

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Vericiguat (D-724)

Vom 3. März 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss .....	19
6.	Anhang .....	27
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>33</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	33
2.	Bewertungsentscheidung.....	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung .....	33
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>34</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....	42
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	82
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (DGPR).....	89
5.4	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	118
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>122</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	122
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	135

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vericiguat (D-724) ist der 15. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. September 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vericiguat (D-724) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Vericiguat (D-724) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vericiguat (D-724) (Verquvo) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vericiguat:**

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

- Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer): Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril
- AT1-Rezeptorblocker (ARB): Candesartan, Losartan und Valsartan
- Beta-Adrenozeptor-Antagonisten: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat und Nebivolol
- Digitalisglykoside
- Diuretika: z. B. Thiazide (Hydrochlorothiazid)
- Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (MRA): z. B. Spironolacton, Eplerenon
- Ivabradin
- Sacubitril/Valsartan
- die SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin

Dabei gelten folgende Einschränkungen: AT1-Rezeptorenblocker sind nur zugelassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden oder ggf. als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern. Beta-Adrenozeptor-Antagonisten sind zugelassen zur Behandlung der stabilen chronischen gering bis mäßig ausgeprägten Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ), zusätzlich zur üblichen Standardtherapie mit ACE-Hemmern und/oder Diuretika und ggf. Digitalisglykosiden. Digitalisglykoside sind lediglich für die Behandlung der manifesten chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund einer systolischen Dysfunktion) zugelassen. Diuretika sind bei der Behandlung der Herzinsuffizienz nur indiziert, sofern Ödeme aufgrund einer Herzinsuffizienz auftreten oder, wie beispielsweise der Wirkstoff Hydrochlorothiazid, als adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Richtlinie des G-BA zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL)

- Es liegen Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vor ([https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL\\_2021-03-18\\_iK-2021-10-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL_2021-03-18_iK-2021-10-01.pdf)).

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Anlage XII der AM-RL)

- Sacubitril/Valsartan (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Dapagliflozin (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Empagliflozin (Beschluss vom 6. Januar 2022)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß Zulassung wird Vericiguat bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis stabilisiert wurden. Vor dem Hintergrund, dass die Patientinnen und Patienten sich in einem stabilen Zustand befinden, wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die zugrundeliegende Erkrankung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion betrachtet.

Vorliegend wird davon ausgegangen, dass Vericiguat zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eingesetzt wird.

In den Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Adrenozeptor-Antagonisten für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen. AT1-Rezeptorenblocker (ARB) werden entsprechend der Zulassung bei ACE-Hemmer Intoleranz empfohlen. Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) werden bei Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II-IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten symptomatisch bleiben, empfohlen. Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion der NYHA-Klassen II, III und IV - additiv zur Standardtherapie - nur empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen.

Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>2</sup> sollte bei fortbestehender Symptomatik unter einer Basistherapie eine Therapieintensivierung erfolgen. Dementsprechend wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und einem MRA symptomatisch sind, im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor oder mit Sacubitril/Valsartan empfohlen. Hierbei soll die Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor unabhängig vom Diabetes-Status erfolgen; die Umstellung auf Sacubitril/Valsartan geschieht im Austausch mit dem ACE-Hemmer/ARB.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden Sacubitril/Valsartan und die SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet. Für die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen (Erwachsene ohne Diabetes mellitus) bzw. für einen geringen (Erwachsene mit Diabetes mellitus) Zusatznutzen festgestellt. Hinsichtlich der SGLT-2-Inhibitoren wurde für Dapagliflozin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Empagliflozin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Vor dem Hintergrund des stattfindenden Wandels in der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz und unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen sind Sacubitril/Valsartan, Dapagliflozin und Empagliflozin, sofern eine

---

<sup>2</sup> <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

weitere Intensivierung der medikamentösen Therapie angezeigt ist, als Standard in der Herzinsuffizienztherapie anzusehen.

Digitalisglykoside werden aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie nur als zusätzliches Reservemittel empfohlen, sofern Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion und Sinusrhythmus trotz optimaler Therapie symptomatisch bleiben. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu, da es nur bei Beta-Adrenozeptor-Antagonisten-Intoleranz oder nur additiv bei Patienten mit Herzfrequenz  $\geq 75/\text{min}$  empfohlen wird.

Vor diesem Hintergrund wird für Vericiguat zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Da die Gabe von Vericiguat zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt, 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. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten soll in beiden Studienarmen erfolgen. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapieinitiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome sowie bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. Die Begleit- und Basismedikation bei Studieneintritt sowie Änderungen bezüglich der Begleit- bzw. Basismedikation sind zu dokumentieren.

Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. 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.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vericiguat (D-724) wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

## Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

### Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie VICTORIA vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 45\%$  untersucht wurden. Zusätzlich mussten die Teilnehmer für eine Aufnahme in die Studie erhöhte NT-proBNP<sup>3</sup>-Werte aufweisen und ein Dekompensationsereignis erlitten haben. Einschlusskriterien waren ein Dekompensationsereignis als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von sechs Monaten und / oder eine Behandlung der Herzinsuffizienz mit i. v.-Diuretika (ohne Hospitalisierung) innerhalb der letzten drei Monate vor Therapiebeginn.

Laut Studienprotokoll sollte eine adäquate medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nach lokal relevanten Leitlinien, im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes und der patientenindividuellen Verträglichkeit erfolgen. Die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie in der Studie bestand aus Kombinationen der Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB<sup>4</sup>, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, orale Diuretika, MRA<sup>5</sup> und dem ARNI<sup>6</sup> Sacubitril/Valsartan. Bei Bedarf sollte auch die Versorgung mit implantierbaren Kardiovertern bzw. Defibrillatoren (ICD) und biventrikulären Herzschrittmachern sichergestellt sein.

Insgesamt wurden 5050 Studienteilnehmer eingeschlossen (davon 4316 in der relevanten Zielpopulation mit reduzierter Ejektionsfraktion und LVEF  $< 40\%$ ) und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Vericiguat versus Placebo randomisiert (2158 Studienteilnehmer pro Studienarm in der relevanten Zielpopulation). Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer ca. 1 Jahr.

### Unsicherheit der Studienpopulation

Gemäß Zulassung ist Vericiguat zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, angezeigt. Eine i. v.-Therapie bei den Studienteilnehmern mit Hospitalisierung aufgrund eines Dekompensationsereignisses war zwar kein explizites Einschlusskriterium, es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel eine i. v.-Behandlung erfolgt. Allerdings wurde die Anforderung, dass nach dem Dekompensationsereignis die Patientinnen und Patienten stabilisiert sind, lediglich dadurch adressiert, dass die i. v. -Therapie länger als 24 Stunden zurückliegen musste. Es ist unklar, ob eine Zeitspanne von 24 Stunden in allen Fällen ausreichend war, um eine Stabilisierung der Patienten zu gewährleisten. Demzufolge ist unsicher, ob alle untersuchten Erwachsene in der Studie ausnahmslos klinisch stabil waren.

### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie VICTORIA sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß lokal gültigen z.B. europäischen Leitlinien erhalten. Anpassungen der Herzinsuffizienz-Therapie waren vor und während der Studie jederzeit möglich.

---

<sup>3</sup> NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

<sup>4</sup> ARB: AT1-Rezeptorblocker

<sup>5</sup> Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

<sup>6</sup> ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor

Zu Studienbeginn bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 93 % erhielten Betablocker und 72 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 39 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 41 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen oder die Dosis der Standardtherapie gesteigert, während bei 44 % je Behandlungsarm durch Dosisreduktion oder Absetzen der Standardtherapie die Therapie verändert wurde. Nähere Angaben auf welche Wirkstoffklassen die Studienteilnehmer während der Studie wechselten, finden sich im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht. Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen auch nicht vor.

Ca. 60 % der Studienteilnehmer im Vergleichsarm erfuhren während der Studie keine Therapieanpassung. In Anbetracht der Tatsache, dass aufgrund der Einschlusskriterien ein höheres Risiko für die Zielpopulation besteht, weitere Dekompensationsereignisse zu erleiden, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Therapieanpassungen im Kontrollarm sicher von einer bereits zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf optimalen Therapie ausgegangen werden kann bzw. ob keine weiteren Therapieoptimierungen mehr möglich waren.

Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>2</sup> wird bei fortbestehender Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und einem MRA, eine Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder mit den kürzlich zugelassenen SGLT-2-Inhibitoren empfohlen.

In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 16 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren; dieser Anteil stieg auf 20 % im Interventions- und 21 % im Vergleichsarm zwischen Woche 17 bis 32 an und bis zum späten Behandlungsverlauf zwischen Woche 113 bis 128 änderten sich die Anteile nur noch geringfügig auf 19 % respektive 22 %. Einerseits wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht. Andererseits geht aus dem Dossier hervor, dass eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan für einen Anteil von 19 % in der Studie nicht zur Verfügung stand.

Hinsichtlich der Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, sondern nur zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen waren, erhielten in der Studie VICTORIA 0,9 % Dapagliflozin und 3,5 % Empagliflozin, jeweils nur im Rahmen der Diabetestherapie.

Insgesamt wird festgestellt, dass vor dem Hintergrund des derzeit stattfindenden Wandels in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz die jetzige Versorgungsrealität und klinische Praxis in Deutschland den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht vollständig entsprechen.

Bezogen auf die Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren waren in der Studie VICTORIA weder Empfehlungen noch Einschränkungen vorgegeben.

Im Dossier finden sich Daten jeweils zur mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Diabetikern sowie des systolischen Blutdrucks bei hypertensiven Patientinnen und Patienten für verschiedene Zeitpunkte während der Studie. Daraus geht hervor, dass die Studienteilnehmer zwar im Mittel einen HbA1c-Wert bzw. systolischen Blutdruck innerhalb der empfohlenen Zielwerte aufwiesen, es ist jedoch unklar, ob bzw. welche Therapieanpassungen zur Behandlung der Grunderkrankungen und Risikofaktoren erfolgten. Angaben zur durchgeführten medikamentösen Therapie in der Studie beispielsweise mit Diuretika oder anderen Arzneimitteln wie Antithrombotika oder Lipidsenkern macht der

pharmazeutische Unternehmen nicht. Eine abschließende Beurteilung der medikamentösen Behandlung der Grunderkrankungen und Risikofaktoren ist daher nicht möglich.

In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass nicht alle in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen, z.B. Sacubitril/Valsartan oder SGLT-2-Inhibitoren, für sämtliche Patienten in der Studie zur Verfügung standen, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschränkt umgesetzt. Trotz dieser verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie VICTORIA für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod*

Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### Morbidität

##### *Gesamthospitalisierung*

Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ war in der Studie VICTORIA nicht geplant, es liegen keine genaueren Angaben zur Operationalisierung vor. Aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zeigt sich für die „Gesamthospitalisierung“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat im Vergleich zum Kontrollarm.

##### *Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz*

Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wird im vorliegenden Fall ergänzend dargestellt. Es zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm. Zudem wird eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters festgestellt: für Erwachsene jünger als 75 Jahre traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz im Vericiguat-Arm im Vergleich zur Kontrolle auf, und bei Erwachsenen im Alter von 75 Jahren oder älter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

##### *Myokardinfarkt und Schlaganfall*

Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

##### *Gesundheitszustand*

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 32 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### Lebensqualität

##### *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.

Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptomhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.1, veröffentlicht am 24.01.2022) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um  $\geq 15$  % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 32 vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.

### Nebenwirkungen

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

#### *Gesamtraten*

##### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

##### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Spezifische UE*

##### *Hypotonie*

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Hypotonie (PT<sup>7</sup>, SUE) keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen.

##### *Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems*

Im Detail zeigt sich für den Endpunkt Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC<sup>8</sup>, SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm.

---

<sup>7</sup> PT: bevorzugter Begriff

<sup>8</sup> SOC: Systemorganklasse

## *Vorhofflimmern*

Im Detail ergibt sich für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die frühe Nutzenbewertung von Vericiguat nach Markteinführung für das Anwendungsgebiet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie VICTORIA vor. Untersucht wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter LVEF, die zudem erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen und zuvor ein Dekompensationsereignis erlitten hatten. Die mediane Behandlungsdauer betrug ca. 1 Jahr.

Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ festgestellt.

Für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität: Myokardinfarkt, Schlaganfall und Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in zwei Operationalisierungen vor, die je nach Operationalisierung unterschiedliche Effekte zeigen. Für die Operationalisierung als Verbesserung um  $\geq 15$  % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat.

