



IQWiG-Berichte – Nr. 1255

Vericiguat (Herzinsuffizienz) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-120
Version: 1.0
Stand: 13.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vericiguat (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-120

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Torsten Christ

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Tatjana Hermanns
- Jona Lilienthal
- Prateek Mishra
- Min Ripoll
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Vericiguat, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT02861534

Keywords

Vericiguat, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT02861534

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	24
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	26
2.4.3 Ergebnisse	28
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	33
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	37
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	40
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	40
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	40
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	40
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	40
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	49
3.2.1 Behandlungsdauer	49
3.2.2 Verbrauch	49

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	49
3.2.6	Versorgungsanteile.....	49
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	50
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	50
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	51
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	53
5	Literatur.....	55
Anhang A	Suchstrategien.....	59
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven.....	60
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	63
Anhang D	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS).....	70
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vericiguat.....	3
Tabelle 3: Vericiguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vericiguat.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	17
Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	20
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	23
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	25
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	27
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	30
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	34
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	36
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie.....	38
Tabelle 19: Vericiguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	41

Tabelle 21: Verwendete Diagnosecodes in der Publikation von Störk et al. (2017)	42
Tabelle 22: Angewendete Diagnosecodes in der Auswertung der InGef-Datenbank.....	45
Tabelle 23: Vericiguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50
Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	51
Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	52
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	63
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	67
Tabelle 28: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	68
Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	60
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe Alter < 75 Jahre).....	61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe Alter ≥ 75 Jahre).....	61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ARB	Angiotensin Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
BNP	Brain Natriuretic Peptide
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICD	implantierbarer Kardioverter / Defibrillator
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LOCF	Last Observation carried forward
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent Glucose Transporter 2
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vericiguat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.09.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vericiguat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.09.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine intravenöse (i. v.) Therapie erforderte, stabilisiert wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vericiguat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i. v.: intravenös	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, wird die Studie VICTORIA herangezogen.

Studiendesign

Bei der Studie VICTORIA handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie zu Vericiguat. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse II bis IV, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von < 45 % aufwiesen. Zusätzlich musste bei den Patientinnen und Patienten neben erhöhten N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)- oder BNP-Werten ein Dekompensationsereignis aufgetreten sein. Dies war in der Studie VICTORIA operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten und / oder eine Behandlung der Herzinsuffizienz mit i. v.-Diuretika (ohne Hospitalisierung) innerhalb der letzten 3 Monate vor Therapiebeginn.

Die Patientinnen und Patienten sollten eine adäquate medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nach lokal relevanten Leitlinien, im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes und der individuellen Verträglichkeit erhalten. Die Therapie sollte dabei patientenindividuell aus Kombinationen der Wirkstoffklassen Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB), Betablockern, orale Diuretika, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) bestehen. Patientinnen und Patienten konnten mit implantierbaren Kardiovertern bzw. Defibrillatoren (ICD) und biventrikulären Herzschrittmachern versorgt sein.

Insgesamt wurden 5050 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Vericiguat (N = 2526) oder Placebo (N = 2524) zugeordnet.

In Bezug auf das Anwendungsgebiet von Vericiguat gibt es bezüglich der Einschlusskriterien der Studie mögliche Abweichungen zur Fachinformation. Vericiguat ist zugelassen für Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Eine i. v.-Therapie war bei Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund eines Dekompensationsereignisses kein explizites Einschlusskriterium. In der Regel ist aber davon auszugehen, dass bei einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz eine i. v.-Behandlung erfolgt. Die Anforderung, dass Patientinnen und Patienten nach dem Dekompensationsereignis stabilisiert sind, wurde in der Studie dahin gehend adressiert, dass die i. v.-Therapie länger als 24 Stunden zurückliegen musste. Eine Zeitspanne von 24 Stunden erscheint als zu kurz, um die Stabilisierung der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Gemäß EPAR hat der pU im Zulassungsverfahren selbst eingeräumt, dass nicht alle Patientinnen und Patienten klinisch stabil waren. Anhand der

verfügbaren Angaben lässt sich nicht beurteilen, für wie viele Patientinnen und Patienten dies zutraf.

Davon abgesehen erfolgten Dosierung und Anwendung von Vericiguat gemäß den Empfehlungen der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtmortalität, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Zulassung von Vericiguat umfasst Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF. Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie entspricht dies einer LVEF < 40 %. In die Studie VICTORIA wurden Patientinnen und Patienten mit einer LVEF < 45 % eingeschlossen. Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse einer Teilpopulation vor, die zu Studienbeginn eine LVEF < 40 % aufwies (N = 2158 pro Studienarm). Diese Teilpopulation ist für die Nutzenbewertung relevant und wird herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie VICTORIA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nur mit Einschränkungen umgesetzt. Maßgebliche Einschränkung ist dabei, dass möglicherweise bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden bzw. zur Verfügung standen.

In der Studie VICTORIA sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß lokal gültigen Leitlinien (beispielsweise nach der Leitlinie der European Society of Cardiology [ESC]) erhalten. Anpassungen der Herzinsuffizienz-Therapie waren vor und während der Studie jederzeit möglich. Bezogen auf die Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren waren weder Empfehlungen noch Einschränkungen vorgegeben. Inwiefern dies zu einer optimalen Behandlung der Patientinnen und Patienten geführt hat, bleibt anhand der im Dossier vorliegenden Informationen unklar. Angaben zu erfolgten Anpassungen für die Behandlung der Grunderkrankungen fehlen.

Eine Optimierung der Standardtherapie der Herzinsuffizienz war in der Studie nicht für alle Patientinnen und Patienten gewährleistet. Aus den Angaben geht hervor, dass bei etwa 40 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Dosis eines der Wirkstoffe gesteigert oder eine Behandlung mit einer neuen Wirkstoffklasse initiiert wurde. Der pU legt jedoch keine Informationen über die Art der Anpassungen vor, wie beispielsweise auf welche Wirkstoffklassen die Patientinnen und Patienten wechselten oder aus welchem Grund Therapieanpassungen im Studienverlauf erfolgten bzw. nicht erfolgten.

Darüber hinaus fällt auf, dass ein relativ hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (ca. 60 %) im Studienverlauf keine Therapieanpassung erhielt.

Umsetzung der Empfehlungen zur Therapieanpassung bei persistierender Symptomatik

Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sollen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie sowie der kürzlich aktualisierten Leitlinie der ESC mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA behandelt werden. Des Weiteren soll Patientinnen und Patienten, die trotz dieser leitliniengerechten Therapie weiterhin Symptome zeigen, gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf den ARNI Sacubitril/Valsartan oder eine zusätzliche Therapie mit einem Sodium dependent Glucose Transporter 2 (SGLT-2)-Inhibitor empfohlen werden.

Obwohl die Patientinnen und Patienten der Studie VICTROIA eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV aufwiesen und kürzlich ein Dekompensationsereignis erfuhren, erhielt mit 15 % nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten Sacubitril/Valsartan zu Studienbeginn. Bis zum späten Behandlungsverlauf (Woche 113 bis 128) stieg der Anteil der Patientinnen und Patienten die Sacubitril/Valsartan erhielten auf 19 % im Interventionsarm und 22 % im Vergleichsarm. Gründe für die Nichtbehandlung mit Sacubitril/Valsartan zu Studienbeginn sind unter anderem, dass die Behandlung nicht durch die Behandlungsleitlinien indiziert war (20 %) und dass die Behandlung nicht verfügbar (19 %) war. Diese Angaben machen deutlich, dass nicht alle empfohlenen Therapieoptionen auch für alle Patientinnen und Patienten zur Verfügung standen.

Die von den Leitlinien für die in die Studie VICTORIA eingeschlossene Patientenpopulation ebenfalls empfohlenen SGLT-2-Inhibitoren standen den Patientinnen und Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf zur Verfügung, abgesehen von denjenigen, die im Rahmen ihrer Diabetestherapie mit Dapagliflozin (0,9 %) oder Empagliflozin (3,5 %) behandelt wurden.

Zusammenfassend bilden die Therapieoptionen in der Studie VICTORIA den deutschen Versorgungsstandard nur unvollständig ab und die zweckmäßige Vergleichstherapie wird als nur eingeschränkt umgesetzt eingeschätzt. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie VICTORIA zur Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VICTORIA als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der folgenden Endpunkte als niedrig eingestuft: Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den Gesamtsummenscore [OSS] des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Hypotonie (SUEs) und weitere spezifische UEs.

Einschätzung der Aussagesicherheit

Es liegen verschiedene Aspekte vor, welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie VICTORIA für die Nutzenbewertung einschränken.

Zum einen ist unklar, wie hoch der Anteil der klinisch noch nicht stabilisierten Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss war. Zum anderen ist für die vorliegende Nutzenbewertung davon auszugehen, dass in der Studie VICTORIA die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizienz nur eingeschränkt umgesetzt wurde. Diese Einschätzung ergibt sich zum einen daraus, dass relevante Therapieoptionen wie Sacubitril/Valsartan oder SGLT-2-Inhibitoren nur eingeschränkt oder gar nicht zur Verfügung standen. Darüber hinaus fällt auf, dass insgesamt relativ wenige Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Anpassung ihrer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie erhielten.

Insgesamt können insbesondere aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, oder inwiefern sich die fehlende Gabe von SGLT-2-Inhibitoren auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie VICTORIA auswirken. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vericiguat + optimierte Standardtherapie. Allerdings liegt eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Myokardinfarkt

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem KCCQ-OSS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Hypotonie (SUEs)

Für den Endpunkt Hypotonie (SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vericiguat + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Vorhofflimmern (SUEs)

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vericiguat + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt sich nur für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre auf der Seite der positiven Effekte ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vericiguat in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgeerkrankungen. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigt sich sowohl ein negativer als auch ein positiver Effekt. Es ist allerdings fraglich ob der positive Effekt für den Endpunkt Vorhofflimmern tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vericiguat gegenüber der optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vericiguat.

Tabelle 3: Vericiguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 75 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Alter ≥ 75 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine intravenöse (i. v.) Therapie erforderte, stabilisiert wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vericiguat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i. v.: intravenös	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vericiguat (Stand zum 17.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Vericiguat (letzte Suche am 17.06.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Vericiguat (letzte Suche am 17.06.2021)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Vericiguat (letzte Suche am 17.06.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Vericiguat (letzte Suche am 07.10.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
MK-1242-001 (VICTORIA ^c)	ja	ja	ja ^d	ja [3,4]	ja [5-7]	ja [8-13]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
d. Das Entwicklungsprogramm für Vericiguat steht unter gemeinsamer Leitung von Bayer und Merck Sharp & Dohme Corp (MSD). Die Durchführung der VICTORIA-Studie lag bei MSD.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VICTORIA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ^b der NYHA-Klasse II–IV und Ejektionsfraktion mit LVEF < 45 % ^c und Dekompensationsereignis ^d	Vericiguat (N = 2526) Placebo (N = 2524) davon relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit LVEF < 40 %): Vericiguat (n = 2158) Placebo (n = 2158)	Screening: bis zu 30 Tage vor Randomisierung / Therapiebeginn Behandlung: ereignisgesteuerte Studie: primärer Datenschnitt nach 782 adjudizierten kardiovaskulärbedingten Todesfällen Nachbeobachtung ^e : endpunktspezifisch, 14 Tage nach finaler Visite	694 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Guatemala, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Republik Korea, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Russische Föderation, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 09/2016–09/2019 Primärer Datenschnitt: 18.06.2019	primär: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärbedingter Tod und Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung sekundär: Gesamt mortalität, Morbidität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b. Patientinnen und Patienten mussten eine Vorgeschichte der chronischen Herzinsuffizienz unter Standardtherapie vorweisen.

c. Eine LVEF < 45 % musste innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung gemessen worden sein. Zusätzlich musste innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung der Nachweis von folgenden NT-proBNP oder BNP-Werten vorliegen: Im Sinusrhythmus NT-proBNP \geq 1000 pg/ml oder BNP \geq 300 pg/ml, bei Vorhofflimmern NT-proBNP \geq 1600 pg/ml oder BNP \geq 500 pg/ml. Zum Zeitpunkt der Randomisierung mussten die Patientinnen und Patienten klinisch stabil sein (i. v.-Behandlung länger als 24 Stunden zurückliegend und ein systolischer Blutdruck \geq 100 mmHg).

d. Das Dekompensationsereignis war definiert als Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung oder Behandlung der Herzinsuffizienz mit i. v.-Diuretika (ohne Hospitalisierung) innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung.

e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 10 beschrieben.

