingten Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung (entweder HF-bedingte Hospitalisierung, andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung oder ein diagnostiziertes kardiovaskuläres Ereignis in Verbindung mit einer Hospitalisierung) • Zeit bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall • Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall und nicht-tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod • Anzahl der Patienten mit Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern • Anzahl der Patienten mit Neudiagnose einer HF • Veränderung des UACR gegenüber Baseline • Veränderung der eGFR gegenüber Baseline • Regression von einer stark erhöhten zu einer mäßig erhöhten Albuminurie und von einer mäßig erhöhten zu einer normalen Albuminurie, begleitet von einem Rückgang des UACR um $\geq 30\%$ gegenüber Baseline • Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um $\geq 30\%$ gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline • Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQoL-36 und des EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße wurde durch den primären Endpunkt bestimmt. 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zeigen. Die Studie endet, wenn mindestens 1.068 Ereignisse des primären Endpunkts über beide Behandlungsarmen hinweg auftraten. 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 Effekts der Interimanalyse auf die Gesamtpower der Studie wurde eine Adjustierung der Stichprobengröße als vernachlässigbar eingestuft.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Interimanalyse nach Auftreten von 2/3 der benötigten Gesamtzahl von Ereignissen des primären Endpunkts war geplant und wurde durchgeführt. Am 25.09.2019 teilte das DMC die Entscheidung, die Studie wie geplant ohne Änderungen des Protokolls fortzuführen, mit.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde stratifiziert nach • Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis <300 mg/g vs. ≥300 mg/g) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25-<45 mL/min/1.73 m² vs. 45-<60 mL/min/1.73 m² vs. ≥60 mL/min/1.73 m²)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung mittels IVRS/IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt,	Jedem Patienten wurde durch das IVRS/IWRS automatisch eine individuelle Identifikationsnummer zugewiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) ja e) ja f) ja Die Verblindung wurde durch identisch aussehende Medikamente gewährleistet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo, das der aktiven Medikation optisch gleich und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Analyse des primären Endpunkts Alle Ereignisse des primären Endpunkts mussten von einem unabhängigen CEC positiv adjudiziert werden. Die primäre Analyse des primären Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. In die Analyse gehen alle Ereignisse aus dem Zeitraum zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag der EoS-Visite nach Entscheidung über das Studienende oder dem Tag der Benachrichtigung über das Studienende +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 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 Patient 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Primäre Analyse der sekundären Endpunkte Die primäre Analyse der sekundären Endpunkte wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Die Analyse der Ereigniszeit-Endpunkte wird, mit Modifikationen der Zensierungsregeln, analog zur Analyse des primären Endpunkts durchgeführt. 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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	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. Die folgenden Subgruppen wurden im CSP präspezifiziert: • Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25-<45 mL/min/1.73 m² vs. 45-<60 mL/min/1.73 m² vs. ≥60 mL/min/1.73 m²) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30-<300 mg/g vs. ≥300 mg/g) • Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Serumkaliumwert zu Baseline (≤4,5 mmol/L vs. >4,5 mmol/L) • SBP zu Baseline (<130 mmHg vs. 130-<160 mmHg vs. ≥160 mmHg) Darüber hinaus wurden die folgenden, üblicherweise erforderlichen, Subgruppen präspezifiziert: • Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Finerenon d) 2.866 e) 2.827 f) 2.833 Placebo d) 2.868 e) 2.831 f) 2.841
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 116)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Visite: 17.09.2015 Letzter Patient, letzte Visite: 14.04.2020 Studienende: 14.04.2020 Finaler Database-Lock: 29.07.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: Nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