In der Kategorie Nebenwirkungen werden für die Gesamtrate der SUE und Abbrüche wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

Bei den spezifischen UE ergab sich im Detail für den Endpunkt Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vericiguat gegenüber der Kontrolle, während für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Vericiguat zeigte. Beim Endpunkt Hypotonie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Vericiguat bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen und der Verbesserung der Lebensqualität (operationalisiert als Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte im KCCQ-OSS:) wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Vericiguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Die Studienmedikation, Vericiguat bzw. Placebo, sollte zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz gemäß lokalen Leitlinien verabreicht werden. Anpassungen der Herzinsuffizienztherapie waren vor und während der Studie jederzeit möglich. Für die Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren waren in der Studie weder Empfehlungen noch Einschränkungen vorgegeben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen benannt. Die aktuellen Leitlinienempfehlungen wurden in der Studie vor dem Hintergrund des aktuell stattfindenden Wandels in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie jedoch nur eingeschränkt umgesetzt. Einerseits ist unklar, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Andererseits standen nicht alle von den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel (Sacubitril/Valsartan, SGLT-2-Inhibitoren) für sämtliche Studienteilnehmer zur Verfügung.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Vorliegend handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Wirkstoffs Vericiguat (Verquvo®) zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome bestimmt.

Vorgelegt wurde die Studie VICTORIA, in der die Gabe von Vericiguat gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV, mit reduzierter Ejektionsfraktion, untersucht wurde. Bei den Patienten lag ein Dekompensationsereignis in der Vergangenheit vor.

In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich für die Gesamthospitalisierung ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat gegenüber dem Kontrollarm. Bei den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich ein Vorteil für Vericiguat für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte. Für die Operationalisierung als Verbesserung um  $\geq 15$  % der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der SUE und Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den spezifischen UE ergab sich im Detail für den Endpunkt Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vericiguat gegenüber der Kontrolle, während für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Vericiguat zeigt.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten, insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Ausschöpfung von Optimierungsmöglichkeiten und aufgrund der Tatsache, dass nicht alle von den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel (Sacubitril/Valsartan, SGLT2-Hemmer) für sämtliche Studienteilnehmer zur Verfügung standen, auf.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet, werden dennoch trotz der Unsicherheiten vorliegend berücksichtigt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verquvo (Wirkstoff: Vericiguat (D-724)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information_de.pdf)

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Die empfohlene Dosis von Vericiguat für die Erhaltungstherapie beträgt 1 x täglich 10 mg.

Von der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ sind viele und in ihrer Art sehr unterschiedliche Behandlungsoptionen umfasst. Die Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz erfolgt insbesondere mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker (ARB), Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika und SGLT-2-Inhibitoren.

Da die optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Vericiguat als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vericiguat	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vericiguat	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vericiguat 10 mg	98 FTA	438,74 €	1,77 €	23,67 €	413,30 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vericiguat (D-724) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. September 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vericiguat (D-724) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 25. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Februar 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	01.02.2022; 15.02.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):**

**Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz)**

Vom 3. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 05.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vericiguat (D-724) wie folgt ergänzt:**

## **Vericiguat (D-724)**

Beschluss vom: 3. März 2022

In Kraft getreten am: 3. März 2022

BAnz AT 14.04.2022 B9

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vericiguat (D-724) gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>9</sup>

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteil bei der Gesamthospitalisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Verbesserung um ≥ 5 Punkte im KCCQ-OSS; kein statistisch signifikanter Unterschied für eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte (entspricht 15 %)
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE und Abbruch wegen UE; im Detail jeweils ein Vorteil und Nachteil bei den spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

**Studie VICOTRIA:** Vericiguat versus Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie<sup>10</sup>)

### Mortalität

Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamt mortality	2158	n. e. 443 (20,5)	2158	n. e. 464 (21,5)	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD)
					0,94 [0,83; 1,07];

<sup>9</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-120) und dem Addendum (A22-08) sofern nicht anders indiziert.

<sup>10</sup> Im Sinne einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz durch den Einsatz von ACE-Hemmern, Angiotensin II Rezeptorblockern (ARB), Sacubitril/Valsartan, Betablockern, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika, einschließlich der Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten

					0,363
Kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)	2158	n. e. 358 (16,6)	2158	n. e. 384 (17,8)	0,92 [0,80; 1,06]; 0,256

## Morbidität

Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD)
Gesamthospitalisierung	2158	13,5 [12,2; 14,9] 1092 (50,6)	2158	11,2 [10,2; 12,7] 1158 (53,7)	0,91 [0,83; 0,98]; 0,019 AD = 3,1 %
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz <sup>h</sup> (ergänzend dargestellt)	2158	n. e. 602 (27,9)	2158	n. e. 659 (30,5)	0,88 [0,79; 0,99]; 0,029 AD = 2,6 %
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
Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD)
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 Punkte <sup>d</sup>	1753	483 (27,6)	1739	460 (26,5)	1,04 [0,93; 1,16]; 0,457

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD)
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 15 Punkte <sup>d</sup>	1655	558 (33,7)	1628	536 (34,6)	0,98 [0,89; 1,07]; 0,606
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	1726	588 (34,1)	1718	576 (33,5)	1,02 [0,93; 1,12]
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1760	581 (33,0)	1751	613 (35,0)	0,94 [0,86; 1,03]
<i>soziale Einschränkung</i>	1669	656 (39,3)	1642	610 (37,1)	1,06 [0,97; 1,15]
<i>psychische Einschränkung</i>	1760	755 (42,9)	1751	738 (42,1)	1,02 [1,94; 1,10]
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 5 Punkte <sup>d</sup>	1655	953 (57,6)	1628	865 (53,1)	1,08 [1,02; 1,15]; 0,010 AD = 4,5 %
<i>Domänen (ergänzend dargestellt)</i>					
<i>körperliche Einschränkung</i>	1726	867 (50,2)	1718	869 (50,6)	0,99 [0,93; 1,06]
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1760	939 (53,4)	1751	926 (52,9)	1,01 [0,95; 1,07]
<i>soziale Einschränkung</i>	1669	928 (55,6)	1642	882 (53,7)	1,04 [0,97; 1,10]
<i>psychische Einschränkung</i>	1760	1020 (58,0)	1751	977 (55,8)	1,04 [0,98; 1,10]

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD)
<b>Gesamtraten</b>					
<i>UE (ergänzend dargestellt)<sup>e</sup></i>	2152	1726 (80,2)	2151	1741 (80,9)	–
<i>SUE<sup>e</sup></i>	2152	702 (32,6)	2151	743 (34,5)	0,94 [0,87; 1,03]; 0,182 <sup>f</sup>
Abbruch wegen	2152	139 (6,5)	2151	134 (6,2)	1,04

UE <sup>e</sup>					[0,82; 1,30]; 0,758 <sup>f</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Hypotonie (PT, SUE) <sup>e</sup>	2152	31 (1,4)	2151	38 (1,8)	0,82 [0,51; 1,31]; 0,530 <sup>g</sup>
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE)	2152	39 (1,8)	2151	20 (0,9)	1,92 [1,15; 3,21]; 0,013 <sup>g</sup> AD = 0,9 %
Vorhofflimmern (PT, SUE) <sup>e</sup>	2152	9 (0,4)	2151	26 (1,2)	0,38 [0,19; 0,73]; 0,004 <sup>g</sup> AD = 0,8 %
<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 aus zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach Region und Abstammung</p> <p>b. Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt</p> <p>c. 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>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme um <math>\geq 15</math> Punkte bzw. 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 / Symptomatik</p> <p>e. keine Angabe, ob erkrankungsbezogene Ereignisse in der Gesamtrate enthalten sind, keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich</p> <p>f. RR [95 %-KI] basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Wald-KI, p-Wert zweiseitig basierend auf Wald-Test</p> <p>g. RR [95 %-KI] basierend auf log-binomialen Regressionsmodell mit Wald-KI. Falls die Ereignisrate in <math>\geq 1</math> Gruppe <math>\leq 1</math> % beträgt: Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko; p-Wert: Berechnung des IQWiGs, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Andrés et al.,1994])</p> <p>h. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (HR [95 %-KI]): &lt; 75 Jahre: 0,81 [0,71; 0,92], p-Wert: 0,002; <math>\geq 75</math> Jahre 1,08 [0,89; 1,31], p-Wert: 0,477. Siehe Seite 34 Dossierbewertung des IQWiG (A21-120)</p> <p>AD: Absolute Differenz; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n.e.: nicht erreicht; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala; vs. versus</p>					

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

ca. 74 600 bis 530 000 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verquvo (Wirkstoff: Vericiguat (D-724)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information_de.pdf)

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vericiguat	1 539,33 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Vericiguat  
(chronische Herzinsuffizienz)**

**Vom 3. März 2022**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 05.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vericiguat wie folgt ergänzt:

**Vericiguat**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vericiguat gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-120) und dem Addendum (A22-08), sofern nicht anders indiziert.



## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteil bei der Gesamthospitalisierung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Verbesserung um $\geq 5$ Punkte im KCCQ-OSS; kein statistisch signifikanter Unterschied für eine Verbesserung um $\geq 15$ Punkte (entspricht 15 %)
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied für die Gesamtrate der SUE und Abbruch wegen UE; im Detail jeweils ein Vorteil und Nachteil bei den spezifischen UE

### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

## Studie VICOTRIA: Vericiguat versus Placebo (jeweils zusätzlich zur optimierten Standardtherapie<sup>2</sup>)

### Mortalität

Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamtmortalität	2 158	n. e. 443 (20,5)	2 158	n. e. 464 (21,5)	0,94 [0,83; 1,07]; 0,363
<i>Kardiovaskulärer Tod (ergänzend dargestellt)</i>	2 158	n. e. 358 (16,6)	2 158	n. e. 384 (17,8)	0,92 [0,80; 1,06]; 0,256

### Morbidität

Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	
Gesamthospitalisierung	2 158	13,5 [12,2; 14,9] 1 092 (50,6)	2 158	11,2 [10,2; 12,7] 1 158 (53,7)	0,91 [0,83; 0,98]; 0,019 AD = 3,1 %
<i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz<sup>1</sup> (ergänzend dargestellt)</i>	2 158	n. e. 602 (27,9)	2 158	n. e. 659 (30,5)	0,88 [0,79; 0,99]; 0,029 AD = 2,6 %

<sup>2</sup> Im Sinne einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz durch den Einsatz von ACE-Hemmern, Angiotensin II Rezeptorblockern (ARB), Sacubitril/Valsartan, Betablockern, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA), Diuretika, einschließlich der Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten



Myokardinfarkt	2 158	n. e. 39 (1,8)	2 158	n. e. 37 (1,7)	1,04 [0,66; 1,63]; 0,863
Schlaganfall	2 158	n. e. 32 (1,5)	2 158	n. e. 31 (1,4)	1,02 [0,62; 1,68]; 0,930
		Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD)
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS Verbesserung ≥ 15 Punkte <sup>d</sup>	1 753	483 (27,6)	1 739	460 (26,5)	1,04 [0,93; 1,16]; 0,457
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
		Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD)
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 15 Punkte <sup>d</sup>	1 655	558 (33,7)	1 628	536 (34,6)	0,98 [0,89; 1,07]; 0,606
Domänen (ergänzend dargestellt)					
<i>körperliche Einschränkung</i>	1 726	588 (34,1)	1 718	576 (33,5)	1,02 [0,93; 1,12]
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1 760	581 (33,0)	1 751	613 (35,0)	0,94 [0,86; 1,03]
<i>soziale Einschränkung</i>	1 669	656 (39,3)	1 642	610 (37,1)	1,06 [0,97; 1,15]
<i>psychische Einschränkung</i>	1 760	755 (42,9)	1 751	738 (42,1)	1,02 [1,94; 1,10]
KCCQ-OSS Verbesserung ≥ 5 Punkte <sup>d</sup>	1 655	953 (57,6)	1 628	865 (53,1)	1,08 [1,02; 1,15]; 0,010 AD = 4,5 %
Domänen (ergänzend dargestellt)					
<i>körperliche Einschränkung</i>	1 726	867 (50,2)	1 718	869 (50,6)	0,99 [0,93; 1,06]
<i>Symptome (KCCQ-TSS)</i>	1 760	939 (53,4)	1 751	926 (52,9)	1,01 [0,95; 1,07]
<i>soziale Einschränkung</i>	1 669	928 (55,6)	1 642	882 (53,7)	1,04 [0,97; 1,10]
<i>psychische Einschränkung</i>	1 760	1 020 (58,0)	1 751	977 (55,8)	1,04 [0,98; 1,10]