BNP: Brain Natriuretic Peptide; i. v.: intravenös; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
VICTORIA	Vericiguat 1-mal täglich, oral, Startdosis 2,5 mg, Verdopplung der Dosis alle 2 Wochen bis die Erhaltungsdosis von 10 mg erreicht ist ^a + optimierte Standardtherapie	Placebo 1-mal täglich, oral, passendes Placebo für 2,5 mg, 5 mg und 10 mg; Behandlungsablauf analog zu Vericiguat-Arm ^a + optimierte Standardtherapie
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Abhängigkeit von dem systolischen Blutdruck im Sitzen und nur in Abwesenheit von Symptomen, die auf eine Hypotonie hinweisen <ul style="list-style-type: none"> ▫ SBP ≥ 100 mmHg und noch nicht den 10 mg Zielwert erreicht – Erhöhung der Dosis ▫ SBP ≥ 100 mmHg und 10 mg Zielwert erreicht – Aufrechterhaltung der Dosis ▫ SBP ≥ 90 mmHg und < 100 mmHg – Aufrechterhaltung der Dosis ▫ SBP < 90 mmHg (asymptomatisch) – Reduzierung (bei 5 mg oder 10 mg) oder Unterbrechung (bei 2,5 mg) Dosierung ▫ SBP < 90 mmHg (symptomatisch) – Unterbrechung der Dosierung ▪ Reduzierung der 5 mg oder 10 mg Dosierung war jederzeit möglich, wenn dies aus Sicherheitsgründen gerechtfertigt schien <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sollte nach lokal anerkannten Leitlinien (z. B. ACCF/AHA und ESC), im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes und unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ACE-Hemmer oder ARB ▫ Betablocker ▫ orale Diuretika ▫ MRA ▫ ARNI ▫ Therapien mit ICD und mit biventrikulären Herzschrittmachern ▪ kurz wirkende Nitrate (z. B. sublinguales Nitroglycerin-Spray zur Behandlung von Angina Pectoris-Anfällen) ▪ Jegliche Dosisanpassung, Ergänzung, Änderung des Verabreichungsweges, Wegfall oder Beendigung der Begleittherapie sind im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes möglich <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere lösliche Guanylatzyklase-Stimulatoren (wie z. B. Riociguat) ▪ PDE5-Inhibitoren (Vardenafil, Tadalafil oder Sildenafil) ▪ lang wirkende Nitrate oder NO-Donatoren, die länger wirksam als sublinguales Nitroglycerin sind, wie z. B. Isosorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat, Pentaerythritoltetranitrat, Nicorandil oder transdermales Nitroglycerin-Pflaster oder Molsidomin ▪ kontinuierliche intravenöse Infusion eines Inotrops ▪ ventrikuläres Unterstützungssystem oder erwartete Herztransplantation ▪ Behandlung oder Operation eines Herzklappenfehlers ≤ 3 Monate oder ausstehend 		
<p>a. Die Studienmedikation sollte jeden Tag circa zur selben Uhrzeit mit Nahrung eingenommen werden. Falls zum Ende der Aufdosierungsphase (Dauer 4 Wochen) die Dosis von 10 mg nicht erreicht wurde, sollte eine Aufdosierung zu jeder nachfolgenden Visite unter Berücksichtigung des systolischen Blutdrucks in Betracht gezogen werden.</p> <p>ACCF: American College of Cardiology Foundation; ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; AHA: American Heart Association; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor; ESC: European Society of Cardiology; ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; NO: Stickstoffmonoxid; PDE5: Phosphodiesterase-5; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SBP: systolischer Blutdruck</p>		

Bei der Studie VICTORIA handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie zu Vericiguat. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse II bis IV, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von < 45 % aufwiesen. Zusätzlich musste bei den Patientinnen und Patienten neben erhöhten N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)- oder BNP-Werten ein Dekompensationsereignis aufgetreten sein. Dies war in der Studie VICTORIA operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten und / oder eine Behandlung der Herzinsuffizienz mit i. v.-Diuretika (ohne Hospitalisierung) innerhalb der letzten 3 Monate vor Therapiebeginn.

Die Patientinnen und Patienten sollten eine adäquate medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nach lokal relevanten Leitlinien, im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes und der individuellen Verträglichkeit erhalten. Die Therapie sollte dabei patientenindividuell aus Kombinationen der Wirkstoffklassen Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmer, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB), Betablockern, orale Diuretika, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) bestehen. Patientinnen und Patienten konnten mit implantierbaren Kardiovertern bzw. Defibrillatoren (ICD) und biventrikulären Herzschrittmachern versorgt sein. Eine detailliertere Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Studienverlauf findet sich weiter unten.

Insgesamt wurden 5050 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Vericiguat (N = 2526) oder Placebo (N = 2524) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Osteuropa [plus Israel und Südafrika] vs. Westeuropa vs. Nordamerika [schwarz] vs. Nordamerika [nicht schwarz] vs. Latein- und Südamerika vs. Asien [einschließlich Australien]). Der Einschluss von Patientinnen und Patienten, deren qualifizierendes Dekompensationsereignis länger als 3 Monate zurücklag, war auf 20 % begrenzt.

In Bezug auf das Anwendungsgebiet von Vericiguat gibt es bezüglich der Einschlusskriterien der Studie mögliche Abweichungen zur Fachinformation [14]. Vericiguat ist zugelassen für Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Eine i. v.-Therapie war bei Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund eines Dekompensationsereignisses kein explizites Einschlusskriterium. In der Regel ist aber davon auszugehen, dass bei einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz eine i. v.-Behandlung erfolgt. Die Anforderung, dass Patientinnen und Patienten nach dem Dekompensationsereignis stabilisiert sind, wurde in der Studie dahin gehend adressiert, dass die i. v.-Therapie länger als 24 Stunden zurückliegen musste. Eine Zeitspanne von 24 Stunden erscheint als zu kurz, um die Stabilisierung der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Gemäß EPAR hat der pU im Zulassungsverfahren selbst eingeräumt, dass nicht alle Patientinnen und Patienten klinisch stabil waren [15]. Anhand der verfügbaren Angaben lässt sich nicht beurteilen, für wie viele Patientinnen und Patienten

dies zutraf. Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

Davon abgesehen erfolgten Dosierung und Anwendung von Vericiguat gemäß den Empfehlungen der Fachinformation [14]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen auch nach der Randomisierung eine individuell angepasste Therapie der Herzinsuffizienz.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtmortalität, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der präspezifizierte Datenschnitt der Studie VICTORIA war ereignisgesteuert und sollte nach 782 Ereignissen eines kardiovaskulär-bedingten Todes erfolgen. Nach Erreichen der erforderlichen Ereignisse, wurden Patientinnen und Patienten zu einer Abschlussvisite einbestellt. 14 Tage nach der Abschlussvisite erfolgte ein finaler Anruf zur erneuten Erhebung der Endpunkte. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation vorzeitig abbrachen, erhielten eine Visite zum Zeitpunkt des permanenten Behandlungsabbruchs und eine weitere Visite innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Einnahme und sollten bis zum Studienende weiter an allen planmäßigen Visiten teilnehmen, wie sie auch unter Behandlung stattgefunden hätten.

Die Zulassung von Vericiguat umfasst Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF. Gemäß der nationalen VersorgungsLeitlinie entspricht dies einer LVEF < 40 % [16]. In die Studie VICTORIA wurden Patientinnen und Patienten mit einer LVEF < 45 % eingeschlossen. Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse einer Teilpopulation vor, die zu Studienbeginn eine LVEF < 40 % aufwies (N = 2158 pro Studienarm). Diese Teilpopulation ist für die Nutzenbewertung relevant und wird herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N ^a = 2158	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 2158
VICTORIA		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (12)	67 (12)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	23 / 77
Abstammung, n (%)		
weiß	1350 (63)	1359 (63)
asiatisch	500 (23)	475 (22)
schwarz	111 (5)	118 (5)
andere	196 (9)	206 (10)
fehlend	1 (0)	0 (0)
geografische Region, n (%)		
Asien-Pazifik	511 (24)	503 (23)
Osteuropa	722 (33)	718 (33)
Latein- und Südamerika	316 (15)	324 (15)
Nordamerika	243 (11)	244 (11)
Westeuropa	366 (17)	369 (17)
Dekompensationsereignis, n (%)		
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 3-6 Monaten	390 (18)	365 (17)
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 3 Monaten	1441 (67)	1478 (68)
i. v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten (ohne Hospitalisierung)	327 (15)	315 (15)
Zeit seit Primärdiagnose der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [Jahre]		
Median [Q1; Q3]	3,0 [0,8; 7,1]	3,0 [0,9; 7,1]
MW (SD)	4,8 (5,6)	4,9 (5,4)
LVEF, n (%)		
< 35	1725 (80)	1741 (81)
≥ 35	433 (20)	417 (19)
NT-proBNP [pg/ml], Median [Q1; Q3]	2932,0 [1610,5; 5506,5]	2913,0 [1575,0; 5425,0]
BMI [kg/m ²], MW (SD)	27,6 (5,8)	27,8 (6,1)
eGFR [ml/min/1,73 m ³], MW (SD)	62,0 (27,2)	62,2 (27,2)
NYHA-Klasse, n (%)		
I	0 (0)	1 (0)
II	1241 (58)	1270 (59)
III	885 (41)	861 (40)
IV	30 (1)	26 (1)
fehlend	2 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus, n (%)	1051 (49)	985 (46)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N ^a = 2158	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 2158
Therapieabbruch ^b , n (%)	506 (23)	490 (23)
Studienabbruch ^c , n (%)	17 (1)	18 (1)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Angaben ohne Todesfälle; häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Patientenwunsch (7,4 % vs. 7,7 %), UE (6,9 % vs. 6,3 %), Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes (6,6 % vs. 6,4 %)</p> <p>c. Angaben ohne Todesfälle; Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren: Lost to Follow-up (0,4 % vs. 0,2 %) oder Patientenwunsch (0,4 % vs. 0,6 %)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Patientinnen und Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt, mehrheitlich männlich (77 %) und die Hälfte kam aus Ost- (33 %) und Westeuropa (17 %). Etwa 59 % der Patientinnen und Patienten zeigten leichte Leistungseinschränkungen durch ihre Erkrankung (NYHA-Klasse II), und etwa 40 % der Patientinnen und Patienten bereits starke Leistungseinschränkungen (NYHA-Klasse III). Als häufigste Folge des Dekompensationsereignisses wurden 68 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 3 Monate Herzinsuffizienz-bedingt hospitalisiert. Auffällig ist die hohe Anzahl an Therapieabbrüchen (23 %), die aber zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen ist.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie VICTORIA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nur mit Einschränkungen umgesetzt. Maßgebliche Einschränkung ist dabei, dass möglicherweise bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden bzw. zur Verfügung standen.

In der Studie VICTORIA sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß lokal gültigen Leitlinien (beispielsweise nach der Leitlinie der European Society of Cardiology [ESC]) erhalten. Anpassungen der Herzinsuffizienz-Therapie waren vor und während der Studie jederzeit möglich.

Gemäß den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden. Dazu gehört, dass neben der Anpassung der Therapie der Herzinsuffizienz eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie

Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, erfolgt. Bezogen auf die Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren waren in der Studie VICTORIA weder Empfehlungen noch Einschränkungen vorgegeben. Inwiefern dies zu einer optimalen Behandlung der Patientinnen und Patienten geführt hat, bleibt anhand der im Dossier vorliegenden Informationen unklar. Der pU legt in Modul 4 A lediglich die Veränderung des mittleren glykierten Hämoglobins (HbA1c) im Studienverlauf für Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus zu Baseline und die Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks im Studienverlauf für Patientinnen und Patienten mit Hypertonie zu Baseline vor. Basierend auf dem konstanten Verlauf der HbA1c-Werte bzw. dem Nichtüberschreiten der empfohlenen Grenzwerte des systolischen Blutdrucks bei Hypertonie, geht er von einer adäquaten Therapie in der Studie aus. Weitere Angaben zu erfolgten Anpassungen für die Behandlung dieser oder weiterer Grunderkrankungen fehlen.

Eine Optimierung der Standardtherapie der Herzinsuffizienz war in der Studie nicht für alle Patientinnen und Patienten gewährleistet. Der pU stellt in Modul 4 A dar, welche Standardtherapie der Herzinsuffizienz die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn erhielten und welche Standardtherapien im Studienverlauf verabreicht wurden. Diese Angaben wurden dabei jeweils für unterschiedliche Zeitabschnitte zusammengefasst. Tabelle 9 zeigt die vorliegenden Angaben zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz zu Studienbeginn sowie Anteile von Patientinnen und Patienten, bei denen die Therapie im Studienverlauf angepasst wurde.

Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N ^a = 2158	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 2158
VICTORIA		
Zu Studienbeginn		
Herzinsuffizienz-Therapien, n (%)	2150 (100)	2154 (100)
ACE-Hemmer oder ARB oder Sacubitril/Valsartan	1880 (87)	1895 (88)
ACE-Hemmer oder ARB	1562 (72)	1578 (73)
Sacubitril/Valsartan	330 (15)	330 (15)
Betablocker	2008 (93)	2009 (93)
MRA	1531 (71)	1584 (73)
Device Therapien, n (%)		
ICD	644 (30)	654 (30)
Biventrikulärer Herzschrittmacher	325 (15)	339 (16)
Im Studienverlauf		
Dosisanpassung der Standardtherapie oder Neuinitiiierung ^b , n (%)	843 (39)	893 (41)
Dosisreduktion oder Absetzen der Standard- therapie zu einer oder mehreren Visiten ^c , n (%)	944 (44)	959 (44)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. umfasst Dosissteigerung eines der Wirkstoffe der Standardtherapie und eine Behandlung mit einer neuen Wirkstoffklasse aus den Wirkstoffen der Standardtherapie im Vergleich zum Studienbeginn</p> <p>c. Häufigster Grund war die Präferenz der Patientinnen und Patienten oder der Prüferin / des Prüfers (34,2 % vs. 34,8 %).</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ARB: Angiotensin Rezeptorblocker; ICD: implantierbarer Kardioverter / Defibrillator; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Aus den Angaben geht hervor, dass bei etwa 40 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Dosis eines der Wirkstoffe erhöht oder eine Behandlung mit einer neuen Wirkstoffklasse initiiert wurde. Der pU legt jedoch keine Informationen über die Art der Anpassungen vor, wie beispielsweise auf welche Wirkstoffklassen die Patientinnen und Patienten wechselten oder aus welchem Grund Therapieanpassungen im Studienverlauf erfolgten bzw. nicht erfolgten.

Darüber hinaus fällt auf, dass ein relativ hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (ca. 60 %) im Studienverlauf keine Therapieanpassung erhielt.

Umsetzung der Empfehlungen zur Therapieanpassung bei persistierender Symptomatik

Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sollen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie [16,17] sowie der kürzlich aktualisierten Leitlinie der ESC [18] mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA behandelt werden. Des Weiteren soll Patientinnen und Patienten, die trotz dieser leitliniengerechten Therapie weiterhin Symptome zeigen, gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie Version 3 ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf den ARNI Sacubitril/Valsartan oder eine zusätzliche Therapie mit einem Sodium dependent Glucose Transporter 2 (SGLT-2)-Inhibitor empfohlen werden [16]. Es soll jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten geachtet werden [17]. Auch der G-BA weist auf diesen Therapiewechsel zu Sacubitril/Valsartan in seinen Hinweisen zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie hin.

Obwohl die Patientinnen und Patienten der Studie VICTROIA eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV aufwiesen und kürzlich ein Dekompensationsereignis erfuhren, erhielt mit 15 % nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten Sacubitril/Valsartan zu Studienbeginn. Demgegenüber wurden zu Studienbeginn 73 % der Patientinnen und Patienten mit ACE-Hemmern / ARB, 93 % mit Betablockern und 72 % zusätzlich mit MRAs behandelt. Im Studienverlauf nahm der Anteil an Patientinnen und Patienten, die Sacubitril/Valsartan erhielten, zu. Während zu Beginn der Behandlung (Tag 2 bis 21) jeweils 16 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm Sacubitril/Valsartan erhielten, stieg dieser Anteil im Behandlungsverlauf auf 20 % bzw. 21 % (Woche 17 bis 32). Bis zum späten Behandlungsverlauf (Woche 113 bis 128) änderten sich die Anteile von Patientinnen und Patienten die Sacubitril/Valsartan erhielten nur noch geringfügig auf 19 % bzw. 22 %. Der pU nennt in Modul 4 A Gründe für die Nichtbehandlung mit Sacubitril/Valsartan zu Studienbeginn. Dies sind neben der Präferenz der Patientin / des Patienten oder der Prüferin / des Prüfers (36 %) demnach auch, dass die Behandlung nicht durch die Behandlungsleitlinien indiziert war (20 %) und dass die Behandlung nicht verfügbar (19 %) war. Die Angaben machen deutlich, dass nicht alle empfohlenen Therapieoptionen auch für alle Patientinnen und Patienten zur Verfügung standen.

Die von den Leitlinien für die in die Studie VICTORIA eingeschlossene Patientenpopulation ebenfalls empfohlenen SGLT-2-Inhibitoren standen den Patientinnen und Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf zur Verfügung, abgesehen von denjenigen, die im Rahmen ihrer Diabetestherapie mit Dapagliflozin (0,9 %) oder Empagliflozin (3,5 %) behandelt wurden.

Zusammenfassend bilden die Therapieoptionen in der Studie VICTORIA den deutschen Versorgungsstandard nur unvollständig ab und die zweckmäßige Vergleichstherapie wird als nur eingeschränkt umgesetzt eingeschätzt. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie VICTORIA zur Nutzenbewertung herangezogen. Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N = 2158	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2158
VICTORIA		
Behandlungsdauer [Monate] ^a		
Median [Q1; Q3]	11,8 [7,0; 20,0]	11,5 [7,2; 19,8]
Mittelwert (SD)	13,3 (8,6)	13,2 (8,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtmortalität ^b		
Median [Q1; Q3]	13,8 [8,4; 21,9]	13,4 [8,3; 21,7]
Mittelwert (SD)	15,2 (8,0)	15,0 (7,9)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz		
Median [Q1; Q3]	11,0 [6,4; 19,1]	10,2 [5,8; 18,3]
Mittelwert (SD)	12,6 (8,4)	12,0 (8,3)
Myokardinfarkt		
Median [Q1; Q3]	13,5 [8,3; 21,6]	13,1 [8,2; 21,5]
Mittelwert (SD)	14,9 (8,1)	14,7 (7,9)
Schlaganfall		
Median [Q1; Q3]	13,6 [8,3; 21,8]	13,2 [8,3; 21,6]
Mittelwert (SD)	15,0 (8,1)	14,8 (7,9)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Q1; Q3]	10,3 [4,1; 11,3]	10,3 [4,1; 11,3]
Mittelwert (SD)	9,8 (6,6)	9,8 (6,5)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ) ^c		
Median [Q1; Q3]	10,4 [4,1; 11,3]	10,4 [4,1; 11,3]
Mittelwert (SD)	9,8 (6,6)	9,8 (6,5)
Nebenwirkungen ^{a, d}		
Median [Q1; Q3]	11,4 [6,7; 19,7]	11,3 [6,8; 19,5]
Mittelwert (SD)	13,1 (8,4)	12,9 (8,1)
<p>a. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population der Studie (2152 vs. 2151 Patientinnen und Patienten). b. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis zum Tod, bis zur letzten verfügbaren Information bez. des Endpunkts oder bis zum Datenschnitt, falls kein Ereignis beobachtet wurde, berechnet. c. Angaben beziehen sich auf die Safety-Population mit mindestens einer Fragebogenerhebung (EQ-5D VAS: 2115 vs. 2117 Patientinnen und Patienten; KCCQ: 2115 vs. 2119 Patientinnen und Patienten). d. Die Beobachtungsdauer für Nebenwirkungen ist definiert als die Zeit ab der Einnahme der 1. Dosis bis 14 Tage nach Behandlungsende, bis zum Todeszeitpunkt oder bis zum Datenschnitt.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die Behandlungsdauer ist zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die Beobachtungszeiträume für die einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkte sind ebenfalls vergleichbar zwischen beiden Studienarmen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VICTORIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VICTORIA als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Darstellung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VICTORIA auf den deutschen Versorgungskontext, vergleicht der pU Charakteristika der Patientenpopulation der Studie VICTORIA mit den Patientencharakteristika aus Publikationen zu verschiedenen Kohorten- und Registerstudien [19-23]. Laut der Einschätzung des pU, zeigen sich unter Berücksichtigung des Dekompensationsereignisses bzw. einer Therapieintensivierung vergleichbare Patientencharakteristika. Darüber hinaus seien alle beschriebenen Faktoren (Alter, Geschlecht, BMI, NT-proBNP) im Rahmen von Subgruppenanalysen auf ihren Einfluss hin untersucht und keine fazitrelevanten Effektmodifikationen beobachtet worden. Des Weiteren beschreibt der pU, dass die optimierte Standardtherapie im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen Leitlinien [17] sei, jederzeit angepasst werden konnte und zu keinerlei relevanten Einschränkungen führte. Insgesamt geht der pU davon aus, dass die Studienpopulation maßgeblich die deutsche Versorgungsrealität reflektiere und somit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
 - Hypotonie (bevorzugter Begriff [PT], SUEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Hypotonie (PT, SUEs) ^a	Weitere spezifische UEs ^b
VICTORIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. keine Angabe, ob erkrankungsbezogene Ereignisse in die Gesamtrate mit eingegangen sind
b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs) und Vorhofflimmern (PT, SUEs).

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

- Primärer kombinierter Endpunkt: Der primäre kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird in seiner vorliegenden Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der kombinierte Endpunkt umfasst die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Diese Operationalisierung bildet die kardiovaskuläre Morbidität nur eingeschränkt ab. So werden nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle mit diesem Endpunkt nicht erfasst, obwohl diese Ereignisse relevante Komponenten der kardiovaskulären Morbidität darstellen. Tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle sind im Gegensatz dazu über die kardiovaskuläre Mortalität abgebildet. Der primäre kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.
- Myokardinfarkt und Schlaganfall: in der Studie VICTORIA sind diese Endpunkte als Hospitalisierung aufgrund von Myokardinfarkt und Hospitalisierung aufgrund von Schlaganfall operationalisiert. Dies ist grundsätzlich nicht sachgerecht, weil zur Abbildung aller relevanten Komponenten Endpunkte zu Myokardinfarkten sowie Schlaganfällen alle tödlichen und nicht tödlichen Ereignisse beinhalten sollten. Die verwendete Operationalisierung der Hospitalisierung umfasst nur nicht tödliche Ereignisse. Allerdings ist aus den in Modul 4 A vorgelegten Daten ersichtlich, dass im Vericiguat-Arm alle tödlichen Myokardinfarkte und Schlaganfälle vorher hospitalisiert wurden. Im Vergleichsarm kommt es zu einer geringen, nicht relevanten Abweichung an Patientinnen oder Patienten, die ohne eine vorherige Hospitalisierung an einem

Schlaganfall oder Myokardinfarkt verstorben sind. Aufgrund dieser speziellen Konstellation sind die tödlichen Ereignisse bereits durch die vorherige Hospitalisierung in den Endpunkt eingegangen und die vorgelegte Operationalisierung bildet die Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall hinreichend ab und kann für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS):

Der pU legt für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) Responderanalysen unter Verwendung der folgenden Responsekriterien vor:

- EQ-5D VAS: Verbesserung und Verschlechterung des Ausgangswertes um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte zu Woche 32 (Skalenspannweite der EQ-5D VAS: 0 bis 100 Punkte)
- KCCQ-OSS: Verbesserung und Verschlechterung des Ausgangswertes um ≥ 5 Punkte zu Woche 32 (Skalenspannweite des KCCQ-OSS: 0 bis 100 Punkte)
- als ergänzend durchgeführte Analysen (EQ-5D VAS, KCCQ-OSS): Verbesserung und Verschlechterung um 15 Punkte der Skalenspannweite zu Woche 32

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verbesserung des Gesundheitszustandes relevant.

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [24,25] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden daher die vom pU ergänzend durchgeführten Analysen für die Verbesserung um jeweils ≥ 15 Punkte (genau 15 % der Skalenspannweiten) zu Woche 32 herangezogen. Die Auswertungen zur Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte und des KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Hypotonie (PT, SUEs) ^a	Weitere spezifische UEs ^b
VICTORIA	N	N	N	N	N	H ^c	H ^c	H ^d	N	H ^d	H ^d
<p>a. keine Angabe, ob erkrankungsbezogene Ereignisse in die Gesamtrate mit eingegangen sind</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs) und Vorhofflimmern (PT, SUEs).</p> <p>c. hoher Anteil LOCF-ersetzter Werte (EQ-5D VAS: 18 % vs. 19 %, KCCQ-OSS: 21 % vs. 22 %); darüber hinaus ein hoher Anteil (> 10 %) an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>H: hoch; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LOCF: Last Observation carried forward; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Das Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der folgenden Endpunkte als niedrig eingestuft: Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) wird aufgrund des hohen Anteils mit Last Observation carried forward(LOCF)-ersetzter Werte und dem darüber hinaus hohen Anteil (> 10 %) unberücksichtigter Patientinnen und Patienten in der Auswertung als hoch eingeschätzt. Des Weiteren wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu SUEs, Hypotonie (SUEs) und den weiteren spezifischen UEs aufgrund der unvollständigen Beobachtungsdauer, die 14 Tage nach Behandlungsabbruch endete, sowie der hohen Anzahl an Therapieabbrüchen (23 % vs. 23 %) als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der einzelnen Studie VICTORIA zunächst nur Hinweise z. B auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Es liegen aber verschiedene Aspekte vor, welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie VICTORIA für die Nutzenbewertung einschränken.

