

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

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

Berlin, den 22. Juni 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Finerenon (Chronische Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1567,

Auftrag: A23-15, Version 1.0, Stand: 30.05.2023:

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

G-BA Vorgangsnummer 2023-03-01-D-908:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6440/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Finerenon_D-908.pdf

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Eingereichte Daten	5
Studie FIDELIO-DKD	5
Studie FIGARO-DKD	6
Kritik an den eingereichten Daten	6
Ergebnisse in den relevanten Teilpopulationen (ausgewählt).....	7
Mortalität	7
Morbidität.....	7
Studie FIGARO-DKD	7
Studie FIDELIO-DKD	8
Nebenwirkungen	8
Studie FIGARO-DKD	8
Studie FIDELIO-DKD	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Finerenon ist ein nichtsteroidaler, selektiver Antagonist des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR), welcher durch Aldosteron und Cortisol aktiviert wird und die Gentranskription reguliert. Durch seine Bindung an den MR entsteht ein spezifischer Rezeptor-Ligand-Komplex, der die Rekrutierung transkriptioneller Co-Aktivatoren blockiert, welche an der Expression proinflammatorischer und profibrotischer Mediatoren beteiligt sind (1).

Finerenon ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung (CKD) (mit Albuminurie) in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen (1).

Das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 3 und 4 mit Albuminurie.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Finerenon

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2	eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung und des Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung der Grunderkrankung(en) und häufiger Komorbiditäten (wie Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Anämie) ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Hinweise des G-BA: <ul style="list-style-type: none">Es wird davon ausgegangen, dass nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) den Einsatz von ACE-Hemmern oder AT-1-Antagonisten umfasst, sofern diese in Frage kommen und nicht kontraindiziert oder unverträglich sind. ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten sind somit (in der Therapie-situation der Zusatztherapie) in beiden Studienarmen einzusetzen.Im Rahmen der ZVT wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankung, insbesondere des Diabetes mellitus Typ 2, und ggf. vorhandener Komorbiditäten unter Vermeidung des Einsatzes von nephrotoxischen Wirkstoffen in beiden Behandlungsarmen erfolgt. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen zur Behandlung der CKD und zugelassenen Wirkstoffen.Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der Grunderkrankung entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer ZVT.Für die zu behandelnde Zielpopulation sind für Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Anämie) Zielwerte vor Studienbeginn zu definieren, die die Patienten vor Beginn der Studie oder ggf. während einer Run-In Phase erreichen und während der Studie mittels patientenindividueller Therapie (z. B. Dosisanpassungen) halten sollten. Die Zielwerte sollen sich an den Behandlungsstandards der entsprechenden Erkrankungen orientieren und ggf. multiple Komorbiditäten berücksichtigen.Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression weiterhin angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patienten noch nicht angezeigt ist. ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AT-1: Angiotensin-1	

Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.

Eingereichte Daten

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte Daten aus zwei zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien der Phase III, FIDELIO-DKD (2) und FIGARO-DKD (3) ein. Ergebnisse dieser beiden Studien wurden in der Metaanalyse FIDELITY zusammengefasst und ausgewertet (4).

Es sind nur Teilpopulationen der Studien für das vorliegende Verfahren relevant. Durch die Einteilung des pU ergibt sich aus der Studie FIDELIO-DKD eine Teilpopulation mit 5242 Patientinnen und Patienten (2622 im Finerenon- und 2620 im Placebo-Arm) und aus der Studie FIGARO-DKD eine Teilpopulation mit 2721 Patientinnen und Patienten (1359 im Finerenon- und 1362 im Placebo-Arm).