### Nebenwirkungen

Endpunkt	Vericiguat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD)
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtraten</b>					
UE (ergänzend dargestellt) <sup>e</sup>	2 152	1 726 (80,2)	2 151	1 741 (80,9)	–
SUE <sup>e</sup>	2 152	702 (32,6)	2 151	743 (34,5)	0,94 [0,87; 1,03]; 0,182 <sup>f</sup>
Abbruch wegen UE <sup>e</sup>	2 152	139 (6,5)	2 151	134 (6,2)	1,04 [0,82; 1,30]; 0,758 <sup>f</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Hypotonie (PT, SUE) <sup>e</sup>	2 152	31 (1,4)	2 151	38 (1,8)	0,82 [0,51; 1,31]; 0,530 <sup>g</sup>
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE)	2 152	39 (1,8)	2 151	20 (0,9)	1,92 [1,15; 3,21]; 0,013 <sup>g</sup> AD = 0,9 %
Vorhofflimmern (PT, SUE) <sup>e</sup>	2 152	9 (0,4)	2 151	26 (1,2)	0,38 [0,19; 0,73]; 0,004 <sup>g</sup> AD = 0,8 %

- 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 zweiseitigem Log-Rank-Test stratifiziert nach Region und Abstammung
- b Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt
- c 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
- d Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme um  $\geq 15$  Punkte bzw. 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/Symptomatik
- e keine Angabe, ob erkrankungsbezogene Ereignisse in der Gesamtrate enthalten sind, keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich
- f RR [95 %-KI] basierend auf log-binomialem Regressionsmodell mit Wald-KI, p-Wert zweiseitig basierend auf Wald-Test
- g RR [95 %-KI] basierend auf log-binomialem Regressionsmodell mit Wald-KI. Falls die Ereignisrate in  $\geq 1$  Gruppe  $\leq 1$  % beträgt: Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko; p-Wert: Berechnung des IQWiGs, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Andrés et al., 1994])
- h Für den ergänzend dargestellten Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (HR [95 %-KI]):  $< 75$  Jahre: 0,81 [0,71; 0,92], p-Wert: 0,002;  $\geq 75$  Jahre 1,08 [0,89; 1,31], p-Wert: 0,477. Siehe Seite 34 Dossierbewertung des IQWiG (A21-120)

AD: Absolute Differenz; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TSS: Total Symptom Score; VAS: visuelle Analogskala; vs. versus

### 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden  
ca. 74 600 – 530 000 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verquuvo (Wirkstoff: Vericiguat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquuvo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquuvo-epar-product-information_de.pdf)



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vericiguat	1 539,33 €
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. September 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Vericiguat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. Februar 2022 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vericiguat (Herzinsuffizienz, chronische)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vericiguat
- **Handelsname:** Verquvo
- **Therapeutisches Gebiet:** Herzinsuffizienz (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

#### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-15-D-724)

#### Modul 1

(pdf 398,17 kB)

#### Modul 2

(pdf 904,53 kB)

#### Modul 3

(pdf 1,28 MB)

#### Modul 4

(pdf 5,26 MB)

#### Modul 4 Anhang 4-G

(pdf 24,55 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/738/>

15.12.2021 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vericiguat (Herzinsuffizienz, chronische) - Gemeinsamer Bundesausschuss **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 7,39 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vericiguat (Verquvo)

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.

Stand der Information: Juni 2021

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2021 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 1,03 MB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2022
  - Mündliche Anhörung: 24.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**  
**Word**  
(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vericiguat - 2021-09-15-D-724*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am **24.01.2022** in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Januar 2022 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Vericiguat (D-724)**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	05.01.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	28.12.2021
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufrorschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (DGPR)	05.01.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.01.2021

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Herr Dr. Dintsios	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Dietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kaup	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. von der Osten	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Frau Brunschier	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Elsässer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufrorschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (DGPR)						
Frau Prof. Dr. Aßmus	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Edelmann	nein	-	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Ertl	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	<< 5. Januar 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Vericiguat >>
Stellungnahme von	<< Bayer Vital GmbH >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 15. Dezember 2021 veröffentlichten Dossierbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu Vericiguat (VERQUVO®) Stellung. Vericiguat ist in der Europäischen Union seit dem 16. Juli 2021 zugelassen zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat wurde in der randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Phase III Doppelblindstudie <i>Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction</i> (VICTORIA) untersucht [1]. Das Patientenkollektiv repräsentiert Hochrisikopatient*innen mit stark erhöhtem Risiko für weitere Dekompensationen und erneute Hospitalisierungen, die einen besonders hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf aufweisen.</p> <p>Die Add-On-Therapie mit Vericiguat im Vergleich zu Placebo verringert das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung und einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung statistisch signifikant. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen stellen für Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht nur ein äußerst belastendes Ereignis dar, sondern gehen in der Folge auch mit einer erhöhten Sterblichkeit einher [2-4]. Dabei verkürzt sich die erwartete Überlebenszeit nach dem Krankenhausaufenthalt mit jeder weiteren Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. Die zusätzliche Gabe von Vericiguat geht zudem mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität einher. Des Weiteren ist die Behandlung mit Vericiguat sicher und gut verträglich, so dass den Therapievorteilen keine relevanten Nachteile entgegenstehen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens für dieses Hochrisiko-Patientenkollektiv durch Vericiguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Somit ergibt sich für die Behandlung mit Vericiguat im Vergleich zur ZVT insgesamt ein Beleg für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens gering ist.</p>	
<p><b>Weitere Aspekte</b></p> <p>Im Weiteren nimmt Bayer Stellung zu folgenden Aspekten der IQWiG Dossierbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umsetzung der ZVT</li> <li>• Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzen</li> <li>• Effektmodifikation Merkmal Alter</li> <li>• Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung</li> <li>• Responsekriterium für den <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ)</li> <li>• Klinisch relevante Verschlechterung gemessen mit dem KCCQ und der visuellen Analogskala (VAS) des <i>EuroQol 5-dimension</i> (EQ-5D)</li> <li>• Ergebnisse zu den Unerwünschten Ereignissen (UE)</li> <li>• Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation</li> </ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18ff	<p><b>Umsetzung der ZVT</b></p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Vericiguat hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende ZVT festgelegt:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass die Evidenzgrundlage keine Quantifizierung des Zusatznutzens für Vericiguat zulässt: „In der Studie VICTORIA ist die ZVT 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“.</p> <p>Aus Sicht von Bayer bildet die VICTORIA-Studie den Vergleich von Vericiguat gegenüber der o.g. ZVT ab, sodass eine hochwertige Evidenzbasis zur Ableitung und Quantifizierung eines Zusatznutzens für Vericiguat vorliegt.</p>	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vericiguat:</b></p> <p>Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Studie VICTORIA sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß lokal gültigen z.B. europäischen Leitlinien erhalten. Anpassungen der Herzinsuffizienz-Therapie waren vor und während der Studie jederzeit möglich.</p> <p>Zu Studienbeginn bekamen insgesamt 73 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder ARB, ca. 93 % erhielten Betablocker und 72 % zusätzlich MRA. Hinsichtlich der durchgeführten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Die Umsetzung der ZVT im Rahmen der VICTORIA-Studie ist aus folgenden Gründen als adäquat zu bewerten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Möglichkeit einer patientenindividuellen Anpassung der Basis- und Begleitmedikation war während des Studienverlaufs für alle Patient*innen gewährleistet.</li> <li>2. Im Studienverlauf hat ein hoher Anteil an Patient*innen eine Optimierung des Therapieregimes zur Behandlung der Herzinsuffizienz erfahren.</li> <li>3. Die Patient*innen in der VICTORIA-Studie wurden patientenindividuell, in medizinisch nachvollziehbarer Weise mit einer Herzinsuffizienz-Standardtherapie behandelt. Der Anteil der Patient*innen, die in der VICTORIA-Studie Sacubitril/Valsartan erhielten, spiegelt die aktuelle Versorgungsrealität in Deutschland wider.</li> <li>4. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankungen ist anhand von Patientencharakteristika im Dossier bestmöglich und umfassend dokumentiert.</li> </ol> <p>Zu 1.</p>	<p>Therapieanpassungen während der Studie wurde bei 39 % Studienteilnehmern im Interventionsarm versus 41 % im Vergleichsarm eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz neu begonnen oder die Dosis der Standardtherapie gesteigert, während bei 44 % je Behandlungsarm durch Dosisreduktion oder Absetzen der Standardtherapie die Therapie verändert wurde. Nähere Angaben auf welche Wirkstoffklassen die Studienteilnehmer während der Studie wechselten, finden sich im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht. Detaillierte Informationen über die Art der durchgeführten Therapieanpassungen sowie detaillierte Angaben über die Therapien zur Behandlung der Komorbiditäten und deren Anpassungen liegen auch nicht vor.</p> <p>Ca. 60 % der Studienteilnehmer im Vergleichsarm erfuhren während der Studie keine Therapieanpassung. In Anbetracht der Tatsache, dass aufgrund der Einschlusskriterien ein höheres Risiko für die Zielpopulation besteht, weitere Dekompensationsereignisse zu erleiden, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Therapieanpassungen im Kontrollarm sicher von einer bereits zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf optimalen Therapie ausgegangen werden kann bzw. ob</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Im Rahmen der VICTORIA-Studie konnte die Hintergrundtherapie in beiden Studienarmen zu jedem Zeitpunkt und nach ärztlichem Ermessen gemäß den lokalen Therapiestandards und den geltenden Leitlinien patientenindividuell angepasst werden. Davon umfasst waren sowohl Neuinitiiierungen von Arzneimitteln als auch die Dosisoptimierung der bestehenden Medikation. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation konnte bei neu auftretenden Symptomen oder einer Verschlechterung der Symptomatik zu jeder Zeit erfolgen. Dem widerspricht folgende Aussage des IQWiG: „Eine Optimierung der Standardtherapie der Herzinsuffizienz war in der Studie nicht für alle Patientinnen und Patienten gewährleistet.“</p> <p><i>Zu 2.</i></p> <p>Im Verlauf der VICTORIA-Studie erhielten 40% der Patient*innen im Vergleich zu Baseline eine Dosissteigerung oder eine Behandlung mit einer weiteren Wirkstoffklasse zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Zudem erfuhren 44% der Patient*innen eine patientenindividuelle Therapieoptimierung im Sinne einer Dosisreduktion oder Anpassung der Zusammensetzung der Standardmedikation. Diese hohen Anteile bestätigen, dass die Studienärzte bei sehr vielen Patient*innen von der Möglichkeit der patientenindividuellen Optimierung bei Bedarf Gebrauch machten. Die Größenordnung der beschriebenen Anteile liegt darüber hinaus im Bereich anderer, aktueller Herzinsuffizienz-Studien (vgl. IQWiG Bewertung zu Empagliflozin sowie Dapagliflozin).</p>	<p>keine weiteren Therapieoptimierungen mehr möglich waren.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>2</sup> wird bei fortbestehender Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und einem MRA, eine Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder mit den kürzlich zugelassenen SGLT-2-Inhibitoren empfohlen.</p> <p>In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 16 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren; dieser Anteil stieg auf 20 % im Interventions- und 21 % im Vergleichsarm zwischen Woche 17 bis 32 an und bis zum späten Behandlungsverlauf zwischen Woche 113 bis 128 änderten sich die Anteile nur noch geringfügig auf 19 % respektive 22 %. Einerseits wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht. Andererseits geht aus dem Dossier hervor, dass eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan für einen Anteil von 19 % in der Studie nicht zur Verfügung stand.</p> <p>Hinsichtlich der Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht für die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Zu 3.</b></p> <p>Die Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz im Sinne einer optimierten Standardtherapie war in der VICTORIA-Studie sehr gut repräsentiert. In der Zielpopulation erhielten etwa 93% der Patient*innen Betablocker, 73% <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE)-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) und 72% Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA). In beiden Studienarmen wurden 15,3% der Patient*innen mit Sacubitril/Valsartan zu Baseline therapiert. Im gesamten Studienverlauf erhielten sogar 23,9% der Patient*innen Sacubitril/Valsartan.</p> <p>In einer Subanalyse der VICTORIA-Studie des <i>Canadian VIGOUR Centre</i>, wurde die Anzahl der mit Sacubitril/Valsartan eingestellten Patient*innen nach Überprüfung der korrekten Indikationsstellung zur Verabreichung, Kontraindikationen und Verträglichkeit, adjustiert ausgewertet. Die Analyse zeigt, dass sogar bei 51,8% der Patient*innen im Vericiguat-Arm bzw. 52,0% im Vergleichsarm, für die Sacubitril/Valsartan überhaupt in Frage kam, dieses auch eingesetzt wurde [2, 3].</p> <p>Die beschriebene Hintergrundtherapie der Herzinsuffizienz in der VICTORIA-Studie bildet den Versorgungsalltag in Deutschland adäquat ab.</p> <p>Mit einem Anteil von bis zu 23,9% steht die Häufigkeit des Einsatzes von Sacubitril/Valsartan in der Zielpopulation im Einklang mit dem deutschen Versorgungsalltag: Legt man die vom G-BA im Beschluss zu Sacubitril/Valsartan angegebene Größe der Zielpopulation (550.000 bis</p>	<p>Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, sondern nur zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen waren, erhielten in der Studie VICTORIA 0,9 % Dapagliflozin und 3,5 % Empagliflozin, jeweils nur im Rahmen der Diabetestherapie.</p> <p>Insgesamt wird festgestellt, dass vor dem Hintergrund des derzeit stattfindenden Wandels in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz die jetzige Versorgungsrealität und klinische Praxis in Deutschland den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht vollständig entsprechen.</p> <p>Bezogen auf die Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren waren in der Studie VICTORIA weder Empfehlungen noch Einschränkungen vorgegeben.</p> <p>Im Dossier finden sich Daten jeweils zur mittleren Veränderung des HbA1c-Werts bei Diabetikern sowie des systolischen Blutdrucks bei hypertensiven Patientinnen und Patienten für verschiedene Zeitpunkte während der Studie. Daraus geht hervor, dass die Studienteilnehmer zwar im Mittel einen HbA1c-Wert bzw. systolischen Blutdruck innerhalb der empfohlenen Zielwerte aufwiesen, es ist jedoch unklar, ob bzw. welche Therapieanpassungen zur Behandlung der Grunderkrankungen und Risikofaktoren erfolgten. Angaben zur durchgeführten medikamentösen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>1.350.000 Patient*innen) zugrunde [7], ergibt sich für das Jahr 2020 anhand der in diesem Jahr verordneten definierten Tagesdosen von Sacubitril/Valsartan [8] eine Versorgungsspanne von 10,4% bis 25,5%. Eine vergleichbare Spanne zeigt sich bei Einbezug von Versorgungsdaten aus dem <i>Longterm Heart Failure Registry</i> der <i>European Society for Cardiology</i>, in welchem 12% bis 28% der Patient*innen mit HFref für eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan in Frage kommen [9]. Nicht zuletzt verweist die Arzneimittelkommission der Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen des Verfahrens von Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz auf Versorgungsanteile von Sacubitril/Valsartan von etwa 10% bis 15% im Versorgungsalltag [10]. Der Anteil in der VICTORIA-Studie liegt mit 23,9% deutlich darüber.</p> <p>Die AkdÄ schreibt in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin (chronische Herzinsuffizienz), dass die Therapieeskalation auf Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI) (Sacubitril/Valsartan) zwar eine Option darstellt, aber in der Versorgung nicht regelhaft erfolgt. Begründet sei dies häufig dadurch, dass die Umstellung auf einen ARNI aufwendig sei und besonders Patient*innen mit Hypotonie nur eine sehr langsame Dosissteigerung tolerieren [11]. Das könnte insbesondere für einen Großteil der Hochrisikopatient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die durch Multimorbidität und eine fortgeschrittene Erkrankung charakterisiert sind, eine Therapieeskalation mit Sacubitril/Valsartan unmöglich machen.</p>	<p>Therapie in der Studie beispielsweise mit Diuretika oder anderen Arzneimitteln wie Antithrombotika oder Lipidsenkern macht der pharmazeutische Unternehmer nicht. Eine abschließende Beurteilung der medikamentösen Behandlung der Grunderkrankungen und Risikofaktoren ist daher nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass nicht alle in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen, z.B. Sacubitril/Valsartan oder SGLT-2-Inhibitoren, für sämtliche Patienten in der Studie zur Verfügung standen, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschränkt umgesetzt. Trotz dieser verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie VICTORIA für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus ist nicht von einer Verzerrung der vergleichenden Studienergebnisse durch den Anteil von Patient*innen, die Sacubitril/Valsartan erhielten, auszugehen, da im Interventions- und Vergleichsarm vergleichbare Anteile vorliegen. Subgruppenanalysen zu dem Merkmal Einnahme Sacubitril/Valsartan zu Baseline zeigten zudem keine relevante Effektmodifikation.</p> <p>Das IQWiG merkt weiter an, dass gemäß der erst kürzlich (September 2021) aktualisierten Nationalen Versorgungsleitlinie bei persistierender Symptomatik auch die Therapie mit den <i>Sodium dependent Glucose Transporter 2</i> (SGLT2)-Inhibitoren Dapagliflozin oder Empagliflozin angezeigt sei [12]. Beide Wirkstoffe waren während der Durchführung der VICTORIA-Studie (2016 – 2019) nicht für die chronische Herzinsuffizienz zugelassen, standen jedoch leitliniengerecht zur Therapie von Typ-2-Diabetespatient*innen mit kardiovaskulären Risiken zur Verfügung. Im Studienverlauf erhielten 4,8% der Patient*innen einen SGLT2-Inhibitor, davon waren die häufigsten Wirkstoffe Empagliflozin (3,4%) und Dapagliflozin (0,9%) [13]. Die Anteile sind im Interventions- und Vergleichsarm vergleichbar.</p> <p>Versorgungsdaten zur Häufigkeit der Verordnung von SGLT2-Inhibitoren sind aufgrund der Überschneidung zwischen den Patientenpopulationen mit chronischer Herzinsuffizienz und Typ-2-Diabetes mit großer Unsicherheit behaftet und daher hier nicht abgebildet.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Zu 4.</i></p> <p>In der Niederschrift zum Beratungsgespräch führt der G-BA aus, dass die adäquate Behandlung der Grunderkrankungen anhand von Patientencharakteristika im Dossier zu dokumentieren ist. Diese Anforderung erfüllt Bayer im Rahmen des Nutzendossiers durch die Darstellung von relevanten Patientencharakteristika: Veränderung des HbA1c über den Studienverlauf bei Patient*innen mit Diabetes mellitus (Modul 4, Tabelle 4-22) und Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf bei Patient*innen mit Hypertonie (Modul 4, Tabelle 4-23).</p> <p>Weiterführende Angaben zur Anpassung der medikamentösen Therapie der Grunderkrankungen, deren Fehlen das IQWiG bemängelt, sind nicht zielführend zu erbringen, da die medikamentöse Therapie nach dem aktuellen medizinischen Stand der Erkenntnisse für die verschiedenen Grunderkrankungen große Überschneidungen zwischen den Indikationen und auch mit der Herzinsuffizienz-Therapie aufweist. So sind bspw. Betablocker sowohl für die Behandlung der Herzinsuffizienz indiziert als auch für die Behandlung der Hypertension. Gleichmaßen erstreckt sich das Anwendungsgebiet der Statine über den Bereich der Stoffwechselerkrankungen und zur kardiovaskulären Protektion bei Diabetes mellitus.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p>	