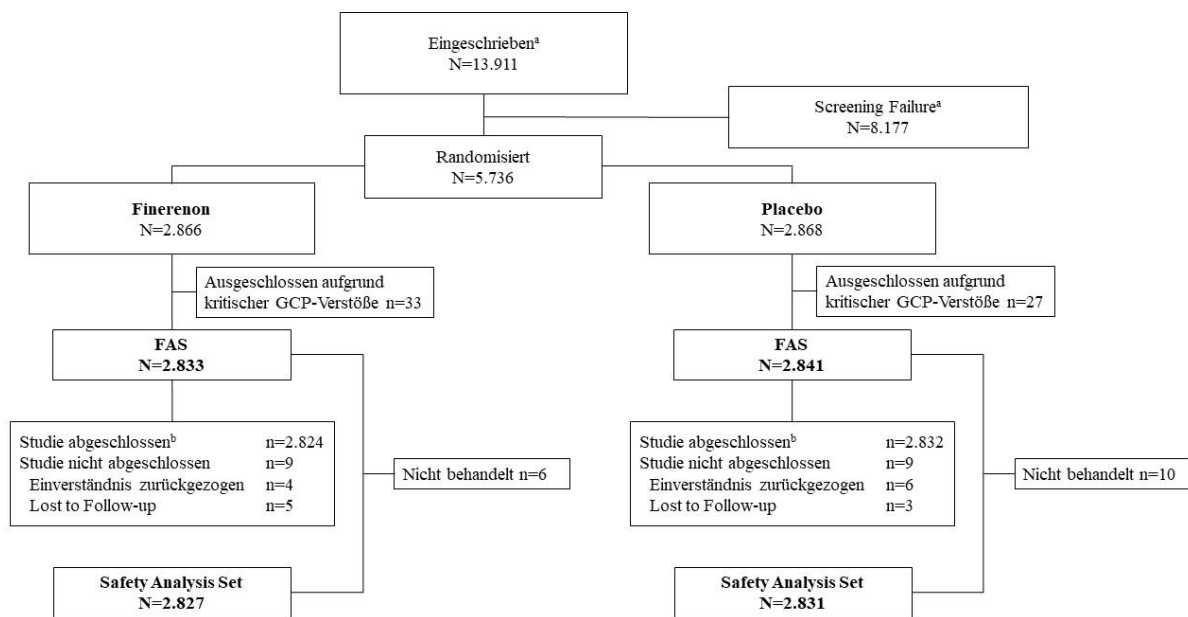


Abbildung 116 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FIDELIO-DKD

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO DKD wurden nach Studienende kritische GCP-Verstöße bei 34 Patienten in einem japanischen Studienzentrum festgestellt, unabhängig davon wurden bei zwei weiteren Patienten, die in die Studie FIDELIO DKD eingeschlossen wurden, nachträglich GCP-Verstöße festgestellt. Diese Patienten sind im Flussdiagramm enthalten. Keiner der Patienten fällt in die relevante Teilpopulation der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$.