Zum einen ist unklar, wie hoch der Anteil der klinisch noch nicht stabilisierten Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss war. Zum anderen ist für die vorliegende Nutzenbewertung davon auszugehen, dass in der Studie VICTORIA die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizienz nur eingeschränkt umgesetzt wurde. Diese Einschätzung ergibt sich zum einen daraus, dass relevante Therapieoptionen wie Sacubitril/Valsartan oder SGLT-2-Inhibitoren nur eingeschränkt oder gar nicht zur Verfügung standen. Darüber hinaus fällt auf, dass insgesamt relativ wenige Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Anpassung ihrer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie erhielten.

Insgesamt können insbesondere aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, oder inwiefern sich die fehlende Gabe von SGLT-2-Inhibitoren auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie VICTORIA auswirken. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Vericiguat gegenüber der optimierten Standardtherapie ableitet. Er begründet die Ableitung eines Belegs damit, dass die Studie VICTORIA die in den Allgemeinen Methoden Version 6.0 [24] zur Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie beschriebenen Anforderungen erfülle. Die Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie ist an bestimmte Bedingungen geknüpft und nur in Ausnahmefällen möglich [24]: So muss die vorliegende Studie multizentrisch sein, mit ≥ 10 Studienzentren und mindestens 1000 Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm. Die p-Werte zu den beobachteten Effektschätzern müssen sehr klein sein ($< 0,001$). Des Weiteren müssen die Ergebnisse innerhalb der Studie Konsistenz zeigen. So muss die Auswertung relevanter Teilpopulationen jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Die Auswertungen für Teilpopulationen müssen für alle relevanten Endpunkte vorliegen. Für die Studie VICTORIA sind die p-Werte zu den beobachteten Effektschätzern allerdings in allen Endpunkten $> 0,001$, wodurch dieses Kriterium nicht erfüllt ist und kein Beleg abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend können aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis dieser einzelnen Studie für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Vericiguat + optimierte Standardtherapie mit Placebo + optimierte Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte,

stabilisiert wurden, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt. Ergänzende Responderanalysen zu den Endpunkten EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte) und KCCQ-OSS (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VICTORIA					
Mortalität					
Gesamt mortalität	2158	n. e. 443 (20,5)	2158	n. e. 464 (21,5)	0,94 [0,83; 1,07]; 0,363
kardiovaskulärer Tod	2158	n. e. 358 (16,6)	2158	n. e. 384 (17,8)	0,92 [0,80; 1,06]; 0,256
Morbidität					
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz					
1. Ereignis	2158	n. e. 602 (27,9)	2158	n. e. 659 (30,5)	0,88 [0,79; 0,99]; 0,029
<i>inklusive wiederholter Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>	2158	<i>Anzahl Ereignisse 1049</i>	2158	<i>Anzahl Ereignisse 1203</i>	0,86 [0,79; 0,95]; 0,001 ^b
Myokardinfarkt	2158	n. e. 39 (1,8)	2158	n. e. 37 (1,7)	1,04 [0,66; 1,63]; 0,863
Schlaganfall	2158	n. e. 32 (1,5)	2158	n. e. 31 (1,4)	1,02 [0,62; 1,68]; 0,930
<p>a. sofern nicht anders angegeben, HR [95 %-KI] basierend auf Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach Region und Abstammung; p-Wert basierend auf zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach Region und Abstammung</p> <p>b. HR [95 %-KI] und p-Wert berechnet mittels Andersen-Gill-Modell adjustiert nach Region und Abstammung, robuste Schätzung der Standardfehler zur Berücksichtigung mehrerer Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen einer Patientin / eines Patienten</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
VICTORIA					
Morbidität					
Verbesserung \geq 15 Punkte ^c					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	1753	483 (27,6)	1739	460 (26,5)	1,04 [0,93; 1,16]; 0,457
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung \geq 15 Punkte ^c					
KCCQ-OSS	1655	558 (33,7)	1628	563 (34,6)	0,98 [0,89; 1,07]; 0,606
körperliche Einschränkung	1726	588 (34,1)	1718	576 (33,5)	1,02 [0,93; 1,12]
Symptome (KCCQ-TSS)	1760	581 (33,0)	1751	613 (35,0)	0,94 [0,86; 1,03]
soziale Einschränkung	1669	656 (39,3)	1642	610 (37,1)	1,06 [0,97; 1,15]
psychische Lebensqualität	1760	755 (42,9)	1751	738 (42,1)	1,02 [0,94; 1,10]
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	2152	1726 (80,2)	2151	1741 (80,9)	–
SUEs ^d	2152	702 (32,6)	2151	743 (34,5)	0,94 [0,87; 1,03]; 0,182 ^e
Abbruch wegen UEs ^d	2152	139 (6,5)	2151	134 (6,2)	1,04 [0,82; 1,30]; 0,758 ^e
Hypotonie (PT, SUEs) ^d	2152	31 (1,4)	2151	38 (1,8)	0,82 [0,51; 1,31]; 0,530 ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	2152	39 (1,8)	2151	20 (0,9)	1,92 [1,15; 3,21]; 0,013 ^f
Vorhofflimmern (PT, SUEs) ^d	2152	9 (0,4)	2151	26 (1,2)	0,38 [0,19; 0,73]; 0,004 ^f
<p>a. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt</p> <p>b. sofern nicht anders angegeben: RR [95 %-KI] gemäß Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Abstammung, p-Wert des RR zweiseitig basierend auf Wald-Test</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme um \geq 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 32 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität / Symptomatik.</p> <p>d. keine Angabe, ob erkrankungsbezogene Ereignisse in der Gesamtrate enthalten sind, keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich</p> <p>e. RR [95 %-KI] basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Wald-KI, p-Wert zweiseitig basierend auf Wald-Test</p> <p>f. RR [95 %-KI] basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Wald-KI. Falls die Ereignisrate in \geq 1 Gruppe \leq 1 % beträgt: Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko; p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26])</p> <p>KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSS: Total Symptom Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet somit ein umfassenderes Bild als der Endpunkt kardiovaskulärer Tod. Daher wird der Endpunkt Gesamtmortalität für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vericiguat + optimierte Standardtherapie. Allerdings liegt eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Myokardinfarkt

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KCCQ-OSS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem KCCQ-OSS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Hypotonie (SUEs)

Für den Endpunkt Hypotonie (SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vericiguat + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Vorhofflimmern (SUEs)

Für den Endpunkt Vorhofflimmern (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vericiguat + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Vor dem Hintergrund, dass es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt, ist unklar, ob es sich bei den beobachteten Effekten bei dem Endpunkt Vorhofflimmern (SUEs) tatsächlich um Nebenwirkungen oder eher um eine Ausprägung der krankheitsbezogenen Morbidität handelt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse I/II vs. III/IV)

Die entsprechenden Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt (kardiovaskulärbedingter Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) und dessen Einzelkomponenten prädefiniert. Der pU legt jedoch für alle betrachteten Endpunkte post hoc Subgruppenanalysen zu den oben genannten Merkmalen vor.

Für das Merkmal Alter wurde die Altersgrenze von 75 Jahren verwendet, da die Herzinsuffizienz eine Erkrankung des hohen Alters darstellt und höheres Alter – als eines von mehreren demografischen Charakteristika – zu den Prognosefaktoren gehört, die mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert sind [16].

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Vericiguat + optimierte Standardtherapie und Placebo + optimierte Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
VICTORIA						
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz						
Alter						
< 75 Jahre	1523	n. e. 393 (25,8)	1538	n. e. 470 (30,6)	0,81 [0,71; 0,92]	0,002
≥ 75 Jahre	635	n. e. 209 (32,9)	620	n. e. 189 (30,5)	1,08 [0,89; 1,31]	0,477
Gesamt					Interaktion:	0,017 ^c
a. HR [95 %-KI] basierend auf Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Region, Abstammung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen						
b. sofern nicht anders angegeben: p-Wert basierend auf zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach Region und Abstammung						
c. p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Morbidity

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion durch das Merkmal Alter.

In der Altersgruppe < 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. In der Altersgruppe ≥ 75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat + optimierte Standardtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Ereignisse, die tödlich sind oder eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,94 [0,83; 1,07] p = 0,363	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz Alter < 75 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,81 [0,71; 0,92] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
≥ 75 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,08 [0,89; 1,31] p = 0,477	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,66; 1,63] p = 0,863	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,02 [0,62; 1,68] p = 0,930	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Verbesserung ≥ 15 Punkte)	27,6 % vs. 26,5 % RR: 1,04 [0,93; 1,16] p = 0,457	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS; Verbesserung ≥ 15 Punkte	33,7 % vs. 34,6 % RR: 0,98 [0,89; 1,07] p = 0,606	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	32,6 % vs. 34,5 % RR: 0,94 [0,87; 1,03] p = 0,182	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	6,5 % vs. 6,2 % RR: 1,04 [0,82; 1,30] p = 0,758	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Hypotonie (SUEs)	1,4 % vs. 1,8 % RR: 0,82 [0,51; 1,31] p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)	1,8 % vs. 0,9 % RR: 1,92 [1,15; 3,21] RR: 0,52 [0,31; 0,87] ^c p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Vorhofflimmern (SUEs)	0,4 % vs. 1,2 % RR: 0,38 [0,19; 0,73] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; OSS: Overall Summary Score; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vericiguat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgeerkrankungen ■ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ▫ < 75 Jahre Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Vorhofflimmern (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigt sich nur für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre auf der Seite der positiven Effekte ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vericiguat in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgeerkrankungen. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigt sich sowohl ein negativer als auch ein positiver Effekt. Es ist allerdings fraglich ob der positive Effekt für den Endpunkt Vorhofflimmern tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 75 Jahre mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vericiguat gegenüber der optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vericiguat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Vericiguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 75 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Alter ≥ 75 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Herzinsuffizienz stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Vericiguat angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden [14].

Der G-BA spezifiziert weiterhin im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass die Gabe von Vericiguat zusätzlich zur Standardtherapie erfolgen soll. Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.

Der G-BA führt weiterhin aus, dass gemäß Leitlinienempfehlungen den Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden soll.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht insbesondere bei den Patientinnen und Patienten mit vorangegangenen Dekompensationen und einem entsprechend hohen Risiko für Folgeereignisse, Hospitalisierungen und Todesfälle ein hoher Bedarf für innovative pharmakologische Therapien, welche die Sterblichkeit der Patientinnen und Patienten sowie die Häufigkeit weiterer Krankenhausaufenthalte verringern. Vericiguat könne diesen Bedarf abdecken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU legt überwiegend Publikationen sowie eine Routinedatenauswertung zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zugrunde. Eine Übersicht findet sich in der folgenden Tabelle 20, die einzelnen Schritte werden im Folgenden näher beschrieben.

Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
Ausgangsbasis	Anzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung	83 200 000
1	Prävalenz der Herzinsuffizienz (3,11–3,96 %)	2 587 520–3 294 720
2	Symptomatische Patientinnen und Patienten (NYHA-Klasse II bis IV) (75,9–92 %)	1 963 928–3 031 142
3	Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (31–60,8 %)	608 818–1 842 935
4	Patientinnen und Patienten mit einem Dekompensationsereignis (13,9–32,5 %)	84 626–598 954
5	GKV-Anteil (88,09 %)	74 547–527 618
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Ausgangsbasis: Anzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung

Die Ausgangsbasis bilden 83,2 Millionen Personen aller Altersgruppen in der deutschen Bevölkerung zum Jahresende 2020 [27].

Schritt 1: Prävalenz der Herzinsuffizienz

Auf Basis der Publikationen Holstiege et al. (2018) [28] und Störk et al. (2017) [29] geht der pU von einer alters- und geschlechtsadjustierten Prävalenz der Herzinsuffizienz von 3,11 % bis 3,96 % aus.