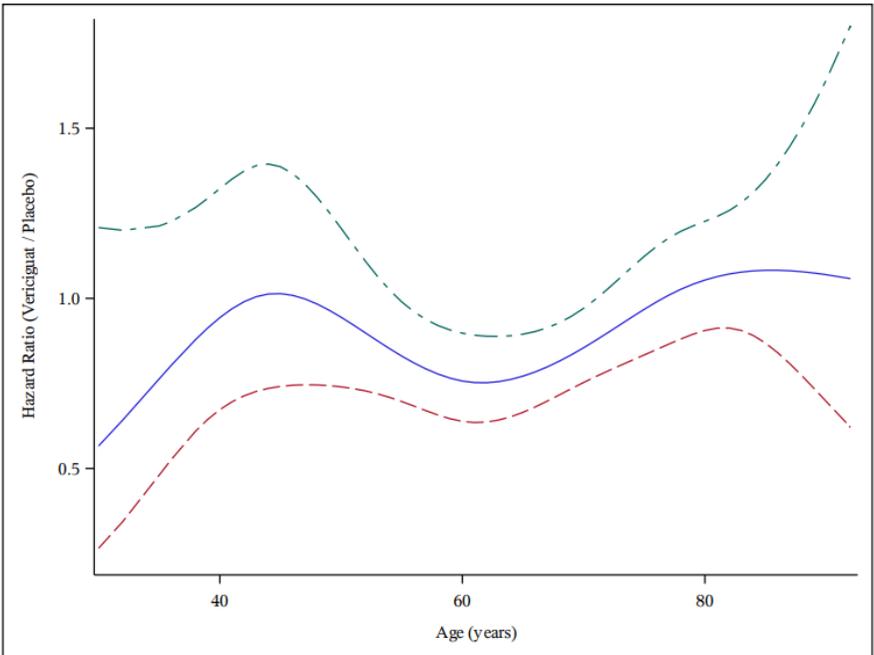
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
S. 38	<p><b>Aussagesicherheit des Zusatznutzen von Vericiguat</b></p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass auf Basis der VICTORIA-Studie generell nur Hinweise, und aufgrund von weiteren Einschränkungen maximal Anhaltspunkte zum Zusatznutzen von Vericiguat abgeleitet werden können.</p> <p>Die Fachinformation zu Vericiguat spezifiziert, dass vor der Initiierung von Vericiguat insbesondere bei Patient*innen mit sehr hohen NT-proBNP (N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B)-Spiegeln der Volumenstatus und die Diuretikatherapie zu optimieren seien, um die Patient*innen nach dem Dekompensationsereignis zu stabilisieren [14]. Laut IQWiG sei unklar, wie hoch der Anteil der klinisch noch nicht stabilisierten Patient*innen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war.</p> <p>In der VICTORIA-Studie wurde die Anforderung, dass die Patient*innen nach dem Dekompensationsereignis stabilisiert sind, in den Einschlusskriterien so umgesetzt, dass die i. v.-Therapie länger als 24 Stunden zurückliegen</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Die Studienmedikation, Vericiguat bzw. Placebo, sollte zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz gemäß lokalen Leitlinien verabreicht werden. Anpassungen der Herzinsuffizienztherapie waren vor und während der Studie jederzeit möglich. Für die Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren waren in der Studie weder Empfehlungen noch Einschränkungen vorgegeben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen benannt. Die aktuellen Leitlinienempfehlungen wurden in der Studie vor dem</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>musste. Zudem durften die Patient*innen keinen systolischen Blutdruck unter &lt;100 mmHg oder eine symptomatische Hypotension aufweisen. Das IQWiG merkt an, dass die Dauer von 24 Stunden möglicherweise zu kurz sei.</p> <p>Es wurden nur sehr wenige Patient*innen in den ersten Tagen nach dem Indexevent (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder ambulante i. v.-Diuretikagabe) eingeschlossen. Der Anteil der Patient*innen, der bis zu 7 Tage nach dem Indexevent eingeschlossen wurde, beträgt nur 7% der Studienpopulation. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die Umsetzung des o.g. Einschlusskriteriums zu einer relevanten Verzerrung führt.</p> <p>Weiter sei laut IQWiG die Umsetzung der ZVT mit Unsicherheiten behaftet, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zulassen. Zu diesem Aspekt wurde bereits im vorherigen Abschnitt Stellung genommen.</p> <p>Mit der VICTORIA-Studie liegt eine randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit über 5.000 Patient*innen vor. Die Zielpopulation für die Nutzenbewertung bestand aus mehr als 4.300 Patient*innen. Die hohe qualitative Ergebnissicherheit wird durch die robuste Operationalisierung der Endpunkte und die Konsistenz der gezeigten Therapieeffekte bestätigt.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Auf Basis der VICTORIA-Studie können Aussagen zum Zusatznutzen von Vericiguat im Vergleich zur ZVT mit der hohen Aussagesicherheit eines Belegs abgeleitet werden.</p>	<p>Hintergrund des aktuell stattfindenden Wandels in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie jedoch nur eingeschränkt umgesetzt. Einerseits ist unklar, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Andererseits standen nicht alle von den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel (Sacubitril/Valsartan, SGLT-2-Inhibitoren) für sämtliche Studienteilnehmer zur Verfügung.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34ff	<p><b>Effektmodifikation Merkmal Alter</b></p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Im Hinblick auf den Zusatznutzen von Vericiguat im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt das IQWiG zu einer von Bayer abweichenden Bewertung. Basierend auf einer Effektmodifikation im Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung identifiziert das IQWiG für Patient*innen &lt; 75 Jahre einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und keinen Zusatznutzen für Patient*innen ≥ 75 Jahre.</p> <p>Die Unterscheidung des Zusatznutzens von Vericiguat anhand des Merkmals Alter unterliegt mehreren Limitationen, die nachfolgend diskutiert werden.</p> <p>Zum einen lässt die univariate Analyse keine Beurteilung des unabhängigen Einflusses des Subgruppenmerkmals zu, da zahlreiche Störfaktoren (<i>Confounder</i>) die Ergebnisse dieser Analyse verzerren.</p> <p>Wie im Nutzendossier beschrieben, wurde daher im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens eine multivariate Post-hoc-Analyse (<i>Patient Response Identifiers for Stratified Medicine</i> [PRISM]) zur Identifikation von Prädiktoren für das unterschiedliche Ansprechen auf die Behandlung durchgeführt [15]. Diese multivariate Analyse zeigte, dass Alter kein relevanter Prädiktor war und eher andere Faktoren, wie beispielsweise</p>	<p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wird im vorliegenden Fall ergänzend dargestellt. Es zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm. Zudem wird eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters festgestellt: für Erwachsene jünger als 75 Jahre traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz im Vericiguat-Arm im Vergleich zur Kontrolle auf, und bei Erwachsenen im Alter von 75 Jahren oder älter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Höhe des NT-proBNP Spiegels eine prädiktive Aussage ermöglichen (siehe Anhang, Abbildung 3).</p> <p>Zudem wurde post-hoc eine Ereigniszeitanalyse für den primären Endpunkt (Zeit bis zum ersten Ereignis aus der Kombination von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) und den sekundären Endpunkt kardiovaskulär-bedingten Tod über die gesamte Verteilung des Alters auf einer kontinuierlichen Skala durchgeführt. Das Ergebnis in Abbildung 1 zeigt, dass es für den Einfluss des Merkmals Alter auf den Behandlungseffekt keinen monotonen Trend gibt [16].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Ereigniszeitanalyse für den primären Endpunkt über die gesamte Verteilung des Alters (— HR, - - - unteres KI, - - - oberes KI)</p> <p>Basierend darauf wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses nicht von einem unabhängigen Einfluss des Merkmals Alter auf den</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Therapieeffekt von Vericiguat ausgegangen. Die beschriebenen post-hoc Analysen zur VICTORIA-Studie deuten eher auf den Biomarker NT-proBNP als potenziell prognostisches Merkmal für das unterschiedliche Ansprechen auf die Behandlung hin.</p> <p>Als Konsequenz wurde folgender Satz in die Fachinformation zu Vericiguat aufgenommen: „Patienten mit sehr hohen NT-proBNP-Spiegeln sind möglicherweise nicht vollständig stabilisiert und benötigen eventuell eine weitere Optimierung des Volumenstatus und der Diuretikatherapie (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).“ [14].</p> <p>Der NT-proBNP-Wert ist ein dynamischer Marker, der in der Regel bei einem Dekompensationsereignis deutlich erhöht ist. Bei der Interpretation von NT-proBNP gilt es zu beachten, dass die Werte tagesabhängig schwanken können. Zudem sind erhöhte Plasmaspiegel von natriuretischen Peptiden mit einer Vielzahl kardialer und nicht-kardialer Ursachen assoziiert, so dass ihre Aussagekraft bei bestimmten Begleiterkrankungen (wie z. B. Vorhofflimmern, chronische Nierenerkrankung, Adipositas und Rechtsherzinsuffizienz) limitiert ist [17, 18].</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Für die Behandlung mit Vericiguat im Vergleich zur ZVT ergibt sich insgesamt ein Beleg für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens gering ist. Die beobachteten Therapievorteile sind für alle Subgruppen gültig.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p><b>Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung</b></p> <p><i>Hintergrund</i></p> <p>Abweichend von Bayer schließt das IQWiG den Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung nicht in seine Bewertung ein. Die zugrundeliegende Rationale wird nicht erläutert.</p> <p>Der Endpunkt basiert auf Hospitalisierungsereignissen, bei denen immer von einer schwerwiegenden, patientenrelevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit vergleichbarem Schweregrad ausgegangen werden kann.</p> <p>Die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung umfasst solche Hospitalisierungsereignisse, die über die Endpunkte Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung erfasst wurden sowie außerdem dringende Hospitalisierungen aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen, wie z. B. Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen oder Lungenembolien. Die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung bildet daher den Behandlungseffekt auf die kardiovaskuläre Morbidität anhand von schwerwiegenden Ereignissen ab.</p> <p>Im Nutzendossier ist dargelegt, dass die Behandlung mit Vericiguat für die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung in einer Verringerung des Risikos um 13% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo resultierte (HR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p=0,005). Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt</p>	<p>In der Kategorie Morbidität bezüglich Hospitalisierungen wurde der folgende Endpunkt dargestellt bzw. ergänzend dargestellt:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ war in der Studie VICTORIA nicht geplant, es liegen keine genaueren Angaben zur Operationalisierung vor. Aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zeigt sich für die „Gesamthospitalisierung“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wird im vorliegenden Fall ergänzend dargestellt. Es zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm. Zudem wird eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters festgestellt: für Erwachsene jünger als 75 Jahre traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz im</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
S. 26ff	<p>823 Patient*innen mit einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung (38,1%), im Placebo-Arm waren es 899 Patient*innen (41,7%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 6,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer <i>number needed to treat</i> (NNT) von 15.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Der gezeigte, patientenrelevante Therapievorteil von Vericiguat sollte in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p>	<p>Vericiguat-Arm im Vergleich zur Kontrolle auf, und bei Erwachsenen im Alter von 75 Jahren oder älter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p><b>Responsekriterium für den Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</b></p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Die vom IQWiG im Methodenpapier Version 6.0 eingeführte Schwelle in Höhe von 15% der Skalenbreite zur Dichotomisierung stetiger Endpunkte, kann nicht per se und alleinig über alle angewandte Erhebungsinstrumente Geltung erlangen, so auch nicht beim KCCQ.</p> <p>Bezogen auf den KCCQ, dem etabliertesten und akzeptierten Lebensqualitätsinstrument in der Indikation Herzinsuffizienz, liegen sowohl eine hochqualitative Validierungsstudie für das Instrument als solches [19] als auch eine entsprechende Validierungsstudie hinsichtlich einer Punktschwelle in Höhe von 5 Punkten für eine minimale klinisch relevante Veränderung [20] vor. In Green et al. wird die Validität (Konvergenzvalidität bezogen auf die etablierten Kriterienstandards), Reliabilität und</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p> <p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Änderungssensitivität des KCCQ an einem ausreichend großen Patientenkollektiv gezeigt. Die Korrelationen einzelner Domänen zum SF-36 und dem 6-min Walk Test, beides auch vom IQWiG und vom G-BA akzeptierte Instrumente, sind ausreichend stark, um eine Validierung des KCCQ gegenüber diesen Instrumenten als gegeben zu erachten. Letzteres gilt auch für den KCCQ <i>Clinical Summary Score</i>, der den <i>Functional Status Score</i> sowie die <i>KCCQ Quality of Life</i> und <i>Social Limitation Scores</i> impliziert.</p> <p>Hinsichtlich der Validierung einer minimalen klinisch relevanten Veränderung in Höhe von 5 Punkten, zeigen Spertus et al. die Wertigkeit dieser Differenz in ihrer Publikation bei fast 500 Patient*innen auf, da hierdurch alle Änderungen von sich verbessernden oder verschlechternden Patient*innen im Vergleich zu stabilen Patient*innen in der jeweils relevanten Kategorie (gering, moderat und groß) sehr gut abgebildet werden konnten. Darüber hinaus waren diese Änderungen in beiden Richtungen (Verbesserung und Verschlechterung) symmetrisch, womit der Einsatz der 5 Punkteschwelle noch fundierter wird. Diese Änderungen gehen mit den entsprechenden Änderungen des <i>6-min Walk Tests</i>, eines objektivierbaren Leistungsfähigkeitsendpunktes in der Herzinsuffizienz, einher, und zwar mit sehr hohen C-Statistiken für beide Instrumente (0,90 und 0,81 große bzw. moderate Verschlechterung, 0,77 und 0,69 für kleine Verschlechterungen, 0,68 und 0,63 für kleine Verbesserung, 0,76 und 0,70 für moderate bzw. große Verbesserung), womit die Relevanzschwelle des KCCQ substantiiert wird. Der KCCQ erwies sich in der Studie als das Instrument mit der höchsten Änderungssensitivität sowohl auf</p>	<p>bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.1, veröffentlicht am 24.01.2022) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um <math>\geq 15\%</math> ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 32 vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Gruppenebene als auch auf individueller Patientenebene. Der studienbelegte hohe Interklassenkorrelationskoeffizient in einigen Studien von über 0,90 ermöglicht darüber hinaus eine Extrapolation der Ergebnisse auf längere Follow-Up Perioden.</p> <p>Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit 10.385 Herzinsuffizienz-Patient*innen bestätigt die Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität des KCCQ und ermittelt folgende Schwellenwerte für die minimale klinisch relevante Veränderung: für die Verbesserung bei Männern um <math>\geq 4,9</math> Punkte, bei Frauen um <math>\geq 3,6</math>; für die Verschlechterung bei Männern um <math>\geq -3,7</math> sowie bei Frauen um <math>\geq -5,8</math> Punkte [21]. Dies bestätigt den etablierten Schwellenwert von 5 Punkten für die Verbesserung und Verschlechterung des KCCQ.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Bayer plädiert für eine fallbezogene Überprüfung der Notwendigkeit einer Umsetzung der 15%-Schwelle in Abhängigkeit von der Güte der entsprechenden Validierungsstudien sowohl für das zu beurteilende Instrument als auch für seine minimale klinische Relevanzschwelle. In die vorliegende Bewertung von Vericiguat sollten auch die Ergebnisse zur Verbesserung und Verschlechterung des KCCQ um <math>\geq 5</math> Punkte einbezogen werden.</p>	<p>Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26ff	<p><b>Klinisch relevante Verschlechterung gemessen anhand des KCCQ und der EQ-5D VAS</b></p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung der Responderanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten KCCQ und EQ-5D VAS die Verschlechterung des Gesundheitszustandes bzw. der Lebensqualität aus, und begründet dies mit dem zu erwartenden Krankheitsverlauf der Herzinsuffizienz sowie der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn.</p> <p>Vor dem Hintergrund des natürlichen Krankheitsverlaufes der Herzinsuffizienz sowie dem besonders hohen Risiko für ein Folgeereignis nach einer Dekompensation, ist die Vermeidung einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität von großer Relevanz.</p> <p>In der Regel erfahren Patient*innen mit Herzinsuffizienz einen chronisch progredienten Verlauf, der durch episodisch auftretende, plötzliche Verschlechterungen der Herzleistung (akute Dekompensation) gekennzeichnet ist (Abbildung 2). Dieser lebensbedrohliche Zustand geht für den Patient*innen mit einer hohen Belastung durch Angst und Stress einher.</p>	<p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte zu Woche 32 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Erfassung der Lebensqualität mit dem KCCQ-Fragebogen wird auf S. 59 ff verwiesen.</p>