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 Studienende 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 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FIGARO-DKD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Finerenon im Vergleich zu Placebo und jeweils zusätzlich zur SoC hinsichtlich kardiovaskulär bedingter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit T2DM und klinisch diagnostizierter DKD
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und 1:1-Zuteilungsverhältnis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Protokoll vom 10.06.2015 wurde insgesamt viermal wie folgt geändert: Lokales Amendment 1, 18.08.2015, Japan - 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. Lokales Amendment 2, 29.07.2016, Türkei - Änderung des Namens des Sponsors Amendment 3, 02.05.2017 - Um der unerwartet niedrigen Rekrutierungsrate Rechnung zu tragen, wurden die Studiendauer und die Anzahl der weltweit erforderlichen Standorte erhöht. - Um ein erneutes Screening zu einem früheren Zeitpunkt zu ermöglichen, auch wenn der Grund für das Versagen des ersten Screenings ein erhöhter Kaliumwert im Blut war, wurden die Regeln für das erneute Screening geändert. - Um die Randomisierung von Patienten zu ermöglichen, bei denen in jüngerer Zeit eine kardiovaskuläre Erkrankung aufgetreten ist (d. h. Schlaganfall, transitorische ischämische Hirnattacke, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite), wurde das entsprechende Ausschlusskriterium geändert. - Um eine Aufdosierung des Studienmedikaments zu jedem Zeitpunkt während der Studie (ab Visite 2) zu ermöglichen, wurden die Anweisungen für die Aufdosierung geändert. Außerdem wurde die Anforderung hinzugefügt, im eCRF den Grund für die Nichtverabreichung der 20 mg-Dosis anzugeben. - Aktualisierung der empfohlenen Blutdruckziele nach der Randomisierung entsprechend der neuesten Literatur - Hinzufügen der Definition des Endpunkts Nierenversagen und der Definition des Stratifizierungsfaktors kardiovaskuläre Vorgeschichte - Administrative Änderungen (z. B. Aktualisierung des Namens des Sponsors)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Verbesserung der Klarheit und Korrektur von Tippfehlern oder Unstimmigkeiten. Amendment 4, 12.03.2019 - 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. - Festlegung von Baseline-Werten, um den Umgang mit Patienten zu klären, die bei der Randomisierung nicht sofort mit der Behandlung mit dem Studienmedikament begonnen haben. - Um der langwierigeren Natur der Entwicklung und Diagnose der klinischen Outcome-Ereignisse von Interesse, die im Zusammenhang mit der Behandlung sind, besser Rechnung zu tragen, wurde das Zeitfenster für on-treatment Wirksamkeitsanalysen von drei auf 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments verlängert. - Präzisere Formulierung der Art des Abbruchs; von besonderem Interesse sind die Auswirkungen eines dauerhaften Abbruchs des Studienmedikaments - Präzisierung der Definition von behandlungsbedingten UE, um zulässige Unterbrechungen der Studienmedikation (d. h. vorübergehende Unterbrechungen) zu berücksichtigen, die über längere Zeiträume erfolgt sein können. - Spezifizierung der Unterbrechung der Studienbehandlung in ähnlicher Weise wie bei der Darstellung der UE für die Analyse von Laborparametern - Streichung einiger Laboranalysen (absoluter Wert des Serumkaliumwerts >5,0 mmol/L, relative Abnahme der eGFR um $\geq 25\%$ gegenüber Baseline und Anstieg des Serumkreatinins um >0,3 mg/dL und >0,5 mg/dL gegenüber Baseline), die keine zusätzlichen klinisch relevanten Informationen liefern. - Verbesserung der Klarheit und Korrektheit
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien - Schriftliche Einverständniserklärung, die vor allen studienspezifischen Verfahren unterzeichnet wurde. - 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. - Frauen im gebärfähigen Alter konnten nur in die Studie aufgenommen werden, wenn ein Schwangerschaftstest bei der Screening-Visite negativ ausfiel und sie sich bereit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 >40 mIU/mL (nur für die USA: Spiegel des follikelstimulierenden Hormons >40 mIU/mL und Estradiol <20 pg/mL) oder eine chirurgische Behandlung wie bilaterale Tubenligatur, bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie hatten. 4. Patienten mit T2DM gemäß der Definition der American Diabetes Association 5. Patienten mit einer klinischen Diagnose einer DKD basierend auf einem der folgenden Kriterien bei den Run-in- und Screening-Visiten: - Anhaltend hohe Albuminurie, definiert als UACR von ≥ 30 mg/g ($\geq 3,4$ mg/mmol) aber < 300 mg/g ($< 33,9$ mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von ≥ 25 aber ≤ 90 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) Anmerkung: Die Anzahl der Patienten mit eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² und hoher Albuminurie wurde auf etwa 10% der Gesamtpopulation mit hoher Albuminurie beim Screening begrenzt. oder - Anhaltende sehr hohe Albuminurie, definiert als UACR von ≥ 300 mg/g ($\geq 33,9$ mg/mmol) in zwei von drei ersten morgendlichen Entleerungsproben und eGFR von ≥ 60 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) Anmerkung: Eine erneute Bestimmung der eGFR und des 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. 