Bei der Publikation von Holstiege et al. (2018) [28] handelt es sich um eine Auswertung auf Basis einer Vollerfassung bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2017. Als prävalent galten Patientinnen und Patienten, die in mindestens 2 Quartalen eines Kalenderjahres eine als gesichert codierte Herzinsuffizienz-Diagnose aufwiesen. Die herangezogenen Codes der Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) waren

- I50.- Herzinsuffizienz,
- I11.0- Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz,
- I13.0- Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und
- I13.2- Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz.

Die jährliche Diagnoseprävalenz wurde von Holstiege et al. sowohl roh als auch standardisiert unter Verwendung der Alters- und Geschlechtsstruktur der GKV-Versicherten im Jahr 2009 berechnet (direkte Standardisierung). Für das Jahr 2017 betrug die Prävalenz der Herzinsuffizienz 3,43 % (roh) bzw. 3,11 % (standardisiert). Daraus leitet der pU eine alters-

und geschlechtsadjustierte Prävalenz der Herzinsuffizienz von 3,11 % als Untergrenze ab. Es ergeben sich 2 587 520 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz als Untergrenze.

Bei der Publikation von Störk et al. (2017) [29] handelt es sich um eine Auswertung auf Basis der Daten vom Health Risk Institute GmbH (jetzt Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH, Abkürzung InGef). Eingeschlossen wurden alle im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2013 durchgängig versicherten Patientinnen und Patienten oder solche mit vorzeitigem Ende der Versicherungszeit durch Tod. Jedoch wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem 01.01.2011 verstorben sind, ausgeschlossen. Identifiziert wurden Patientinnen und Patienten mit 2-maliger dokumentierter Herzinsuffizienz-Diagnose – entweder ambulant oder stationär – im Zeitraum 01.01.2011 bis 31.12.2011. Die verwendeten Diagnosecodes finden sich in Tabelle 21.

Tabelle 21: Verwendete Diagnosecodes in der Publikation von Störk et al. (2017)

ICD-10-Codes	Beschreibung
I50.0	Rechtsherzinsuffizienz
I50.00	Primäre Rechtsherzinsuffizienz
I50.01	Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz
I50.1	Linksherzinsuffizienz
I50.11	NYHA-Stadium I
I50.12	NYHA-Stadium II
I50.13	NYHA-Stadium III
I50.14	NYHA-Stadium IV
I50.19	Nicht näher bezeichnet
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
I11.0	Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz
I13.0	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz
I13.2	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision	

Als Ergebnis hatten von allen 3 132 337 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 123 925 Patientinnen und Patienten eine Herzinsuffizienz, was einem Anteil von 3,96 % entspricht. Die von den Autorinnen und Autoren nach Alter, Geschlecht und Region adjustierte Prävalenz der Herzinsuffizienz betrug 3,9 %. Hieraus entnimmt der pU die Prävalenz von 3,96 % als Obergrenze. Es ergibt sich unter Berücksichtigung von Schritt 1 eine Anzahl von 3 031 142 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz als Obergrenze.

Schritt 2: Symptomatische Patientinnen und Patienten

Gemäß der Publikation von Butler et al. (2019) zu Daten des amerikanischen PINNACLE-Registers [30] und der Publikation von Savarese et al. (2018) zu Daten des schwedischen

Swedish-Heart-Failure-Registers [31] nimmt der pU für den Anteil symptomatischer Patientinnen und Patienten eine Spanne von 75,9 % bis 92 % an. Dabei setzt der pU den Anteil der symptomatischen Patientinnen und Patienten mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit den NYHA-Stadien II bis IV gleich.

Bei der Publikation von Butler et al. (2019) [30] wurden neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion im amerikanischen PINNACLE-Register im Zeitraum 01.01.2011 bis 31.12.2014 eingeschlossen. Von den 11 064 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten 10,9 % ein NYHA-Stadium I und bei 54,7 % war das NYHA-Stadium unbekannt. Unter ausschließlicher Berücksichtigung von denjenigen mit bekannter Stadienverteilung errechnet der pU einen Anteil von 75,9 % mit NYHA-Stadien II bis IV als Untergrenze. Es ergeben sich als Untergrenze 1 963 928 symptomatische Patientinnen und Patienten.

Das Swedish-Heart-Failure-Register in der Publikation von Savarese et al. (2018) [31] wurde 2000 ins Leben gerufen. Etwa 54 % der prävalenten Fälle in Schweden sind dort enthalten. In der Auswertung wurden Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz aus dem ambulanten sowie stationären Bereich mit Angaben zur Ejektionsfraktion und Angaben zum kardialen Marker N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) eingeschlossen.

Insgesamt gab es von 51 060 Patientinnen und Patienten Registereinträge zwischen dem 11.05.2000 und dem 31.12.2012 und von diesen lagen bei 15 849 Patientinnen und Patienten Angaben zur Ejektionsfraktion und dem kardialen Marker NT-proBNP sowie ein Follow-up von mindestens 1 Tag vor. Von diesen Patientinnen und Patienten hatten 8904 eine reduzierte Ejektionsfraktion und von diesen wiederum hatten 8 % ein NYHA-Stadium I. Bei allen Patientinnen und Patienten war das NYHA-Stadium bekannt. Daraus errechnet der pU einen Anteil von 92 % mit den NYHA-Stadien II bis IV als Obergrenze. Es ergeben sich unter Berücksichtigung von Schritt 1 als Obergrenze 3 031 142 symptomatische Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion

Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion nimmt der pU eine Spanne von 31 % basierend auf einer Kohortenstudie (Framingham-Studie) aus der Publikation von Vasan et al. (2018) [32] bis 60,8 % basierend auf einer weiteren Kohortenstudie aus den Unikliniken Würzburg von Störk et al. (2008) [20] an.

Bei der Publikation von Vasan et al. (2018) [32] zur Framingham-Studie wurden alle Patientinnen und Patienten mit der ersten Episode der Herzinsuffizienz in den 3 Jahrzehnten (1985 bis 1994, 1995 bis 2004 und 2005 bis 2014) evaluiert. Dabei wurde die Ejektionsfraktion binnen 6 Monaten nach dem Beginn der Herzinsuffizienz analysiert. In dem aktuellsten Jahrzehnt (Jahre 2005 bis 2014) hatten von 235 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz 73 Patientinnen und Patienten eine reduzierte Ejektionsfraktion < 40 %. Dies entspricht einem Anteil von 31 %. Der entsprechende Anteil in den ersten 2 Jahrzehnten betrug jeweils 44,1 %

(Jahre 1985 bis 1994) und 43,9 % (Jahre 1995 bis 2004). Der pU verwendet den Anteil von 31 % als Untergrenze und berechnet unter Berücksichtigung von Schritt 2 eine Anzahl von 608 818 Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion.

In der Studie von Störk et al. (2008) [20] wurden alle Patientinnen und Patienten mit ICD-Codes I11.0, I11.9, I13.2, I13.9, I25.5, I42.x, I50.x, I51.9, I97.1 und O90.3 in beiden Unikliniken in Würzburg im Zeitraum Juni 2002 bis Dezember 2003 eingeschlossen. Es wurde kein Ausschlusskriterium angewendet und alle Patientinnen und Patienten erfuhren eine Echokardiografie. Insgesamt wurden 1054 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, wovon 641 (entsprechend 60,8 %) eine reduzierte Ejektionsfraktion < 45 % aufwiesen. Es ergibt sich unter Berücksichtigung von Schritt 2 eine Anzahl von 1 842 935 Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion als Obergrenze.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einem Dekompensationsereignis

Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Dekompensationsereignis nimmt der pU eine Spanne von 13,9 % bis 32,5 % an. Hierbei beruht der Anteil von 13,9 % [33] auf einer inzidenten und der Anteil von 32,5 % auf einer prävalenten Population mit Herzinsuffizienz [33]. Unter Berücksichtigung der Patientenzahl aus Schritt 3 ergeben sich 84 626 bis 598 954 Patientinnen und Patienten mit einem Dekompensationsereignis.

Im Folgenden wird die Ermittlung der beschriebenen Anteile dargestellt.

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Dekompensationsereignis hat der pU eine Auswertung der InGef-Datenbank beauftragt, welche longitudinale Versicherungsdaten von ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten der etwa 60 gesetzlichen Versicherungen enthält. Ein Stichprobendatensatz mit ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten aus den Jahren 2013 bis 2018 wurde verwendet, um in Hinblick auf Alter und Geschlecht die Repräsentativität für die deutsche Bevölkerung sicherzustellen. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz wurde für die Jahre 2013 bis 2017 bestimmt und die Inzidenz für die Jahre 2015 bis 2017.

Die Einschlusskriterien für die Prävalenzbestimmung waren:

- mindestens 18 Jahre alt zum 01. Januar eines Referenzjahres
- durchgängig versichert vom 01. Januar eines Referenzjahres bis zum 31. Dezember des folgenden Jahres oder bis zum Tod innerhalb von 2 Jahren.

Für die Inzidenzbestimmung galt zusätzlich folgendes Einschlusskriterium:

- durchgängig versichert in den 2 Jahren vor dem Referenzjahr.

Für die Prävalenzbestimmung wurden im nächsten Schritt alle Patientinnen und Patienten herangezogen, die 1 der folgenden Diagnosecodes (siehe Tabelle 22) hatten:

- 1) als Hauptdiagnose im stationären Bereich oder
- 2) als 1 Nebendiagnose im stationären Bereich oder als 1 gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich und 1 weitere Diagnose zwecks der Diagnosebestätigung innerhalb 1 Jahres. Im 2. Fall konnten die beiden Diagnosen identisch sein, mussten es aber nicht.

Tabelle 22: Angewendete Diagnosecodes in der Auswertung der InGef-Datenbank

ICD-10-Codes	Beschreibung
I50.01	Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz
I50.1	Linksherzinsuffizienz
I50.11	NYHA-Stadium I
I50.12	NYHA-Stadium II
I50.13	NYHA-Stadium III
I50.14	NYHA-Stadium IV
I50.19	Nicht näher bezeichnet
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
I11.0	Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz
I13.0	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz
I13.2	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision	

Die Inzidenzbestimmung erfolgte analog zur Prävalenzbestimmung. Zusätzlich durften die Patientinnen und Patienten in den 2 Jahren vor dem Referenzjahr keine Diagnose einer Herzinsuffizienz haben, um sicherzustellen, dass es sich um neu aufgetretene Fälle handelte.

Das Dekompensationsereignis wurde definiert als das Vorliegen einer Diagnose zur Einweisung ins Krankenhaus oder einer Diagnose zur Krankenhausentlassung in Form von einer Haupt- oder Nebendiagnose mit einem Diagnosecode aus Tabelle 22 oder einer Verschreibung der parenteralen Anwendung von Furosemid innerhalb von 2 Jahren.

Im Jahr 2017 wurde eine Prävalenz der Herzinsuffizienz von 4,74 % bestimmt.

Bei ausschließlicher Betrachtung einzelner Diagnosen hatten etwa 70 % von den prävalenten Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz die Diagnose I50.1 (Linksherzinsuffizienz) und ca. 52 % die Diagnose I50.9 (Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet). Von den 154 522 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Datensatz hatten 32,54 % (Obergrenze) der Patientinnen und Patienten einen Krankenhausaufenthalt aufgrund der Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Jahren.

Im Jahr 2015 wurde eine Inzidenz der Herzinsuffizienz von 0,86 % bestimmt. Von den 28 455 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz im Datensatz entwickelten 3961 Patientinnen und Patienten ein Dekompensationsereignis innerhalb von 2 Jahren, was

einem Anteil von 13,92 % (Untergrenze) entspricht. Die meisten davon, d. h. 3935 Patientinnen und Patienten hatten eine Diagnose im stationären Bereich.

Schritt 5: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,09 % [34] berechnet der pU 74 547 bis 527 618 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beschreibt in Modul 3 A sein Vorgehen bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation transparent, jedoch die verwendeten Quellen kaum. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [35].

Anzumerken sind weiterhin folgende Aspekte:

In den vom pU zur Abschätzung der Zielpopulation herangezogenen Studien finden sich teilweise unterschiedliche Operationalisierungen einer Herzinsuffizienz auf Grundlage eingeschlossener ICD-10-Codes. Dies trägt zur Unsicherheit bei der Abschätzung der Anteilswerte sowie der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in den einzelnen Schritten bei.

Zu Schritt 1: Prävalenz der Herzinsuffizienz

Bei der Publikation von Holstiege et al. (2018) [28] handelt es sich zwar um eine Auswertung auf Basis einer Vollerfassung bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten, allerdings fehlen Angaben zu stationären Daten.