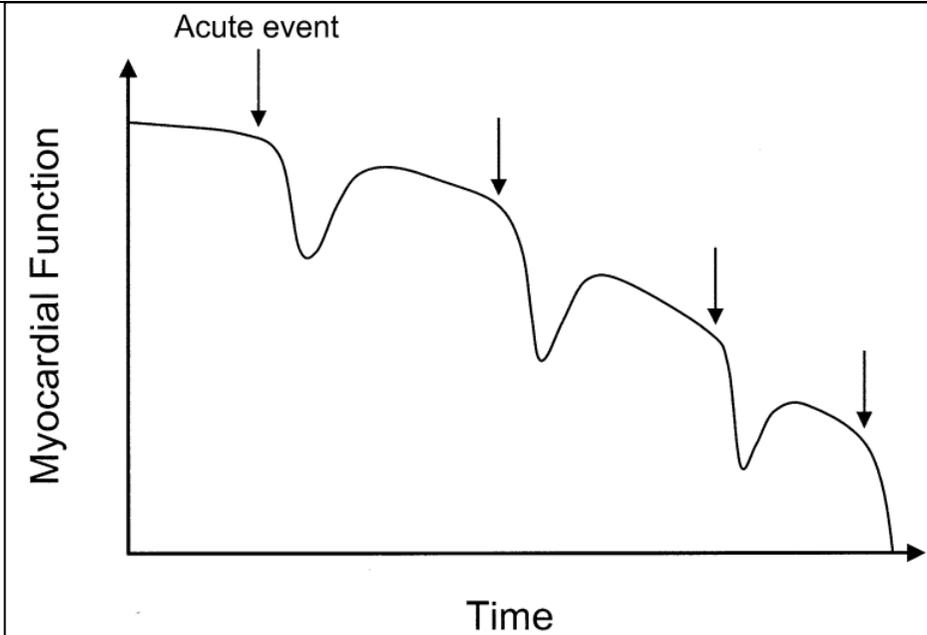


Abbildung 2: Chronisch progredienter Verlauf der Herzinsuffizienz (Quelle: [22])

Die Fähigkeit des Herzens, sich nach einem Dekompensationsereignis zu erholen, nimmt mit jeder Episode weiter ab, wodurch das Risiko einer erneuten Krankenhausbehandlung und das Risiko zu versterben weiter ansteigt [23].