6. Vorbehandlung mit ACEi und ARB wie folgt: - Behandlung mit einem ACEi und/oder ARB für mindestens vier Wochen vor der Run-in-Visite - Behandlung mit einem ACEi oder einem ARB beginnend mit der Run-in-Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 7. Serumkaliumwert $\leq 4,8$ mmol/L sowohl bei der Run-in- als auch der Screening-Visite Anmerkung: Eine erneute Bestimmung des Kaliums war bei den Run-in- und Screening-Visiten zulässig. 8. Fähigkeit, studienbezogene Anweisungen zu verstehen und zu befolgen Ausschlusskriterien Medizinische und chirurgische Vorgeschichte 1. Bekannte signifikante nicht diabetische Nierenerkrankung, einschließlich klinisch relevanter Nierenarterienstenose 2. UACR >5000 mg/g (>565 mg/mmol) bei der Run-in- oder Screening-Visite Anmerkung: Eine erneute Bewertung war zulässig, bei einem UACR >5.000 mg/g in einer der drei Urinproben, die bei den Run-in- und Screening-Visiten gesammelt wurden. 3. HbA1c $>12\%$ (>108 mmol/mol) bei der Run-in- oder Screening-Visite 4. Unkontrollierte arterielle Hypertonie mit mittlerem sitzenden SBP ≥ 170 mmHg oder mittlerem sitzenden DBP ≥ 110 mmHg bei der Run-in-Visite oder mittlerem sitzenden SBP ≥ 160 mmHg oder mittlerem sitzenden DBP ≥ 100 mmHg bei der Screening-Visite 5. Mittlerer SBP <90 mmHg bei der Run-in- oder Screening-Visite 6. Patienten mit klinischer Diagnose einer chronischen HFrEF und anhaltenden Symptomen (NYHA-Klasse II bis IV) bei der Run-in-Visite (1A-Empfehlung für MRA) 7. Schlaganfall, transitorischer ischämischer Hirninfarkt, akutes Koronarsyndrom oder Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der HF in den letzten 30 Tagen vor der Screening-Visite 8. Dialyse aufgrund akuten Nierenversagens innerhalb der letzten 12 Wochen vor der Run-in-Visite 9. Vorhandenes Nieren-Allotransplantat oder geplante Nierentransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate ab der Run-in-Visite 10. Bekannte Überempfindlichkeit gegen die Studienbehandlung (Wirkstoff oder Hilfsstoffe) 11. Addison-Krankheit 12. Leberinsuffizienz klassifiziert als Child-Pugh C Medikation und Medikamenteneinnahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Begleitende Therapie mit Eplerenon, Spironolacton, einem Renin-Inhibitor oder einem kaliumsparenden Diuretikum, das nicht mindestens vier Wochen vor der Screening-Visite abgesetzt werden konnte. 14. Begleitende Therapie mit ACEi und ARB, die für den Zweck der Studie nicht abgesetzt werden konnte. 15. Begleitende Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren (mindestens sieben Tage vor der Randomisierung abzusetzen) Weiteres 16. Jede andere Erkrankung oder Therapie, die den Patienten für diese Studie ungeeignet gemacht hätte und eine Teilnahme während des gesamten geplanten Studienzeitraums nicht ermöglicht hätte (z. B. aktive bösartige Erkrankung oder andere Erkrankung, die die Lebenserwartung auf weniger als 12 Monate begrenzt) 17. Schwangere oder Stillende oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden 18. Frühere Teilnahme an einer Behandlung im Rahmen dieser Studie oder der Studie FIDELIO-DKD 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 20. Enge Verbindung mit der Prüfstelle, z. B. ein naher Verwandter des Prüfarztes, abhängige Person (z. B. Angestellter oder Student des Studienzentrums)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1.019 Zentren in den folgenden Ländern: Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich, Bulgarien, Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Slowakei, Türkei, Ukraine, Kanada, Puerto Rico, Vereinigte Staaten von Amerika, China, Hong Kong, Israel, Japan, Malaysia, Philippinen, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand, Vietnam, Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Mexiko, Australien, Neuseeland, Südafrika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Finerenon 10 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR zwischen 25 und <60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite) oder 20 mg Finerenon, oral einmal täglich, vorzugsweise morgens in Kombination mit SoC (Anfangsdosis für Patienten mit einer eGFR von ≥60 mL/min/1,73 m² bei der Screening-Visite)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo 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	Primärer Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, HF-bedingter Hospitalisierung und kardiovaskulär bedingtem Tod Sekundäre Endpunkte • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod • Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache • Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache • Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4 • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod Andere explorative Endpunkte • Zeit bis zum Beginn von Nierenversagen • Zeit bis zur ESRD • Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline • Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline • Zeit bis zur über mindestens vier Wochen anhaltenden Abnahme der eGFR auf $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ • Zeit bis zum kardiovaskulär bedingten Tod • Zeit bis zum nicht-kardiovaskulär bedingten und nicht renal bedingten Tod • Zeit bis zur ersten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierung (entweder HF-bedingte Hospitalisierung, andere kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung oder ein diagnostiziertes kardiovaskuläres Ereignis in Verbindung mit einer Hospitalisierung) • Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Myokardinfarkt • Zeit bis zur ersten HF-bedingten Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten nicht-tödlichen Schlaganfall • Zeit bis zum ersten Schlaganfall (tödlich oder nicht-tödlich) • Zeit