Studie FIDELIO-DKD

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemäß der American Diabetes Association und einer CKD mit einem Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 25 bis < 60 ml/min/1,73 m² oder einem UACR von ≥ 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis < 75 ml/min/1,73 m². Mindestens vier Wochen vor Screening mussten die Patientinnen und Patienten mit einer maximal tolerierten und stabilen Dosis Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) behandelt werden, was im Rahmen einer Therapieoptimierung während der Run-in-Phase sichergestellt wurde. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Screening einen Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/l aufweisen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer bekannten nicht diabetischen Nierenerkrankung oder einer symptomatischen Herzinsuffizienz der New York Heart Association(NYHA)-Klasse II bis IV und reduzierter Ejektionsfraktion. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem unkontrollierten arteriellen Bluthochdruck von $\geq 160/100$ mmHg zum Zeitpunkt des Screenings oder glykierten Hämoglobin(HbA1c)-Werten von > 12 %. Zudem waren Eplerenon, Spiro-lacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika ab vier Wochen vor Screening nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 5734 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Finerenon (N = 2866) oder der Placebogruppe (N = 2868) zugeordnet. Stratifiziert wurde nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis < 300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥ 300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) und eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²).

Primärer Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt bestehend aus den Komponenten Nierenversagen, anhaltender Abnahme der eGFR um ≥ 40 % und renalem Tod. Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Nebenwirkungen erhoben.

Studie FIGARO-DKD

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gemäß der American Diabetes Association und einer CKD mit einem UACR ≥ 30 bis < 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 25 bis ≤ 90 ml/min/1,73 m² oder mit einem UACR von ≥ 300 mg/g und einer eGFR von ≥ 60 ml/min/1,73 m². Mindestens vier Wochen vor Screening mussten die Patientinnen und Patienten mit einer maximal tolerierten und stabilen Dosis ACE-Hemmer oder ARB behandelt werden, was im Rahmen einer Therapieoptimierung während der Run-in-Phase sichergestellt wurde. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Screening einen Serumkaliumwert von $\leq 4,8$ mmol/l aufweisen. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit einer bekannten nicht diabetischen Nierenerkrankung oder einer symptomatischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV und reduzierter Ejektionsfraktion. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem unkontrollierten arteriellen Bluthochdruck von $\geq 160/100$ mmHg zum Zeitpunkt des Screenings und HbA1c-Werten von > 12 %. Zudem waren Eplerenon, Spironolacton, Renin-Inhibitoren und kaliumsparende Diuretika ab vier Wochen vor Screening nicht erlaubt. Insgesamt wurden 7437 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Finerenon (N = 3723) oder der Placebogruppe (N = 3714) zugeordnet. Stratifiziert wurde nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien vs. andere), Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (vorhanden vs. nicht vorhanden), dem UACR zum Zeitpunkt des Screenings (30 bis < 300 mg/g [hohe Albuminurie] vs. ≥ 300 mg/g [sehr hohe Albuminurie]) und eGFR zum Zeitpunkt des Screenings (25 bis < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 bis < 60 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m²).

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

Kritik an den eingereichten Daten

Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die ZVT in den eingereichten Studien nicht umgesetzt wurde. Somit liegen keine geeigneten Daten vor. Es wird kurz hierauf eingegangen.

Die Kriterien wann eine adäquate Therapie von Hypertonie, Diabetes (HbA1c), Hyperlipidämie (LDL) und Anämie (Hb) als erfüllt galten waren nicht präzisiert, bzw. nur über die Arzneimittel der Begleitmedikation aber nicht über Zielwerte. Über die Hyperlipidämie und die Anämie wird gar nicht berichtet, was die Beurteilung der kardiovaskulären Endpunkte erschwert, da Daten zur Lipideinstellung fehlen.

Ein gegebenenfalls indizierter Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA) als Zusatzmedikation war nicht erlaubt.

Nur wenige Patientinnen und Patienten bekamen Natrium(Sodium)-Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren (4–6 % der Patienten zu Beginn, 6–13 % neu begonnen im Stu-

dienverlauf), dies ist jedoch eine in den Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Richtlinien von 2022 empfohlene Medikation (5), auch wenn dies bei der Planung der Studien zu Finerenon nicht absehbar war.

Die Blutdruckeinstellung war ungenügend. Der Zielblutdruck wurde mit 130/80 mmHg vorgegeben, es konnten Patientinnen und Patienten mit einem Blutdruck von bis zu 160/100 mmHg eingeschlossen werden. Mehr als ein Viertel der Patientinnen und Patienten in den relevanten Teilpopulationen wiesen einen systolischen Blutdruck von über 144 mmHg auf. In den Gesamtpopulationen lagen die systolischen Blutdruck-Werte im Mittel bei 138 bzw. 136 mmHg und blieben unter Placebo auf diesem Niveau. In der Studie FIDELIO-DKD war dann der systolische Blutdruck unter Finerenon durchschnittlich um 1–4 mmHg niedriger als unter Placebo, der diastolische um 1–2 mmHg. Ähnlich waren die Blutdruckwerte in der Studie FIGARO-DKD unter Finerenon niedriger als unter Placebo. Blutdruckwerte im Studienverlauf legte der pU für die Teilpopulationen nicht vor.