Das Patientenkollektiv der VICTORIA-Studie repräsentiert Hochrisikopatient\*innen, die im Vergleich zu Patient\*innen in anderen aktuellen Herzinsuffizienz-Studien ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulär-bedingten Todes oder einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (primärer Endpunkt) hatten. So traten Ereignisse des primären Endpunkts im Placebo-Arm der VICTORIA-Studie zwei- bis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>dreimal häufiger auf als in anderen aktuellen Herzinsuffizienz-Studien [16, 24].</p> <p>In der VICTORIA-Studie ist der Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung des KCCQ größer als der Anteil der Patient*innen mit Verschlechterung. Der Anteil der Patient*innen mit einer Verschlechterung bspw. für den Overall Summary Score (OSS) des KCCQ liegt mit 20,6% im Vericiguat-Arm und 24,8% im Vergleichsarm jedoch in einer sehr relevanten Größenordnung.</p> <p>Es zeigt sich in der VICTORIA-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat gegenüber Placebo für die klinisch bedeutsame Verbesserung (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; p=0,010) und auch für die Verschlechterung (RR [95%-KI]: 0,83 [0,73; 0,94]; p=0,004) des KCCQ – OSS um jeweils mindestens 5 Punkte zu Woche 32. Die Effektrichtung zugunsten von Vericiguat wird dabei von der ergänzend dargestellten Analyse mit dem Responsekriterium 15 Punkte bestätigt.</p> <p>Für die EQ-5D VAS zeigt sich in der ergänzend dargestellten Analyse mit dem Responsekriterium 15 Punkte eine statistisch signifikante Verringerung des Anteils der Patient*innen mit einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung (RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,98]; p=0,024) zu Woche 32. Die ergänzende Analyse bestätigt die gleichgerichteten Effekte der Primäranalyse mit einer minimalen klinisch relevanten Verbesserung (MID) von 7 und 10 Punkten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Vor dem Hintergrund des natürlichen Krankheitsverlaufes der Herzinsuffizienz sowie dem besonders hohen Risiko einer weiteren Verschlechterung nach einer Dekompensation sollten zur Ableitung des Zusatznutzens auch die Auswertungen zur Verschlechterung des Gesundheitszustands bzw. der Lebensqualität einbezogen werden.</p>	
S. 32ff	<p><b>Ergebnisse zu den Unerwünschten Ereignissen</b></p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Die Behandlung mit Vericiguat zeigt für die Gesamtraten jeglicher UE ein zu Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil. Es zeigte sich für die Gesamtraten jeglicher UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt für die Gesamtraten jeglicher UE, der milden, moderaten und schweren UE, ebenso wie für die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und der UE, die zum Tod oder zum Therapieabbruch führen.</p> <p>Zu den UE auf <i>System Organ Class (SOC)-/Preferred Term (PT)</i>-Ebene wurden aufgrund der Vielzahl an Analysen und dem damit einhergehenden hohen Risiko, falsche Ergebnisse zu erhalten, zusätzlich adjustierte p-Werte</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.</p> <p><i>Gesamtraten</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>im Nutzendossier zu Vericiguat dargestellt, bei deren Berechnung das multiple Testproblem berücksichtigt wird. Dabei zeigt sich hinsichtlich der UE nach SOC und PT bezüglich der adjustierten p-Werte bei keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied. Mit höherer Wahrscheinlichkeit als Zufallsbefund zu betrachten sind die Fälle, bei denen der nominale p-Wert &lt;0,05 ist, aber nicht die adjustierte p-Wert Schwelle für multiples Testen unterschreitet, wie bei folgender SOC bzw. PT: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und PT Anämie.</p> <p><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und PT Anämie (SOC)</i></p> <p>Zu den Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zählen bspw. die Anämie, die Thrombozytopenie oder auch Koagulopathien. Die im Dossier vorgelegten Daten zeigen, dass der am häufigsten berichtete zugehörige PT die Anämie war.</p> <p>Aus Sicht von Bayer ergibt sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE) kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Vericiguat im Vergleich zum Placebo-Arm, da die als SUE definierten Laborwerte zum Vorliegen einer Anämie selten auftreten und nicht als medikamenten-assoziiert berichtet wurden [16].</p> <p>Die Anämie ist eine häufige Komorbidität bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz [25-27]. Die Inzidenz liegt zwischen 30% bis 50% und kann</p>	<p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Hypotonie</i></p> <p>Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE Hypotonie (PT<sup>11</sup>, SUE) keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems</i></p> <p>Im Detail zeigt sich für den Endpunkt Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC<sup>12</sup>, SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm.</p>