Die der Auswertung in der Publikation von Störk et al. (2017) [29] zugrunde gelegten Daten beziehen sich auf das Jahr 2011 und liegen damit 10 Jahre zurück. Es ist fraglich, in wieweit sich die Angaben auf das aktuelle Betrachtungsjahr übertragen lassen.

Zu Schritt 2: Symptomatische Patientinnen und Patienten

In der Studie von Butler et al. (2019) [30] wurden neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion eingeschlossen. Aus dieser Publikation entnimmt der pU die Verteilung der NYHA-Stadien II bis IV. Da diese Verteilung bei neu diagnostizierten möglicherweise anders ist als bei prävalenten Patientinnen und Patienten, ist die Übertragbarkeit des aus der Publikation Butler et al. (2019) [30] gewonnenen Anteils auf prävalente Patientinnen und Patienten (Schritt 1) mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus ergibt sich aufgrund des hohen Anteils fehlender Angaben zum NYHA-Stadium Unsicherheit.

Bei der Publikation von Savarese et al. (2018) [31] ergibt sich Unsicherheit, da gegebenenfalls die verwendeten Aufgreifkriterien (Angaben zur Ejektionsfraktion sowie zum kardialen Marker NT-proBNP) dazu geführt haben könnten, dass eher Patientinnen und Patienten mit einem

höheren Schweregrad aufgegriffen wurden. Unklar ist weiterhin, ob die NYHA-Stadien ausschließlich bei Erstdiagnose erfasst oder kontinuierlich angepasst worden sind.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion

In der Studie von Vasani et al. (2018) [32] wurde die Ejektionsfraktion binnen 6 Monaten nach dem Beginn der Herzinsuffizienz analysiert. Die entsprechenden Patientinnen und Patienten waren neu diagnostiziert. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion unter neu Diagnostizierten kann von dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion bei prävalenten Patientinnen und Patienten abweichen. Dadurch, dass sich die Ejektionsfraktion in der Regel progredient verschlechtert, stellt der aus der Publikation von Vasani et al. (2018) [32] gewonnene Anteil von 31 % als Untergrenze eine Unterschätzung dar.

Im Gegensatz dazu wurden in der Publikation von Störk et al. (2008) [20] prävalente Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Da diese Studie in Würzburger Unikliniken stattfand, ist allerdings fraglich, ob sich der daraus gewonnene Anteil von 60,8 % der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion auf Gesamtdeutschland übertragen lässt. Zudem liegen die Daten mehr als 10 Jahre zurück.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einem Dekompensationsereignis

Bei der zugrunde gelegten Quelle [33] handelt es sich um eine Routinedatenauswertung. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Dekompensationsereignis liegt bei 13,9 % für die inzidente Population mit Herzinsuffizienz und bei 32,5 % für die prävalente Population mit Herzinsuffizienz [33].

Da die Spanne auf prävalente Patientinnen und Patienten übertragen wird (Schritt 1), passt der im Schritt 4 aus der prävalenten Population gewonnene Anteil (32,5 %) besser als der aus der inzidenten Population gewonnene Anteil (13,9 %).

Außerdem wurde das Dekompensationsereignis definiert als das Vorliegen einer Diagnose zur Einweisung ins Krankenhaus oder einer Diagnose zur Krankenhausentlassung in Form von einer Haupt- oder Nebendiagnose mit einem Diagnosecode aus Tabelle 22 oder einer Verschreibung der parenteralen Anwendung von Furosemid innerhalb von 2 Jahren. Es ist unklar, warum aus der Gruppe der Schleifendiuretika nur der Wirkstoff Furosemid berücksichtigt wurde.

Einordnung in vorherige Verfahren

Im vorliegenden Verfahren weicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion im Vergleich mit aktuellen vorangegangenen Verfahren mit ähnlichem Anwendungsgebiet [36,37] (Dapagliflozin rund 2,1 bis 2,3 Millionen [36] bzw. Empagliflozin rund 1,1 bis 2,6 Millionen [37]) deutlich nach unten ab. In aktuellen vorangegangenen Verfahren [36,37] wurden vor allem Routinedatenauswertungen zugrunde gelegt, während im vorliegenden Verfahren für die Herleitung der Patientenzahl vor allem öffentliche Publikationen verwendet werden.

Ein großer Unterschied liegt in Schritt 1 (Prävalenz der Herzinsuffizienz). Im vorliegenden Verfahren liegt die Prävalenz der Herzinsuffizienz ebenfalls niedriger als im vorangegangenen Verfahren zu Dapagliflozin [36] (dem Verfahren zu Empagliflozin [37] ließ sich keine Prävalenzangabe entnehmen). Eine Ursache kann in den berücksichtigten ICD-Codes liegen: Während u. a. die ICD-10-Codes I42.- (Kardiomyopathie), I43.- (Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten), I51.5 (Myokarddegeneration) und I51.7 (Kardiomegalie) in vergangenen Verfahren im Rahmen der Obergrenze [36,37] berücksichtigt wurden, finden sie im vorliegenden Verfahren keine Berücksichtigung.

Der größte Unterschied liegt neben den verwendeten Einschlusskriterien für eine Herzinsuffizienz in Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion). In vorangegangenen Verfahren wird von einem Anteil von 68 % (Dapagliflozin [36]) bzw. 68,5 % (Empagliflozin [37]) der Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion ausgegangen. Im Gegensatz dazu wird im vorliegenden Verfahren von einer Spanne von 31 % bis 60,8 % ausgegangen. Dadurch ist insbesondere die Untergrenze der Patientenzahl im vorliegenden Verfahren vergleichsweise gering und es kann eine Unterschätzung vorliegen.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau ist die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet, während die Untergrenze unterschätzt ist aufgrund des Vorgehens in den Schritten 3 und 4 zur Herleitung der Anteile der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion bzw. mit einem Dekompensationsereignis.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass geschlechtsübergreifend von einem lediglich geringfügigen Anstieg der standardisierten Prävalenz, aber unter Berücksichtigung der zunehmend älteren Bevölkerung von einer insgesamt leicht ansteigenden rohen Prävalenz auszugehen ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung werden Patientinnen und Patienten < 75 Jahre sowie Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach dem Alter unterteilt (Subgruppe < 75 Jahre und Subgruppe ≥ 75 Jahre). Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine aussagekräftigen Angaben vor. Jedoch lässt sich der Publikation von Holstiege et al. (2018) [28] entnehmen, dass im Jahr 2017 innerhalb der prävalenten Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der Anteil der Subgruppe < 75 Jahre bei ca. 36 % und der Anteil der Subgruppe ≥ 75 Jahre bei ca. 64 % liegt. Allerdings ist auf Grundlage von Modul 3 A des Dossiers unklar, in wieweit sich diese Anteile auf die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach

einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden) übertragen lassen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Vericiguat eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vorgegeben.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht bei Vericiguat – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [14] – von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [14].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vericiguat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Vericiguat keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Vericiguat pro Patientin bzw. Patient mit 1538,44 €. Dies ist plausibel.

Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Vericiguat. Die Kontraindikationen stellt der pU gemäß der Fachinformation dar [14].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vericiguat wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Vericiguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 75 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ▪ Alter ≥ 75 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.		
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Vericiguat	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Davon	74 547–527 618	In der Gesamtschau ist die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet, während die Untergrenze unterschätzt ist. Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Subgruppen liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor. Jedoch lässt sich der Publikation von Holstiege et al. (2018) [28] entnehmen, dass im Jahr 2017 innerhalb der prävalenten Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der Anteil der Subgruppe < 75 Jahre bei ca. 36 % und der Anteil der Subgruppe ≥ 75 Jahre bei ca. 64 % liegt. Allerdings ist auf Grundlage von Modul 3 A des Dossiers unklar, in wie weit sich diese Anteile auf die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation übertragen lassen.
	< 75 Jahre	keine Angabe	
	≥ 75 Jahre	keine Angabe	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Vericiguat ^b	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	1538,44	0	0	1538,44	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen ^c sowie der Begleitsymptome	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	patientenindividuell unterschiedlich				Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. Hinzu kommen Kosten einer optimierten Standardtherapie. c. z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Vericiguat wird zusammen mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet.

Bevor die Behandlung mit Vericiguat begonnen wird, sollte darauf geachtet werden, Volumenstatus und Diuretikatherapie zu optimieren, um die Patienten nach dem Dekompensationsereignis zu stabilisieren, insbesondere bei Patienten mit sehr hohen N-terminalen Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)-Spiegeln.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Vericiguat einmal täglich. Die Dosis sollte etwa alle 2 Wochen verdoppelt werden, bis die angestrebte Erhaltungsdosis von 10 mg einmal täglich erreicht ist, sofern der Patient dies verträgt.

Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (symptomatische Hypotonie oder systolischer Blutdruck [SBD] unter 90 mmHg), wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Vericiguat empfohlen.

Die Behandlung sollte nicht bei Patienten mit einem SBD <100 mmHg begonnen werden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 15 ml/min/1,73 m² (ohne Dialyse) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² zu Behandlungsbeginn oder bei Dialysepatienten wird eine Behandlung mit Vericiguat nicht empfohlen.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird eine Behandlung mit Vericiguat nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vericiguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. In präklinischen Studien wurden unerwünschte Wirkungen auf das Knochenwachstum beobachtet.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Vericiguat kann eine symptomatische Hypotonie verursachen. Patienten mit einem SBD unter 100 mmHg oder einer symptomatischen Hypotonie zu Behandlungsbeginn wurden nicht untersucht.

Die Möglichkeit einer symptomatischen Hypotonie sollte bei Patienten mit Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, Hypotonie im Ruhezustand, autonomer Dysfunktion, Hypotonie in der Krankengeschichte oder gleichzeitiger Behandlung mit Antihypertensiva oder organischen Nitraten berücksichtigt werden. Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (symptomatische Hypotonie oder SBD unter 90 mmHg), wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Vericiguat empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vericiguat und Phosphodiesterase (PDE)-5-Hemmern wie z. B. Sildenafil wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht untersucht und wird daher aufgrund des möglicherweise erhöhten Risikos für eine symptomatische Hypotonie nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einer eGFR von $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Behandlungsbeginn sowie Dialysepatienten wurden nicht untersucht, deshalb wird die Behandlung mit Vericiguat bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht, deshalb wird die Behandlung mit Vericiguat bei diesen Patienten nicht empfohlen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Merck, Sharp & Dohme. A Randomized Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind, Event-Driven, Multi-Center Pivotal Phase III Clinical Outcome Trial of Efficacy and Safety of the Oral sGC Stimulator Vericiguat in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - VerICiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
4. Merck, Sharp & Dohme. A Randomized Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind, Event-Driven, Multi-Center Pivotal Phase III Clinical Outcome Trial of Efficacy and Safety of the Oral sGC Stimulator Vericiguat in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - VerICiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA); Zusätzliche Analysen [unveröffentlicht]. 2021.
5. Merck, Sharp & Dohme. A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) (MK-1242-001) [online]. 2020 [Zugriff: 15.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861534>.
6. Merck, Sharp & Dohme. A Randomized Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind, Event-Driven, Multi-Center Pivotal Phase III Clinical Outcome Trial of Efficacy and Safety of the Oral sGC Stimulator Vericiguat in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - VerICiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) [online]. [Zugriff: 15.10.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000671-25.
7. Merck, Sharp & Dohme. A Randomized Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind, Event-Driven, Multi-Center Pivotal Phase III Clinical Outcome Trial of Efficacy and Safety of the Oral sGC Stimulator Vericiguat in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - VerICiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) [online]. [Zugriff: 15.10.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=031-17>.
8. Alsumali A, Lautsch D, Liu R et al. Budget Impact Analysis of Vericiguat for the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Event. *Adv Ther* 2021; 38(5): 2631-2643. <https://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01681-2>.

9. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1883-1893. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>.
10. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail* 2020; 8(11): 931-939. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.008>.
11. Lam CSP, Gicewska A, Sliwa K et al. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event: Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6(6): 706-712. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6455>.
12. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM et al. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(12): 1596-1604. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1664>.
13. Voors AA, Mulder H, Reyes E et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(8): 1313-1321. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2221>.
14. Bayer. Verquvo [online]. 2021 [Zugriff: 28.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. European Medicines Agency. Verquvo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 28.10.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/verquvo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung; Version 3 [online]. 2021 [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
17. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung; Version 2 [online]. 2019 [Zugriff: 16.09.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/archiv/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers2-lang.pdf>.
18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-3726. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
19. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail* 2012; 5(1): 25-35. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962969>.