bis zum ersten Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich) • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod aufgrund von HF und HF-bedingter Hospitalisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, HF-bedingter Hospitalisierung und nicht-tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall und nicht-tödlichem Myokardinfarkt • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod und HF-bedingter Hospitalisierung • Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Beginn von Nierenversagen, über mindestens vier Wochen anhaltender Abnahme der eGFR um $\geq 57\%$ gegenüber Baseline und renal bedingtem Tod • Anzahl der Patienten mit Neudiagnose von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern • Anzahl der Patienten mit Neudiagnose einer HF • Veränderung des UACR gegenüber Baseline • Veränderung der eGFR gegenüber Baseline • Regression von einer stark erhöhten zu einer mäßig erhöhten Albuminurie und von einer mäßig erhöhten zu einer normalen Albuminurie, begleitet von einem Rückgang des UACR um $\geq 30\%$ gegenüber Baseline • Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um $\geq 30\%$ gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline • Anzahl der Patienten mit einem Rückgang des UACR um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KDQoL-36 und des EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße wurde durch den primären Endpunkt bestimmt. 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. Bei einer anzunehmenden Behandlungsdauer von 44 und 48 Monaten und unter den Annahmen einer jährlichen Ereignisrate von 8% im Kontrollarm, einer jährlichen Lost-to-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Aufgrund des minimalen Effekts der Interimanalyse auf die Gesamtpower der Studie wurde eine Adjustierung der Stichprobengröße als vernachlässigbar eingestuft.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formale Interimanalyse nach Auftreten von 2/3 der benötigten Gesamtzahl von Ereignissen des primären Endpunkts geplant und durchgeführt. Am 17.01.2020 teilte das DMC die Entscheidung, die Studie wie geplant ohne Änderungen des Protokolls fortzuführen, mit.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IVRS/TWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde stratifiziert nach • Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis <300 mg/g vs. ≥300 mg/g) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25-<45 mL/min/1.73 m² vs. 45-<60 mL/min/1.73 m² vs. ≥60 mL/min/1.73 m²) • Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung mittels IVRS/TWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und	Jedem Patienten wurde durch das IVRS/TWRS automatisch eine individuelle Identifikationsnummer zugewiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/ oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	g) ja h) ja i) ja Die Verblindung wurde durch identisch aussehende Medikamente gewährleistet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo, das der aktiven Medikation optisch gleich und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Analyse des primären Endpunkts Alle Ereignisse des primären Endpunkts mussten von einem unabhängigen CEC positiv adjudiziert werden. Die primäre Analyse des primären Endpunkts wurde auf Basis des FAS durchgeführt. In die Analyse gehen alle Ereignisse aus dem Zeitraum zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tag der EoS-Visite nach Entscheidung über das Studienende oder dem Tag der Benachrichtigung über das Studienende +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. 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. Primäre Analyse der sekundären Endpunkte Die primäre Analyse der sekundären Endpunkte wurde auf Basis des FAS durchgeführt. Die Analyse der Ereigniszeit-Endpunkte wird, mit Modifikationen der Zensierungsregeln, analog zur Analyse des primären Endpunkts durchgeführt. Zur Analyse der Veränderung des UACR gegenüber Baseline bis Monat 4 wird ein ANCOVA-Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Region, eGFR zum Zeitpunkt des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Screenings sowie UACR zum Zeitpunkt des Screenings und dem logarithmierten UACR zu Baseline als Kovariate, herangezogen. Zugehörige zweiseitige 95%-KI werden berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	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. Die folgenden Subgruppen wurden im CSP präspezifiziert: • Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere) • eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25-<45 mL/min/1.73 m² vs. 45-<60 mL/min/1.73 m² vs. ≥60 mL/min/1.73 m²) • UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30-<300 mg/g vs. ≥300 mg/g) • Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden) • Serumkaliumwert zu Baseline (≤4,5 mmol/L vs. >4,5 mmol/L) • SBP zu Baseline (<130 mmHg vs. 130-<160 mmHg vs. ≥160 mmHg) Darüber hinaus wurden die folgenden, üblicherweise erforderlichen, Subgruppen präspezifiziert: • Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Finerenon g) 3.723 h) 3.686 i) 3.686 Placebo g) 3.714 h) 3.658 i) 3.666
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten	Siehe Flow-Chart (Abbildung 117)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Visite: 17.09.2015 Letzter Patient, letzte Visite: 02.02.2021 Studienende: 02.02.2021 Finaler Database-Lock: 19.04.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: Nach CONSORT 2010.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