<sup>11</sup> PT: bevorzugter Begriff

<sup>12</sup> SOC: Systemorganklasse

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>in bestimmten Patientengruppen noch darüber liegen [25, 28]. Die Pathophysiologie beinhaltet unterschiedliche Faktoren wie z. B. Defizite in der Nährstoffaufnahme, Blutverluste im Gastrointestinaltrakt, eine verminderte Eisenabsorption und eine verringerte Freisetzung des gespeicherten Eisens. Ein Eisendefizit wurde dabei als wichtigste Ursache identifiziert [25].</p> <p>In der VICTORIA-Studie war die Anämie definiert als ein Hämoglobingehalt &lt;13.0 g/dL bei Männern und &lt; 12.0 g/dL bei Frauen gemäß der WHO-Definition einer Anämie.</p> <p>Es zeigte sich zu Studienbeginn bei 1719 Patient*innen (35.7%) eine Anämie gemäß WHO-Definition, der mediane Hämoglobingehalt betrug 13.4 g/dL (25th, 75th Perzentil: 12.1, 14.7 g/dL).</p> <p>Eine Anämie als UE unabhängig vom Schweregrad wurde in der Vericiguat-Gruppe häufiger berichtet als in der Placebo-Gruppe (7,2% vs. 5,2%).</p> <p>Der Anteil an Patient*innen, für die ein SUE Anämie dokumentiert wurde, war gering (1,3% in der Vericiguat-Gruppe und 0,7% in der Placebo-Gruppe). Kein SUE, erfasst als Anämie, wurde als medikamenten-assoziiert berichtet [16].</p> <p>Eine weitere Analyse zu UE, die als Anämie in der VICTORIA-Studie berichtet wurden, ist kürzlich publiziert worden [29]. Untersucht wurde u.a. die risiko-adjustierte Beziehung zwischen Hämoglobin und dem primären Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und</p>	<p><i>Vorhofflimmern</i></p> <p>Im Detail ergibt sich für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung von Vericiguat nach Markteinführung für das Anwendungsgebiet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie VICTORIA vor. Untersucht wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter LVEF, die zudem erhöhte NT-proBNP-Werte aufwiesen und zuvor ein Dekompensationsereignis erlitten hatten. Die mediane Behandlungsdauer betrug ca. 1 Jahr.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung) und der zeitabhängige Hämoglobinverlauf in Bezug auf die klinischen Ergebnisse [29].</p> <p>Im Ergebnis dieser Analyse zeigt sich, dass 16 Wochen nach der Randomisierung bei 1643 Patient*innen (284 neu für Vericiguat und 219 für Placebo) eine Anämie gemäß WHO Definition vorlag, die häufiger unter Vericiguat als unter Placebo auftrat (<math>p &lt; 0.001</math>). Ab Woche 16 trat kein weiterer Abfall des Hämoglobins im Beobachtungszeitraum über 96 Wochen auf und das Hämoglobin/Hämatokrit Verhältnis blieb konstant. Ein niedriger Hämoglobingehalt zeigte dabei keinen Einfluss auf den positiven Behandlungseffekt von Vericiguat vs. Placebo auf den primären Endpunkt.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass zum Zeitpunkt der Randomisierung häufig eine Anämie vorlag. Obwohl mit Vericiguat das Hämoglobin bis zur Woche 16 leicht sinkt, setzt sich dieser Prozess im weiteren Studienverlauf nicht fort (Hämoglobin zu Baseline: 13.34 g/dL, Woche 16: 13.02 g/dL, Woche 32: 13.11 g/dL; Woche 48: 13.12 g/dL und Woche 96: 13.29 g/dL) und es zeigte sich kein Einfluss auf den positiven Behandlungseffekt von Vericiguat [29].</p> <p>Der Pathomechanismus für das häufigere Auftreten einer Anämie unter Vericiguat ist nicht vollständig geklärt. Die Anämie als Nebenwirkung wurde aber bereits für einen anderen Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) berichtet [30].</p>	<p>Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterscheid zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ festgestellt.</p> <p>Für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität: Myokardinfarkt, Schlaganfall und Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in zwei Operationalisierungen vor, die je nach Operationalisierung unterschiedliche Effekte zeigen. Für die Operationalisierung als Verbesserung um <math>\geq 15\%</math> ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte zeigt sich ein</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>Obwohl keines der SUE als Anämie in der Vericiguat-Gruppe als behandlungs-assoziiert eingestuft wurde, wird die Anämie als unerwünschte Reaktion in der Sektion 4.8 der Fachinformation [14] mit aufgeführt und ist damit adäquat abgebildet.</p> <p><i>Vorhofflimmern (SOC)</i></p> <p>Das IQWiG stellt die Zuordnung des positiven Effektes für den Endpunkt Vorhofflimmern (VHF) in die Kategorie UE in Frage, weil es sich möglicherweise eher um ein Symptom der Erkrankung Herzinsuffizienz handle.</p> <p>Aus Sicht von Bayer kann VHF nicht als Symptom der Herzinsuffizienz betrachtet werden, da beide kardiovaskulären Erkrankungen zwar durch ähnliche zugrundeliegende Risikofaktoren beeinflusst werden, jedoch unabhängig voneinander auftreten. So lag die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den VHF-Studien RE-LY [31], Rocket-AF [32] und Aristotle [33] zwischen 27% und 62%. VHF ist die häufigste Arrhythmie mit einer Prävalenz von 25% im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz [34].</p> <p>Gleichzeitig zeigt die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz und des VHF, dass der in der VICTORIA-Studie beobachtete Vorteil beim VHF durch Vericiguat erklärbar sein könnte.</p> <p>Es gibt verschiedene Mechanismen, durch die eine Herzinsuffizienz die Entstehung von VHF fördern kann [35] und vice versa das VHF zu einer Dekompensation der Herzinsuffizienz führen kann oder den primären</p>	<p>statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen werden für die Gesamtrate der SUE und Abbrüche wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.</p> <p>Bei den spezifischen UE ergab sich im Detail für den Endpunkt Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vericiguat gegenüber der Kontrolle, während für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Vericiguat zeigte. Beim Endpunkt Hypotonie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Vericiguat bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen und der Verbesserung der Lebensqualität (operationalisiert als Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte im KCCQ-OSS:) wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Vericiguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auslöser zur Entwicklung der Herzinsuffizienz darstellt [36]. Unbehandeltes VHF kann Ursache für eine Herzinsuffizienz sein. Bei VHF wird die Herzmuskulatur durch die erhöhte Herzfrequenz und die unökonomische Pumpfunktion auf Dauer überlastet. Daher ist es wichtig, den Herzschlag mittels Frequenz- oder Rhythmuskontrolle wieder in einen regelmäßigen oder zumindest niedrigeren Takt zu bringen, um eine Herzschwäche als Folge zu vermeiden. So kann beispielsweise ein neu aufgetretenes VHF mit schneller Ventrikelüberleitung in Folge der arrhythmischen Kontraktionsvorgänge, zu einer direkten Reduktion der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) und Beeinträchtigung der Hämodynamik führen. Auf der anderen Seite begünstigt eine Linksherzhypertrophie und vor allem diastolische Herzinsuffizienz über die Fibrose des linken Vorhofs die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF [37].</p> <p>Chronische Entzündungsprozesse, die vielen Risikofaktoren wie bspw. Diabetes, Bluthochdruck, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen zugrunde liegen [38], stellen möglicherweise einen gemeinsamen Pathomechanismus dar. So trat im Verlauf von rund 20 Jahren in der Women’s Health Study mit 34.736 Teilnehmerinnen bei 1534 Frauen VHF auf, ohne dass zunächst eine Herzinsuffizienz als Begleiterkrankung vorlag. Davon entwickelten 187 Frauen nach der Diagnose auch eine Herzinsuffizienz [39]. Die Pathogenese unterschiedlicher Erkrankungen, insbesondere der des kardiovaskulären Systems, steht im Zusammenhang mit einer ungenügenden Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) und einer</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Die Studienmedikation, Vericiguat bzw. Placebo, sollte zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz gemäß lokalen Leitlinien verabreicht werden. Anpassungen der Herzinsuffizienztherapie waren vor und während der Studie jederzeit möglich. Für die Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren waren in der Studie weder Empfehlungen noch Einschränkungen vorgegeben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen benannt. Die aktuellen Leitlinienempfehlungen wurden in der Studie vor dem Hintergrund des aktuell stattfindenden Wandels in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie jedoch nur eingeschränkt umgesetzt. Einerseits ist unklar, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Andererseits standen nicht alle von den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel (Sacubitril/Valsartan, SGLT-2-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>dadurch verschlechterten Stimulation der sGC und einer verringerten Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) [40, 41].</p> <p>Der NO-sGC-cGMP-Signalweg ist somit ein wichtiger Regulator im kardiovaskulären System und regelt den Gefäßtonus und die myokardiale Leistungsfähigkeit. Eine Unterbrechung des NO-sGC-cGMP Signalweges und die verminderte cGMP Bildung durch die endotheliale Dysfunktion können zu einer Dysregulation des Gefäßtonus, zu Gefäß- und Ventrikelsteifigkeit, Fibrose und Hypertrophie führen, was in einer Verschlechterung der Herz- und Nierenfunktion resultiert [42].</p> <p>Vericiguat als Stimulator der sGC greift in den essenziellen NO-sGC-cGMP Signalweg ein und verbessert damit das Angebot an cGMP [42, 43]. In der VICTORIA-Studie trat VHF in der Vericiguat-Gruppe statistisch signifikant seltener auf als unter Placebo (vgl. Modul 4). Es ist daher möglich, dass Vericiguat durch die Beeinflussung dieses zentralen Pathomechanismus das Auftreten von VHF bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz vermindert und damit einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen generiert.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Der verbesserten Wirksamkeit durch Vericiguat stehen keine relevanten Nachteile in den UE entgegen. Somit stellt Vericiguat eine wirksame, sichere und gut verträgliche Add-On-Therapie zur optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz dar, die gleichzeitig ein gut behandelbares und für die Substanzklasse bekanntes Nebenwirkungsprofil aufweist.</p>	<p>Inhibitoren) für sämtliche Studienteilnehmer zur Verfügung.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41ff	<p><b>Bestimmung der Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation</b></p> <p><i>Anmerkung</i></p> <p>Das IQWiG bewertet die im Nutzendossier hergeleitete Untergrenze als Unterschätzung der Größe der Zielpopulation und geht davon aus, dass auch die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet ist. Gleichzeitig weist das IQWiG auf Unterschiede der vorgelegten Herleitung im Vergleich zu dem Vorgehen in den Nutzendossiers zu Dapagliflozin und Empagliflozin hin.</p> <p>Zu folgenden Teilaspekten wird Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Einschluss von Diagnosecodes zur Bestimmung der Prävalenz</li> <li>2) Anteil der Patient*innen mit HFrEF</li> <li>3) Größe der vom IQWiG gebildeten Subpopulation unterteilt nach Alter</li> </ol> <p><i>Zu #1</i></p> <p>Die Quellen Störk et al. [44] und Holstiege et al. [45] schließen zur Bestimmung der Prävalenz der Herzinsuffizienz jeweils jeden ICD-10 Code mit einer primären Schlüsselnummer (also jede Schlüsselnummer ohne Stern und ohne Ausrufezeichen) ein. Die von Bayer durchgeführte Sekundärdatenanalyse schließt abweichend davon den ICD-10 Code I50.00 „Primäre Rechtsinsuffizienz“ aus, da dieser nur bei Entwicklung einer Globalherzinsuffizienz mit einer verminderten linksventrikulären Auswurffrac-tion assoziiert ist. Eine Rechtsherzinsuffizienz kann isoliert,</p>	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet, werden dennoch trotz der Unsicherheiten vorliegend berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>beispielsweise im Rahmen einer Lungenerkrankung mit pulmonaler Hypertonie (Cor pulmonale), bei Herzklappenfehlern (z. B. Pulmonalstenose) oder bei rechtsventrikulärer Ischämie auftreten und ist in der Labelpopulation so nicht abgebildet. Bei der Insuffizienz der linken Herzkammer fehlt dieser entweder die Kraft, genügend Blut in den Kreislauf zu pumpen (systolische Insuffizienz, reduzierte Ejektionsfraktion), oder die Fähigkeit, sich bei erhaltener Kontraktionsfähigkeit zu entspannen und vollständig zu füllen (diastolische Insuffizienz, erhaltene Ejektionsfraktion).</p> <p>Wie vom IQWiG angemerkt, lag die Obergrenze der Prävalenz im vorangegangenen Verfahren zu Dapagliflozin deutlich höher als im Nutzendossier zu Vericiguat. Das ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass bei Dapagliflozin die ICD-10-Codes I42.- (Kardiomyopathie), I43.- (Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten), I51.5 (Myokarddegeneration) und I51.7 (Kardiomegalie) eingeschlossen wurden. Aus Sicht von Bayer ist das Heranziehen solcher Diagnosen für das Anwendungsgebiet von Vericiguat nicht sachgerecht. Die o.g. Diagnosen können zwar Vorstufen einer Herzinsuffizienz sein, ihr Schweregrad ist jedoch nicht mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz vergleichbar. Eine Übertragung dieser Obergrenze auf die Anteile an Patient*innen mit einer Dekompensation, also schwer erkrankter Herzinsuffizienz-Patient*innen würde zu einer starken Überschätzung führen.</p> <p>Zu #2</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Bestimmung der Untergrenze für den Anteil der Patient*innen mit HFrEF werden im vorgelegten Nutzendossier mehrere Quellen identifiziert und diskutiert (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Um der bestehenden Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird basierend auf dem niedrigsten und dem höchsten Anteil eine Spanne von 31% bis 60,8% gebildet. Die Untergrenze basiert dabei auf einer internationalen Kohortenstudie von Vasan et al. [42]. Das IQWiG weist auf das Unterschätzungspotential dieser Quelle hin, da nur neu diagnostizierte Patient*innen in die Studie eingeschlossen wurden und sich die Auswurfraction im Verlauf der Herzinsuffizienz zunehmend verschlechtert.</p> <p>Von einer relevanten Unterschätzung durch die Übertragung des Anteils der Patient*innen mit HFrEF aus einer inzidenten Population mit Herzinsuffizienz auf eine prävalente Population wird nicht ausgegangen, da sich die Ejektionsfraction in Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz nicht zwangsläufig bei allen Patient*innen stetig verschlechtert. Entsprechend wird aktuell eine Ergänzung der Formen der Herzinsuffizienz um die sogenannte HFrecEF (<i>Heart Failure with recovered Ejection Fraction</i>) diskutiert, bei der eine vorher reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraction durch positive strukturelle Herzveränderungen (<i>reverse remodeling</i>) beispielsweise im Kontext einer leitliniengerechten Herzinsuffizienz-Therapie in der Folge wieder auf weitgehend normale Werte (z.B. &gt;50%) ansteigt oder sich partiell verbessert (LVEF 40% - 50%) [47].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Im Verfahren zu Dapagliflozin wurde für den Anteil der Patient*innen mit HFrEF lediglich der einzelne Punktschätzer von 68% berücksichtigt und die Spannweite, die sich durch gelistete Publikationen mit einem geringeren Anteil ergibt, vernachlässigt [48]. Dieses Vorgehen führt aus Sicht von Bayer zu einer Überschätzung.</p> <p><i>Zu #3</i></p> <p>Das IQWiG entnimmt der Publikation von Holstiege et al. (2018) einen Anteil von Patient*innen <math>\geq 75</math> Jahre von ca. 64% und wendet diesen Anteil auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Patient*innen mit HFrEF nach einer Dekompensation an. Die vom IQWiG herangezogene Kassendatenanalyse basiert auf der deutschen ICD-10 Kodierung, in der nicht nach der Form der Herzinsuffizienz im Sinne einer reduzierten oder erhaltenen Ejektionsfraktion unterschieden werden kann.</p> <p>Bei dem vom IQWiG herangezogenen Anteil ist von einer Überschätzung auszugehen, insbesondere da von Holstiege et al. alle Formen der Herzinsuffizienz berücksichtigt wurden. Eine Meta-Analyse mit über 40.000 Patient*innen aus 31 Studien zeigt, dass Patient*innen mit HFpEF mit einem mittleren Alter von 71 Jahren älter sind als Patient*innen mit HFrEF, welche ein mittleres Alter von 66 Jahren aufweisen [49].</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die im Modul 3 des vorgelegten Nutzendossiers zu Vericiguat angegebene Größe der Zielpopulation sollte übernommen werden.	

## Anhang

Primary Outcome, Filter:  $Y \sim \text{ENET}(X) \implies$  Subgroup:  $\text{logrank}(Y) \sim \text{MOB\_OLS}(X, A) \implies$  Cox Regression (Bootstrap)  
 Overall Population: HR(MK vs P) [95% CI] = 0.84 [0.75, 0.91]

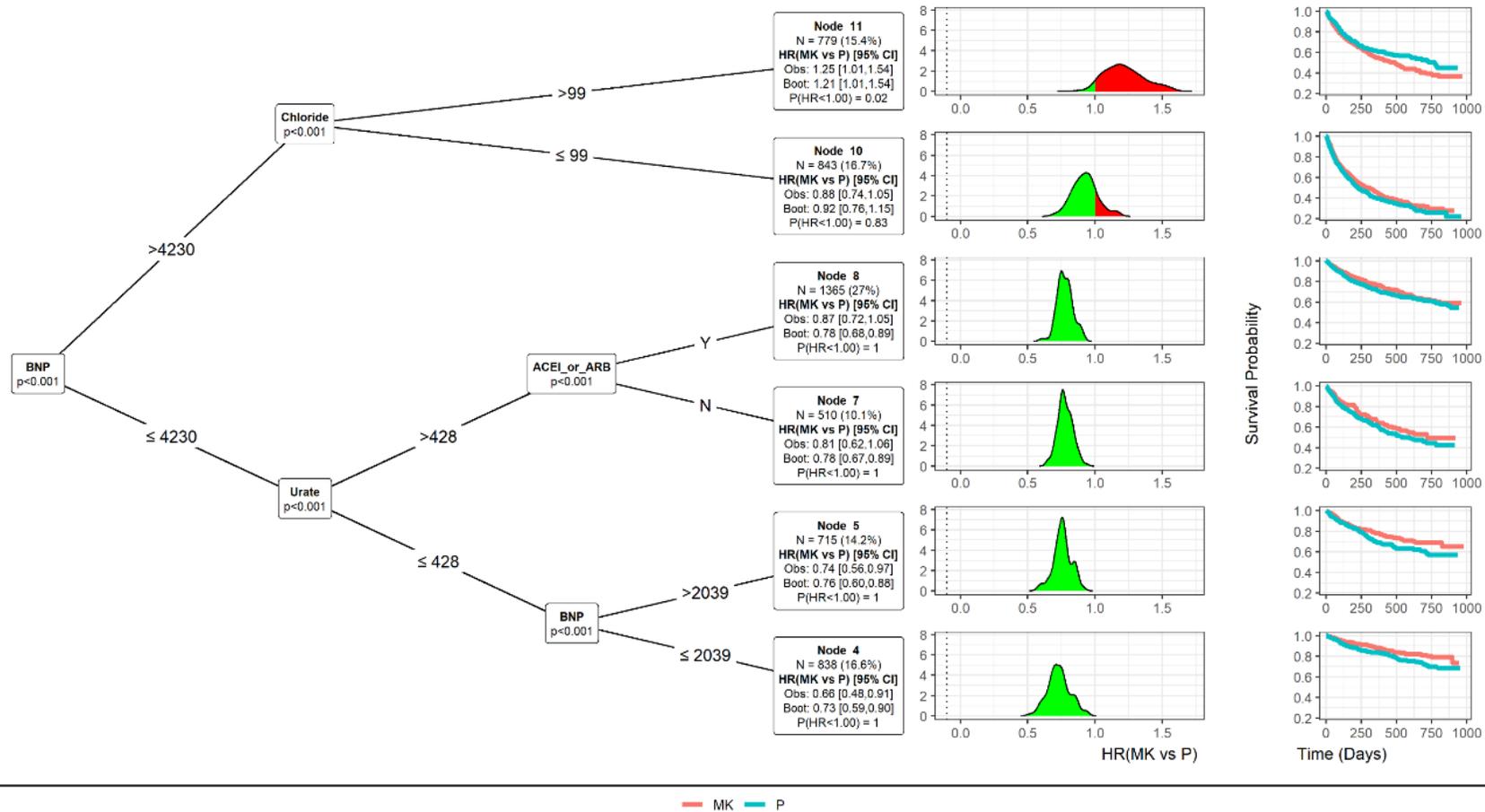


Abbildung 3: PRISM-Analyse zur Identifikation von Prädiktoren für das unterschiedliche Ansprechen auf die Behandlung