20. Störk S, Hense HW, Zentgraf C et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(12): 1236-1245.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.09.008>.
21. von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M et al. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVidence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(12): 1006-1014. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-014-0743-x>.
22. Schwarzl M, Ojeda F, Zeller T et al. Risk factors for heart failure are associated with alterations of the LV end-diastolic pressure-volume relationship in non-heart failure individuals: data from a large-scale, population-based cohort. *Eur Heart J* 2016; 37(23): 1807-1814. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw120>.
23. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG et al. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(8): 1424-1437.
<https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1796>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
26. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
27. DeStatis. Pressemitteilung Nr. 287 vom 21. Juni 2021 [online]. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/06/PD21_287_12411.html.
28. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A et al. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten [online]. 2018. URL:
<https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=97>.
29. Störk S, Handrock R, Jacob J et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017; 106(11): 913-922.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7>.
30. Butler J, Yang M, Manzi MA et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(8): 935-944.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.049>.

31. Savarese G, Orsini N, Hage C et al. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018; 6(3): 246-256. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2017.12.014>.
32. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(1): 1-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.007>.
33. Bayer Vital. Epidemiology, patient characteristics and utilization of healthcare resources of heart failure patients in Germany. 2020.
34. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2020. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp.
35. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
36. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 und 10 mg Filmtabletten); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#dossier>.
37. Boehringer Ingelheim Pharma. Empagliflozin; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 20.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/716/>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
vericiguat OR MK-1242

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
vericiguat* OR MK-1242 OR MK1242

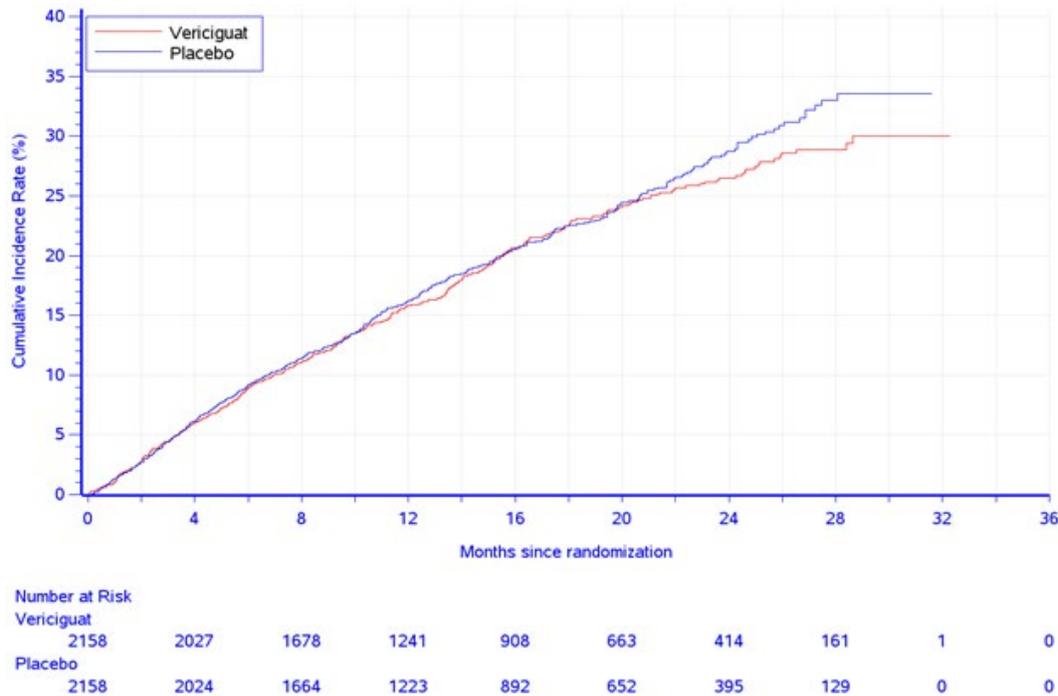
3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

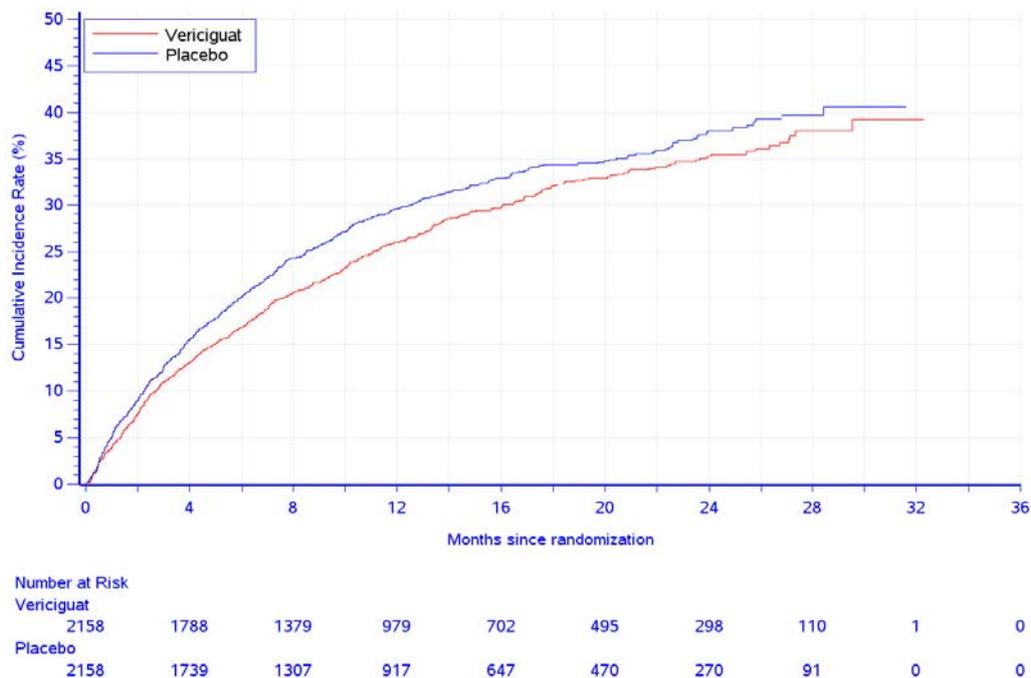
Suchstrategie
vericiguat OR MK-1242 OR MK1242 OR MK 1242

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven



Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie



Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

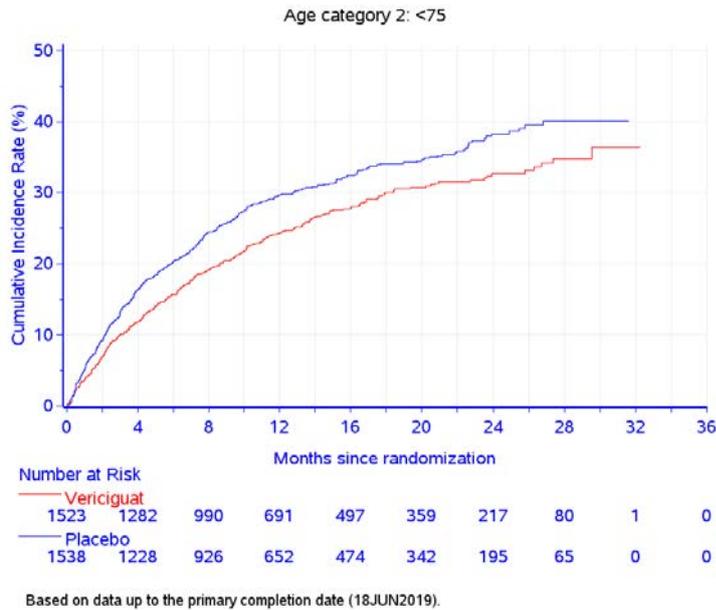


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe Alter < 75 Jahre)

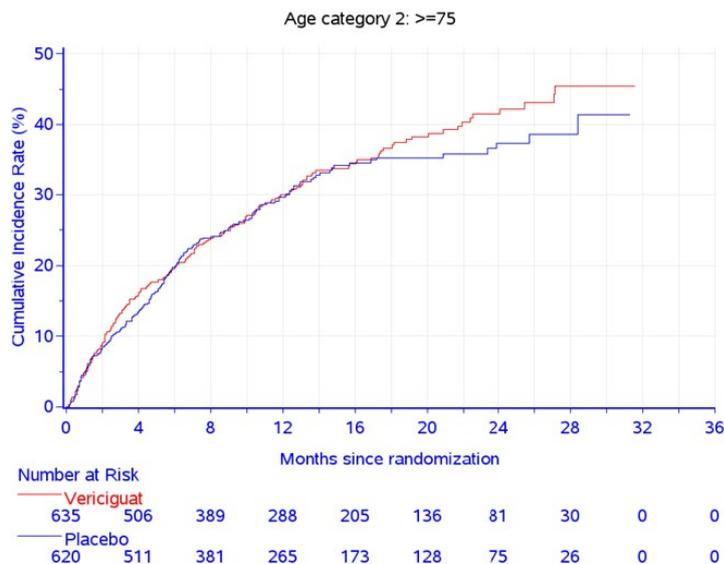
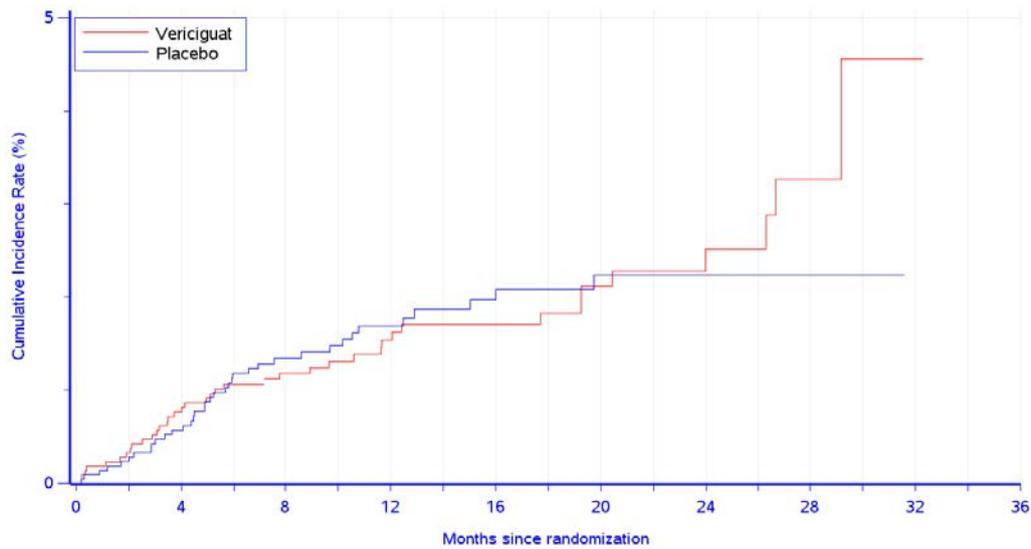


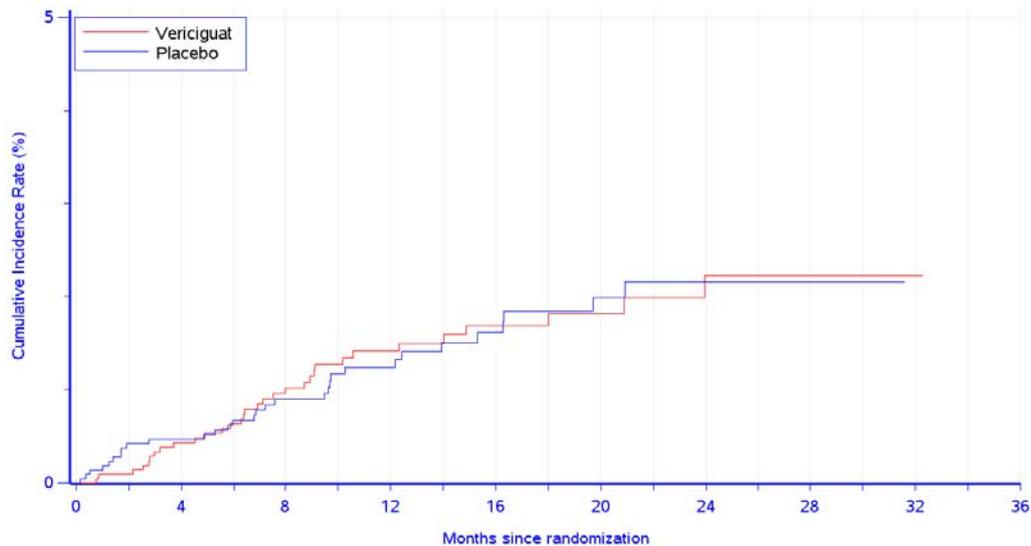
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Subgruppe Alter ≥ 75 Jahre)



Number at Risk										
Vericiguat	2158	2010	1654	1220	887	645	401	155	1	0
Placebo	2158	2010	1638	1197	869	633	382	126	0	0

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie



Number at Risk										
Vericiguat	2158	2015	1658	1223	893	650	401	159	1	0
Placebo	2158	2014	1646	1203	872	633	384	127	0	0

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall der Studie VICTORIA – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 Patientinnen oder Patienten in einem Studienarm auftraten.