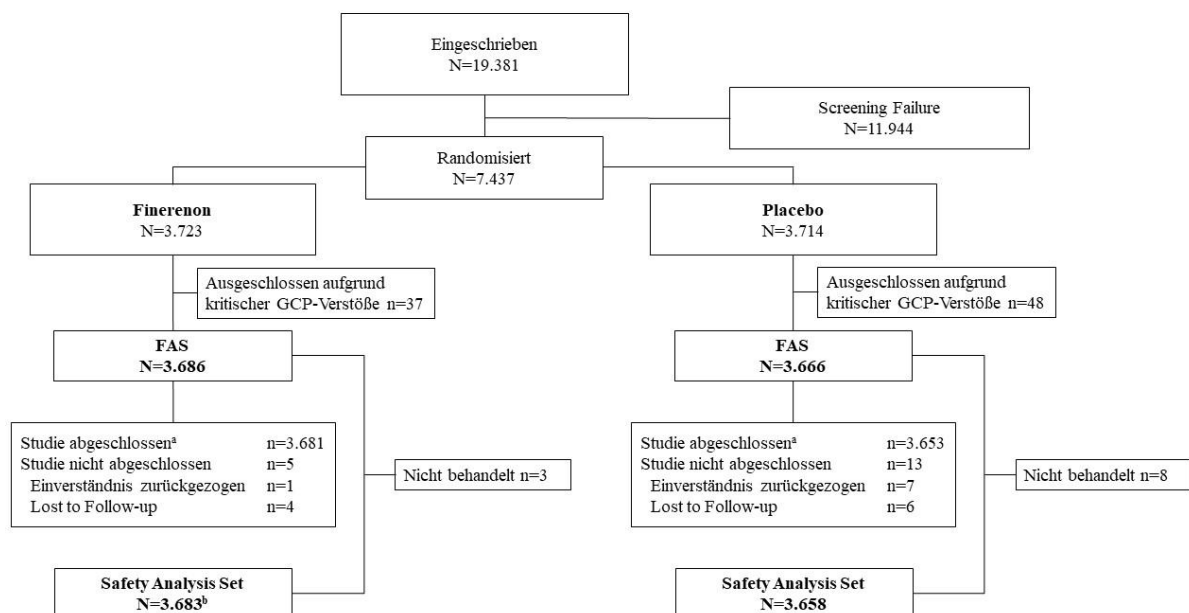


Abbildung 117 (Anhang): Flussdiagramm der Studie FIGARO-DKD

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden nach Studienende kritische GCP-Verstöße bei 34 Patienten in einem japanischen Studienzentrum festgestellt, unabhängig davon wurden bei zwei weiteren Patienten, die in die Studie FIDELIO-DKD eingeschlossen wurden, nachträglich GCP-Verstöße festgestellt. Diese Patienten sind im Flussdiagramm enthalten. Keiner der Patienten fällt in die relevante Teilpopulation der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$.

a: Die Studie gilt als abgeschlossen, sofern nach Benachrichtigung über das Studienende 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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FINEARTS-HF

Studie: FINEARTS-HF

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
FINEARTS-HF Studienprotokoll	FINEARTS-HF CSP
FINEARTS-HF Studienbericht	FINEARTS-HF CSR
FINEARTS-HF Statistischer Analyseplan	FINEARTS-HF 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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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 beziehungsweise 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 ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben 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 FINEARTS-HF wurden zentral über ein IVRS/TWRS im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region und LVEF zu Baseline. 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

für die Studie FINEARTS-HF keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie FINEARTS-HF als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. 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 Gesamtmortalität wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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: Kardiovaskulär bedingter Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 kardiovaskulär bedingter Tod wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 kardiovaskulär bedingter Tod als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte wurden in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 HF-bedingte Hospitalisierung wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung als niedrig bewertet.

Endpunkt: Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 dringende HF-bedingte Visite wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 Endpunkt dringende HF-bedingte Visite als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten 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 kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung als niedrig bewertet.

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. 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 FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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: Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern als niedrig bewertet.

Endpunkt: Endpunkte der renal bedingten Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die Endpunkte der renal bedingten Morbidität wurden in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 die Endpunkte der renal bedingten Morbidität als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 Gesamthospitalisierung wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten 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: Neu aufgetretener Diabetes mellitus**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 neu aufgetretener Diabetes mellitus wurde verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 neu aufgetretener Diabetes mellitus als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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: PGI-S, PGI-C**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die Endpunkte PGI-S und PGI-C wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf einer Teilpopulation des FAS, 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 die Endpunkte PGI-S und PGI-C als niedrig bewertet.

Endpunkt: KCCQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 KCCQ wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 KCCQ als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. 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 UE wurde in der Studie FINEARTS-HF verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Analysis Set, 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 4-142 (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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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 ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben 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/TWRS 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.

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden nach Studienende kritische GCP-Verstöße bei 34 Patienten in einem japanischen Studienzentrum festgestellt, unabhängig davon wurden bei zwei weiteren Patienten, die in die Studie FIDELIO-DKD eingeschlossen wurden, nachträglich GCP-Verstöße festgestellt. Diese Patienten machten nur einen sehr kleinen, vernachlässigbaren Anteil der Gesamtpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD aus und ihre Entfernung aus den Analysepopulationen hatte keine relevante Auswirkung auf die beobachteten Behandlungseffekte in den Studien (Bayer AG, 2023; Bayer AG, 2024a).