Nach den KDIGO-Richtlinien wird für Patientinnen und Patienten mit CKD sogar eine Blutdruckeinstellung < 120/80 mmHg gefordert (5).

Insgesamt ist weder in den Gesamt- noch in den Teilpopulationen der Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD eine optimierte Behandlung der arteriellen Hypertonie im Sinne der ZVT gewährleistet.

Die Studiendauer ist mit einer medianen Beobachtungsdauer von 3,6 Jahren für FIGARO-DKD und 2,6 Jahren für FIDELIO-DKD zu kurz. Eine Beobachtungsdauer von mindestens fünf Jahren wäre angebracht gewesen.

Ferner fehlen Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit CKD-Stadium 3 und 4 und einer Makroalbuminurie (> 300 mg/g).

Ergebnisse in den relevanten Teilpopulationen (ausgewählt)

Mortalität

Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen in beiden Studien.

Morbidität

Studie FIGARO-DKD

Für die Endpunkte

- renale Morbidität, kombinierter Endpunkt und Komponenten,
- kardiovaskuläre Morbidität und Komponenten,
- Gesundheitszustand,
- HRQoL

bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

Studie FIDELIO-DKD

(Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)

- renale Morbidität (kombinierter Endpunkt):
Finerenon-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. Placebo-Arm (n. e.);
Hazard Ratio (HR) 0,78; $p = 0,004$
- eGFR-Abnahme $\geq 57\%$:
Finerenon-Arm n. e. vs. Placebo-Arm n. e.; HR 0,70; $p < 0,001$
- kardiovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt):
Finerenon-Arm n. e. vs. Placebo-Arm n. e.; HR 0,84; $p = 0,020$

In der FIDELIO-DKD-Studie bestanden somit bei nicht umgesetzter ZVT statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Finerenon für den kombinierten primären Endpunkt zur renalen Morbidität und dessen Unterendpunkt „eGFR-Abnahme $\geq 57\%$ “, den kombinierten Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität (aber nicht dessen Unterendpunkte) und den körperlichen Summenscore der HRQoL.

Nebenwirkungen

Studie FIGARO-DKD

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE):
Finerenon-Arm 122/1357 (9,0 %) vs. Placebo-Arm 89/1356 (6,6 %); Relatives Risiko (RR) 1,37; $p = 0,019$
- Hyperkaliämie:
Finerenon-Arm 14/1357 (1,0 %) vs. Placebo-Arm 2/1356 (0,1 %); RR 7,00; $p = 0,010$

Studie FIDELIO-DKD

- Abbruch wegen UE:
Finerenon-Arm 197/2617 (7,5 %) vs. Placebo-Arm 157/2610 (6,0 %); RR 1,25;
 $p = 0,030$
- Hyperkaliämie:
Finerenon-Arm 40/2617 (1,5 %) vs. Placebo-Arm 12/2610 (0,5 %); RR 3,32; $p < 0,001$

Es zeigten sich somit in beiden Studien statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche im Finerenon-Arm und drei- bis zehnfach so viele Fälle von Hyperkaliämie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die ZVT in den eingereichten Studien nicht umgesetzt wurde. Somit liegen keine geeigneten Daten vor. Aus diesem Grund ist ein Zusatznutzen für Finerenon in der vorliegenden Indikation nicht belegt.

Unabhängig davon, waren die beobachteten Effekte für Finerenon schwach. Die Gefahr der Hyperkaliämie als Nebenwirkung war dagegen deutlich erhöht. Aussagekräftige Studien

müssten unter Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor stattfinden und eine längere Beobachtungszeit zeigen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist für Finerenon zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit CKD (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit Diabetes mellitus Typ 2 ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

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