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N = 2152	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2151
VICTORIA		
Gesamtrate UEs^c	1726 (80,2)	1741 (80,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	223 (10,4)	170 (7,9)
Anämie	156 (7,2)	112 (5,2)
Thrombozytopenie	20 (0,9)	25 (1,2)
Herzerkrankungen	504 (23,4)	568 (26,4)
Angina Pectoris	23 (1,1)	22 (1,0)
Vorhofflimmern	75 (3,5)	82 (3,8)
Vorhofflattern	18 (0,8)	25 (1,2)
Bradykardie	17 (0,8)	24 (1,1)
Herzinsuffizienz	192 (8,9)	231 (10,7)
Herzinsuffizienz chronisch	17 (0,8)	32 (1,5)
Stauungsinsuffizienz	30 (1,4)	42 (2,0)
Palpitationen	29 (1,3)	23 (1,1)
Ventrikuläre Extrasystolen	25 (1,2)	21 (1,0)
Tachykardie ventrikulär	35 (1,6)	55 (2,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	60 (2,8)	46 (2,1)
Vertigo	32 (1,5)	36 (1,7)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vericiguat + optimierte Standardtherapie	Placebo + optimierte Standardtherapie
	N = 2152	N = 2151
Endokrine Erkrankungen	55 (2,6)	49 (2,3)
Hypothyreose	30 (1,4)	29 (1,3)
Augenerkrankungen	74 (3,4)	84 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	537 (25,0)	474 (22,0)
Abdominalschmerz	30 (1,4)	27 (1,3)
Schmerzen Oberbauch	33 (1,5)	26 (1,2)
Obstipation	68 (3,2)	63 (2,9)
Diarrhö	107 (5,0)	116 (5,4)
Dyspepsie	55 (2,6)	25 (1,2)
Gastritis	20 (0,9)	25 (1,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	39 (1,8)	15 (0,7)
Übelkeit	82 (3,8)	60 (2,8)
Erbrechen	50 (2,3)	44 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	321 (14,9)	340 (15,8)
Asthenie	41 (1,9)	47 (2,2)
Brustkorbschmerz	50 (2,3)	66 (3,1)
Ermüdung	41 (1,9)	42 (2,0)
Ödem peripher	82 (3,8)	80 (3,7)
Periphere Schwellung	25 (1,2)	18 (0,8)
Fieber	29 (1,3)	30 (1,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	110 (5,1)	103 (4,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	745 (34,6)	743 (34,5)
Bronchitis	71 (3,3)	89 (4,1)
Zellulitis	45 (2,1)	39 (1,8)
Gastroenteritis	36 (1,7)	31 (1,4)
Grippe	65 (3,0)	49 (2,3)
Infektion der unteren Atemwege	29 (1,3)	32 (1,5)
Nasopharyngitis	102 (4,7)	103 (4,8)
Pneumonie	135 (6,3)	157 (7,3)
Ateminfektion	27 (1,3)	32 (1,5)
Sepsis	19 (0,9)	26 (1,2)
Infektion der oberen Atemwege	108 (5,0)	100 (4,6)
Harnwegsinfektion	79 (3,7)	81 (3,8)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N = 2152	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2151
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	266 (12,4)
Unabsichtliche Überdosierung	58 (2,7)	40 (1,9)
Kontusion	18 (0,8)	27 (1,3)
Sturz	51 (2,4)	51 (2,4)
Untersuchungen	317 (14,7)	348 (16,2)
Bilirubin im Blut erhöht	14 (0,7)	23 (1,1)
Kreatinin im Blut erhöht	45 (2,1)	46 (2,1)
Kalium im Blut erhöht	20 (0,9)	22 (1,0)
Harnsäure im Blut erhöht	26 (1,2)	32 (1,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	42 (2,0)	58 (2,7)
Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	20 (0,9)	26 (1,2)
Gewicht erniedrigt	27 (1,3)	22 (1,0)
Gewicht erhöht	38 (1,8)	45 (2,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	470 (21,8)	523 (24,3)
Appetit vermindert	34 (1,6)	29 (1,3)
Dehydratation	29 (1,3)	43 (2,0)
Diabetes mellitus	37 (1,7)	47 (2,2)
Gicht	75 (3,5)	87 (4,0)
Hyperglykämie	24 (1,1)	20 (0,9)
Hyperkaliämie	95 (4,4)	118 (5,5)
Hyperurikämie	66 (3,1)	56 (2,6)
Hypoglykämie	34 (1,6)	32 (1,5)
Hypokaliämie	76 (3,5)	77 (3,6)
Hyponatriämie	23 (1,1)	42 (2,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	271 (12,6)	295 (13,7)
Arthralgie	43 (2,0)	46 (2,1)
Rückenschmerzen	52 (2,4)	50 (2,3)
Muskelspasmen	27 (1,3)	25 (1,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22 (1,0)	29 (1,3)
Schmerz in einer Extremität	41 (1,9)	44 (2,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	64 (3,0)	65 (3,0)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N = 2152	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2151
	Erkrankungen des Nervensystems	400 (18,6)
Schwindelgefühl	141 (6,6)	130 (6,0)
Kopfschmerzen	74 (3,4)	55 (2,6)
Synkope	89 (4,1)	80 (3,7)
Psychiatrische Erkrankungen	91 (4,2)	121 (5,6)
Schlaflosigkeit	30 (1,4)	46 (2,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	374 (17,4)	379 (17,6)
Akute Nierenschädigung	118 (5,5)	112 (5,2)
Chronische Nierenerkrankung	77 (3,6)	77 (3,6)
Nierenversagen	77 (3,6)	72 (3,3)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	56 (2,6)	59 (2,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	72 (3,3)	73 (3,4)
Gutartige Prostatahyperplasie	18 (0,8)	22 (1,0)
Gynäkomastie	27 (1,3)	24 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	426 (19,8)	434 (20,2)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	63 (2,9)	46 (2,1)
Husten	103 (4,8)	91 (4,2)
Dyspnoe	121 (5,6)	113 (5,3)
Epistaxis	31 (1,4)	50 (2,3)
Pleuraerguss	27 (1,3)	32 (1,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	187 (8,7)	193 (9,0)
Pruritus	32 (1,5)	42 (2,0)
Ausschlag	23 (1,1)	24 (1,1)
Hautulkus	29 (1,3)	28 (1,3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	38 (1,8)	41 (1,9)
Gefäßerkrankungen	479 (22,3)	444 (20,6)
Hypertonie	42 (2,0)	54 (2,5)
Hypotonie	339 (15,8)	311 (14,5)
Orthostasesyndrom	23 (1,1)	24 (1,1)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
c. keine Angabe, ob erkrankungsbezogene Ereignisse in die Gesamtrate mit eingegangen sind

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N = 2152	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2151
VICTORIA		
Gesamtrate SUEs^c	702 (32,6)	743 (34,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	39 (1,8)	20 (0,9)
Anämie	28 (1,3)	16 (0,7)
Herzerkrankungen	169 (7,9)	240 (11,2)
Vorhofflimmern	9 (0,4)	26 (1,2)
Herzinsuffizienz	67 (3,1)	99 (4,6)
Stauungsinsuffizienz	11 (0,5)	22 (1,0)
Tachykardie ventrikulär	12 (0,6)	23 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	85 (3,9)	78 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (1,7)	37 (1,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	34 (1,6)	20 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231 (10,7)	230 (10,7)
Zellulitis	23 (1,1)	17 (0,8)
Pneumonie	81 (3,8)	100 (4,6)
Sepsis	13 (0,6)	22 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (2,4)	60 (2,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	67 (3,1)	80 (3,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	26 (1,2)	30 (1,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	40 (1,9)	38 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	71 (3,3)	71 (3,3)
Synkope	39 (1,8)	30 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	121 (5,6)	116 (5,4)
Akute Nierenschädigung	58 (2,7)	47 (2,2)
Chronische Nierenerkrankung	35 (1,6)	25 (1,2)
Nierenversagen	18 (0,8)	25 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78 (3,6)	79 (3,7)
Chronische obstruktive Lungenerkrankung	30 (1,4)	27 (1,3)
Gefäßerkrankungen	72 (3,3)	74 (3,4)
Hypotonie	31 (1,4)	38 (1,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. keine Angabe, ob erkrankungsbezogene Ereignisse in die Gesamtrate mit eingegangen sind		

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N = 2152	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2151
SOC ^b PT ^b		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N = 2152	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2151
VICTORIA		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	139 (6,5)	134 (6,2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0,1)	0 (0)
Cardiac disorders	7 (0,3)	13 (0,6)
Cardiac failure	3 (0,1)	5 (0,2)
Cardiac failure chronic	0 (0)	2 (0,1)
Gastrointestinal disorders	14 (0,7)	13 (0,6)
Diarrhoea	1 (< 0,1)	3 (0,1)
Dyspepsia	3 (0,1)	1 (< 0,1)
Gastritis	0 (0)	2 (0,1)
Nausea	6 (0,3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	5 (0,2)	5 (0,2)
Asthenia	2 (0,1)	1 (< 0,1)
General physical health deterioration	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Hepatobiliary disorders	4 (0,2)	2 (0,1)
Immune System disorders	3 (0,1)	0 (0)
Infections and infestations	6 (0,3)	13 (0,6)
Cellulitis	0 (0)	2 (0,1)
Pneumonia	2 (0,1)	5 (0,2)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (0,2)	3 (0,1)
Investigations	7 (0,3)	4 (0,2)
Blood creatinine increased	3 (0,1)	1 (< 0,1)
Hepatic enzyme increased	2 (0,1)	0 (0)

Tabelle 28: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vericiguat + optimierte Standardtherapie N = 2152	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2151
	Metabolism and nutrition disorders	5 (0,2)
Decreased appetite	2 (0,1)	0 (0)
Hyperkalaemia	0 (0)	2 (0,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. Cysts and polyps)	5 (0,2)	8 (0,4)
Lung neoplasm malignant	0 (0)	2 (0,1)
Nervous system disorders	14 (0,7)	16 (0,7)
Brain injury	2 (0,1)	0 (0)
Dizziness	6 (0,3)	3 (0,1)
Syncope	0 (0)	5 (0,2)
Psychiatric disorders	2 (0,1)	2 (0,1)
Renal and urinary disorders	20 (0,9)	32 (1,5)
Acute kidney injury	8 (0,4)	9 (0,4)
Chronic kidney disease	6 (0,3)	12 (0,6)
Renal failure	4 (0,2)	8 (0,4)
Renal impairment	1 (< 0,1)	2 (0,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (0,3)	4 (0,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (0,1)	5 (0,2)
Pruritus	2 (0,1)	1 (< 0,1)
Vascular disorders	45 (2,1)	31 (1,4)
Hypotension	43 (2,0)	27 (1,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen oder Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

**Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität
(Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) und gesundheitsbezogene
Lebensqualität (KCCQ-OSS)**

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Vericiguat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VICTORIA (Woche 32)					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c					
Verbesserung ≥ 7 Punkte	1753	777 (44,3)	1739	743 (42,7)	1,04 [0,96; 1,12]; 0,331
Verbesserung ≥ 10 Punkte	1753	700 (39,9)	1739	681 (39,2)	1,02 [0,94; 1,11]; 0,638
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung ≥ 5 Punkte ^d					
KCCQ-OSS	1655	953 (57,6)	1628	865 (53,1)	1,08 [1,02; 1,15]; 0,010
körperliche Einschränkung	1726	867 (50,2)	1718	869 (50,6)	0,99 [0,93; 1,06]
Symptome (KCCQ-TSS)	1760	939 (53,4)	1751	926 (52,9)	1,01 [0,95; 1,07]
soziale Einschränkung	1669	928 (55,6)	1642	882 (53,7)	1,04 [0,97; 1,10]
psychische Lebensqualität	1760	1020 (58,0)	1751	977 (55,8)	1,04 [0,98; 1,10]
<p>a. fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt</p> <p>b. sofern nicht anders angegeben: RR [95 %-KI] gemäß Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Region und Abstammung, p-Wert des RR zweiseitig basierend auf Wald-Test</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 7 Punkte bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 32 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 32 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Christ, Torsten	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?