Für das vorliegende Nutzendossier ist der Ausschluss dieser Patienten nicht von Konsequenz, da keiner der betroffenen Patienten in die relevante Teilpopulation der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ fällt. Somit wurden insgesamt für die Studie FIDELIO-DKD 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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, 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: Kardiovaskulär bedingter Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 kardiovaskulär bedingter Tod wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 kardiovaskulär bedingter Tod als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte wurden in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 HF-bedingte Hospitalisierung wurde in der Studie FIDELIO DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung als niedrig bewertet.

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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, 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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, 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: Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern als niedrig bewertet.

Endpunkt: Endpunkte der renal bedingten Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die Endpunkte der renal bedingten Morbidität wurden in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 die Endpunkte der renal bedingten Morbidität als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 Gesamthospitalisierung wurde in der Studie FIDELIO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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, 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: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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, 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 4-143 (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:

 Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

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 ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben 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 nach 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.

In den Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD wurden nach Studienende kritische GCP-Verstöße bei 34 Patienten in einem japanischen Studienzentrum festgestellt. Diese Patienten machten nur einen sehr kleinen, vernachlässigbaren Anteil der Gesamtpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD aus und ihre Entfernung aus den Analysepopulationen hatte keine relevante Auswirkung auf die beobachteten Behandlungseffekte in den Studien (Bayer AG, 2023; Bayer AG, 2024a). Für das vorliegende Nutzendossier ist der Ausschluss dieser Patienten

nicht von Konsequenz, da keiner der betroffenen Patienten in die relevante Teilpopulation der Patienten mit HF und LVEF $\geq 40\%$ fällt. Somit wurden insgesamt für die Studie FIGARO-DKD 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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, 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: Kardiovaskulär bedingter Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 kardiovaskulär bedingter Tod wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 kardiovaskulär bedingter Tod als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte wurden in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte als niedrig bewertet.

Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 HF-bedingte Hospitalisierung wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 Endpunkt HF-bedingte Hospitalisierung als niedrig bewertet.

Endpunkt: Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung als niedrig bewertet.

Endpunkt: Myokardinfarkt**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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: Erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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 erstmaliges Auftreten von Vorhofflimmern als niedrig bewertet.

Endpunkt: Endpunkte der renal bedingten Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Die Endpunkte der renal bedingten Morbidität wurden in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten 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 die Endpunkte der renal bedingten Morbidität als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesamthospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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 Gesamthospitalisierung wurde in der Studie FIGARO-DKD verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem FAS, 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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, 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: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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, 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: endpunkübergreifend; 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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 (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel, 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.*

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- 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 in der Regel 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: Definitionen von Ereignissen und Kategorien**Definition von Vorerkrankungen von Interesse**

Für die Vorerkrankungen von Interesse CKD, T2DM, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern und Vorhofflattern sowie KHK wurden gemäß Präspezifizierung in der Studie FINEARTS-HF MedDRA PT auf folgende Weise zusammengefasst:

Tabelle 4-144 (Anhang): PT für die Definition von Vorerkrankungen von Interesse

Vorerkrankung	Ebene	Zugehörige PT
CKD	PT	Chronische Nierenerkrankung
T2DM	PT	Diabetes mellitus Typ 2
Bluthochdruck	MedDRA Labeling Group	Blutdruck ambulatorisch erhöht Blutdruck diastolisch erhöht Blutdruck erhöht Blutdruck systolisch erhöht Mittlerer arterieller Druck erhöht Diastolische Hypertonie Essentielle Hypertonie Hypertonie Systolische Hypertonie Entzugshypertonie Labile Hypertonie Nächtliche Hypertonie
Hyperlipidämie	MedDRA Labeling Group	Typ II Hyperlipidämie Typ IIa Hyperlipidämie Hyperlipoproteinämie Typ IIb Typ I Hyperlipidämie Typ III Hyperlipidämie Typ IV Hyperlipidämie Typ V Hyperlipidämie Cholesterin im Blut erhöht Triglyzeride im Blut erhöht Lipide erhöht Low density Lipoprotein erhöht Very low density Lipoprotein erhöht Non-HDL-Cholesterol erhöht Intermediate-density-Lipoproteine erhöht

Vorerkrankung	Ebene	Zugehörige PT
		Remnant-ähnliche Lipoproteinpartikel erhöht Lipoprotein erhöht Hypercholesterinämie Hypertriglyzeridämie Remnant Hyperlipidämie Hyperlipidämie Erworbene gemischte Hyperlipidämie
Vorhofflimmern und Vorhofflattern	Projektspezifische Bayer MedDRA Queries	Vorhofflimmern Vorhofflattern
Koronare Herzkrankheit	Projektspezifische Bayer MedDRA Queries	Angina pectoris Angina pectoris instabil Koronare Herzerkrankung Stenose der Koronararterie Koronarostienstenose Myokardiale Ischämie Koronararterieninsuffizienz Wellens-Syndrom Chronisches Koronarsyndrom Restenose der Koronararterie EKG-Zeichen einer Myokardischämie
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Definition von erkrankungsbezogenen Ereignissen

Zur Identifikation von Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung schließen lassen, wurden post-hoc MedDRA PT unabhängig von den Studienergebnissen ausgewählt, die auf eine Verschlechterung der HF hindeuten. Bei der Erhebung von UE in der Studie FINEARTS-HF wurden Prüfarzte dazu angehalten, Ereignisse, die auch in Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten erfasst werden, nicht auch als UE doppelt zu erfassen. Da dies für die Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD nicht der Fall war, wurden für die ergänzende Auswertung der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse die in folgender Tabelle aufgeführten PT ausgeschlossen.

Tabelle 4-145 (Anhang): PT für die Definition erkrankungsbezogener Ereignisse

PT für die Definition erkrankungsbezogener Ereignisse
Akute Linksherzinsuffizienz
Akutes Lungenödem

PT für die Definition erkrankungsbezogener Ereignisse
Akute Rechtsherzinsuffizienz
Kunstherz-Implantat
Atriales natriuretisches Peptid anomal
Atriales natriuretisches Peptid erhöht
Bendopnoe
Natriuretisches Peptid Typ B anomal
Natriuretisches Peptid Typ B erhöht
Herzasthma
Kardiale Zirrhose
Kardiale Kontraktilitätsmodulationstherapie
Umprogrammierung eines kardiologischen Medizingeräts
Kardiale Dysfunktion
Herzinsuffizienz
Herzinsuffizienz akut
Herzinsuffizienz chronisch
Stauungsinsuffizienz
High-output-Herzinsuffizienz
Herzindex erniedrigt
Herzminutenvolumen erniedrigt
Ventrikuläre Resynchronisationstherapie
Ventrikulographie des Herzens anomal
Ventrikulographie des linken Herzventrikels anomal
Ventrikulographie des rechten Herzventrikels anomal
Kardiogener Schock
Kardiohepatisches Syndrom
Kardiomegalie
Kardioresnales Syndrom
Herz- und Atem-Distress
Herz/Thorax-Quotient erhöht
Zentralvenöser Druck erhöht
Chronische Linksherzinsuffizienz
Chronische Rechtsherzinsuffizienz
Kongestive Hepatopathie
Cor pulmonale
Cor pulmonale akut
Cor pulmonale chronisch

PT für die Definition erkrankungsbezogener Ereignisse
Dilatierung des Koronarsinus
Diastolische Dysfunktion
Ventrikeldilatation
Dyspnoe paroxysmal nächtlich
Auswurfraction verkleinert
Herztransplantation
Dilatation der Lebervene
Hepatojugulärer Reflux
Ersatz eines implantierbaren Herzmonitors
Intrakardialer Druck erhöht
Ausweitung der Jugularvene
Diastolischer Kollaps des linken Ventrikels
Dilatation des linken Ventrikels
Funktionsstörung des linken Ventrikels
Vergrößerung des linken Ventrikels
Linksherzinsuffizienz
Low cardiac output Syndrom
Myokard-Depression
Nächtliche Dyspnoe
NT-proBNP anomal
NT-proBNP erhöht
Obstruktiver Schock
Blasenbildung durch Ödem
Kardiales Ödem
Orthopnoe
Postreanimationssyndrom
BNP-Prohormon anomal
BNP-Prohormon erhöht
Lungenstauung
Lungenödem
Diastolischer Kollaps des rechten Ventrikels
Rechtsventrikuläre Dilatation
Funktionsstörung des rechten Ventrikels
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion erniedrigt
Rechtsherzinsuffizienz
Scan Myokardperfusion anomal

PT für die Definition erkrankungsbezogener Ereignisse
Schlagvolumen erniedrigt
Chirurgische Ventrikelrekonstruktion
Störung in der Systole
Venöser Druck erhöht
Jugularvenendruck anomal
Jugularvenendruck erhöht
Einsetzen eines ventrikulären Unterstützungssystems
Ventrikel-Compliance erniedrigt
Ventrikuläre Dysfunktion
Ventrikuläre Dyssynchronie
Ventrikuläres Versagen
Wandbewegungs-Score-Index anomal
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-H: Ergänzende Unterlagen

Der Anhang liegt als separates Dokument vor.