## Literaturverzeichnis

1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93.
2. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.
3. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-6.
4. Braga JR, Tu JV, Austin PC, Sutradhar R, Ross HJ, Lee DS. Recurrent events analysis for examination of hospitalizations in heart failure: insights from the Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFECT) trial. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(1):18-26.
5. Ezekowitz J, McMullan C, Westerhout C, Pina IL, Lopez-Sendon J, Anstrom KJ, et al. Effect Of Vericiguat In Victoria According To Guideline-directed Medical Therapy. HFSA Virtual Annual Scientific Meeting October 05, 2020. 2020:S65-S6.
6. Ezekowitz J, McMullan C, Westerhout C, Pina IL, Lopez-Sendon J, Anstrom KJ, et al. Effect Of Vericiguat In Victoria According To Guideline-directed Medical Therapy. HFSA Abstracts 2020. 2020:S65-S6.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Sacubitril\\_Valsartan\\_D-207\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf).
8. Eschenhagen T. Herztherapeutika Schwabe U, Ludwig WD (eds): Arzneiverordnungs-Report 2020. Springer; Berlin, Heidelberg 2020. S. 555-70.
9. Kapelios CJ, Lainscak M, Savarese G, Laroche C, Seferovic P, Ruschitzka F, et al. Sacubitril/valsartan eligibility and outcomes in the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry: bridging between European Medicines Agency/Food and Drug Administration label, the PARADIGM-HF trial, ESC guidelines, and real world. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1383-97.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-613). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-615/2021-04-06\\_Wortprotokoll\\_Dapagliflozin\\_D-613.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-615/2021-04-06_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-613.pdf).
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dapagliflozin Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz. 2021. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Dapagliflozin/Dapagliflozin-IE1.pdf>
12. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 3. Auflage, 2019. Version 3 (Aktualisierung des Amendments zu SGLT2-Inhibitoren), letzte Änderung September 2021. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
13. BAYER. Zusätzliche Analysen: Verordnungen von SGLT2-Inhibitoren in der VICTORIA-Studie. 2021.

14. Bayer AG. Fachinformation VERQUVO®. 2021.
15. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 202 updated Joint CHMP and PRAC response assessment report Verquvo (Vericiguat). Procedure No. EMEA/H/C/005319. 12 May 2021.
16. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Verquvo. 2021.
17. Balion C, Don-Wauchope A, Hill S, Santaguida P, Agency for Healthcare Research and Quality. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. 2013.
18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.
19. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-55.
20. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*. 2005;150(4):707-15.
21. Hejjaji V, Tang Y, Coles T, Jones PG, Reeve BB, Mentz RJ, et al. Psychometric Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Men and Women With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2021;14(9):e008284.
22. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6a):11g-7g.
23. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e007132.
24. Butler J, Anstrom K, J.,, Armstrong PW. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials. *Circulation*. 2020;142(8):717-9.
25. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2007-11.
26. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-5.
27. Adams KF, Jr., Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, Piña IL, et al. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Am Heart J*. 2009;157(5):926-32.
28. Tanaka S, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic value of the coexistence of anaemia and frailty in older patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):625-33.
29. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, Melenovský V, Escobedo J, Butler J, et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation*. 2021;144(18):1489-99.
30. BAYER AG. Fachinformation Adempas® 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten. 2021.

31. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Mazzotta G, Lip GYH, Brueckmann M, et al. Dabigatran vs. warfarin in relation to the presence of left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation- the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapY (RE-LY) study. *Europace*. 2018;20(2):253-62.
32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92.
34. Lardizabal JA, Deedwania PC. Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Medical Clinics of North America*. 2012;96(5):987-1000.
35. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail*. 2019;7(6):447-56.
36. Samet P, Bernstein WH, Nathan DA, Lopez A. ATRIAL CONTRIBUTION TO CARDIAC OUTPUT IN COMPLETE HEART BLOCK. *Am J Cardiol*. 1965;16:1-10.
37. Hofmann R. Forum Rhythmologie - Supplementum B, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. *Journal of Cardiology*. 2010;17 8-10.
38. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230-43.
39. Chatterjee NA, Chae CU, Kim E, Moorthy MV, Conen D, Sandhu RK, et al. Modifiable Risk Factors for Incident Heart Failure in Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):552-60.
40. Cerra MC, Pellegrino D. Cardiovascular cGMP-generating systems in physiological and pathological conditions. *Curr Med Chem*. 2007;14(5):585-99.
41. Packer CS. Soluble guanylate cyclase (sGC) down-regulation by abnormal extracellular matrix proteins as a novel mechanism in vascular dysfunction: Implications in metabolic syndrome. *Cardiovascular Research*. 2006;69(2):302-3.
42. Breitenstein S. *Heart Failure*. Cham: Springer,; 2017. 581 S.
43. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, Wunder F, Lang D, Kern A, et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem*. 2017;60(12):5146-61.
44. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(11):913-22.
45. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht. 2018.
46. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, 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.
47. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719-34.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-

Bewertung nach § 35b SGB V - Stellungnahme zu Dapagliflozin/Forxiga® durch die Bayer Vital GmbH. 2021.

49. MAGGIC. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J. 2012;33(14):1750-7.

## 5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	28.12.2021
Stellungnahme zu	Vericiguat – Verquvo® 2021-09-15-D-724
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.12.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Vericiguat im folgendem Anwendungsgebiet:</p> <p>Verquvo wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden (European Medicines Agency, 2021c; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Alter &lt; 75 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p>Alter ≥ 75 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021) .</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ejektionsfraktion erhalten. Empagliflozin ist ebenfalls zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (European Medicines Agency, 2021a). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>Darüber hinaus ist BI Zulassungsinhaber des Arzneimittels Telmisartan (Micardis®), das für die Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen sowie zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, beispielsweise bei atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung, eingesetzt wird (European Medicines Agency, 2021b). Als Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT1)-Antagonist stellt Telmisartan einen Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dar, da die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet als „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“ festgelegt wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021)</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Vericiguat.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Einbindung von externen Sachverständigen liegt im Ermessen des IQWiG.</p>
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Vericiguat nach §35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- [1]. European Medicines Agency. (2021a). Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved December 10, 2021, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf)
- [2]. European Medicines Agency. (2021b). Micardis - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved December 10, 2021, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/micardis-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/micardis-epar-product-information_de.pdf)
- [3]. European Medicines Agency. (2021c). Verquvo - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information_de.pdf)
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1255 Vericiguat (Herzinsuffizienz). Retrieved from [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5092/2021-09-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Vericiguat\\_D-724.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5092/2021-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Vericiguat_D-724.pdf)

**5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e.V. (DGPR)**

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	<b>Vericiguat (VERQUVO®)</b>
Stellungnahme von	<a href="#">Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)</a> <a href="#">Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)</a> <a href="#">Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e.V. (DGPR)</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Einleitung</b></p> <p>Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Diagnose stationär behandelter Patienten in Deutschland. Die Zahl der stationär aufgenommenen Patienten steigt in Deutschland ständig, was auf eine Zunahme des Alters mit einer steigenden Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch kardialen und nicht-kardialen Komorbiditäten assoziiert ist (1-3). Die chronische Herzinsuffizienz ist durch eine hohe Sterblichkeit und eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet. Daher besteht ein dringender Bedarf für weitere Therapie-Prinzipien, welche die hohe Morbidität und die Sterblichkeit zusätzlich zu etablierten Therapien weiter senken.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die Standardmedikation der symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, LVEF <math>\leq</math> 40%) besteht aus vier Substanzklassen entsprechend der aktuellen, 2021 publizierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (4). Dies umfasst Hemmstoffe des Renin-Angiotensin- sowie des Aldosteron-Systems (Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern, AT1-Antagonisten, AT1-Antagonist Valsartan mit Zusatz eines Neprilysin-Inhibitors [Sacubitril/Valsartan], sowie die Mineralokortikoidantagonisten Spironolacton und Eplerenon), Betablocker und als neue Substanzen die „Sodium glucose transport inhibitors“ (SGLT2-Inhibitoren) wie Empagliflozin und Dapagliflozin. Für alle diese Substanzklassen konnte eine Reduktion der Mortalität sowie der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz bei Patienten mit</p>	<p>In den Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Adrenozeptor-Antagonisten für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen. AT1-Rezeptorenblocker (ARB) werden entsprechend der Zulassung bei ACE-Hemmer Intoleranz empfohlen. Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) werden bei Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II-IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten symptomatisch bleiben, empfohlen. Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion der NYHA-Klassen II, III und IV - additiv zur Standardtherapie - nur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chronischer HFrEF gezeigt werden. In den großen Studien dieser genannten Substanzen (Übersicht in (4)) wurden ausschließlich stabile Patienten eingeschlossen, die zumeist seit 4 Wochen eine stabile Standardtherapie der Herzinsuffizienz (nach den zum Studienzeitpunkt gültigen Empfehlungen) aufwiesen.</p>	<p>empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>13</sup> sollte bei fortbestehender Symptomatik unter einer Basistherapie eine Therapieintensivierung erfolgen. Dementsprechend wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und einem MRA symptomatisch sind, im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor oder mit Sacubitril/Valsartan empfohlen. Hierbei soll die Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor unabhängig vom Diabetes-Status erfolgen; die Umstellung auf Sacubitril/Valsartan geschieht im Austausch mit dem ACE-Hemmer/ARB.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden Sacubitril/Valsartan und die SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet. Für die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen (Erwachsene ohne Diabetes mellitus) bzw. für einen geringen (Erwachsene mit Diabetes mellitus) Zusatznutzen festgestellt. Hinsichtlich der SGLT-2-Inhibitoren wurde für Dapagliflozin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Empagliflozin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Vor dem Hintergrund des stattfindenden Wandels in der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz und unter</p>

<sup>13</sup> <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen sind Sacubitril/Valsartan, Dapagliflozin und Empagliflozin, sofern eine weitere Intensivierung der medikamentösen Therapie angezeigt ist, als Standard in der Herzinsuffizienztherapie anzusehen.</p> <p>Digitalisglykoside werden aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie nur als zusätzliches Reservemittel empfohlen, sofern Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion und Sinusrhythmus trotz optimaler Therapie symptomatisch bleiben. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu, da es nur bei Beta-Adrenozeptor-Antagonisten-Intoleranz oder nur additiv bei Patienten mit Herzfrequenz <math>\geq 75/\text{min}</math> empfohlen wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird für Vericiguat zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Da die Gabe von Vericiguat zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt, 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</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankung sollte dabei im Dossier anhand der Patientencharakteristika (beispielsweise HbA1c-Wert, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) nachvollziehbar dokumentiert werden. Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel sind zu beachten; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p>
<p>Mit Vericiguat steht nun eine völlig neue Substanzklasse zur Verfügung, die pathophysiologisch einen anderen Wirkungsmechanismus aufweist. Vericiguat wirkt dual, indem es einerseits selektiv die lösliche Guanylatzyklase (sGC) direkt stimuliert und so die Bildung des „second messengers“ cGMP fördert. Andererseits sensibilisiert Vericiguat das sGC-Enzym direkt für endogenes Stickstoffmonoxid (NO). So wird der bei Herzinsuffizienz pathophysiologisch bedeutsame Mangel an NO und cGMP direkt adressiert, und führt im kardiovaskulären System zu einer verbesserten myokardialen und vaskulären Funktion. Dies ist gekennzeichnet durch reduziertes kardiales Remodelling, eine geringere Fibrose sowie weniger Inflammation (5, 6). In der Phase 2b Dosisfindungsstudie zeigte sich bei HFrEF-Patienten mit kurz zurückliegender Herzinsuffizienz-Verschlechterung durch Vericiguat eine signifikante Reduktion des Biomarkers NT-proBNP (7).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In die folgende, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie VICTORIA (8) wurden Patienten mit Dekompensationsereignis innerhalb der letzten 6 Monate eingeschlossen. Bei 18% der eingeschlossenen Patienten war</p>	<p><u>Unsicherheit der Studienpopulation</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das Dekompensationsereignis kürzer als 3 Monate zurückliegend, bei 11% der Patienten erfolgte der Einschluss noch im Rahmen des für die Studie qualifizierenden stationären Krankenhausaufenthalts. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass eine sich verschlechternde chronische Herzinsuffizienz mit einem Dekompensationsereignis sowohl bei stationärer als auch bei ambulanter Behandlung ein statistisch signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben aufweist im Vergleich zu einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz-Population oder auch im Vergleich mit de-novo Herzinsuffizienz-Patienten (9-11). Für diese besonders vulnerable Patientenpopulation gab es bisher keine durch Studien abgesicherte Behandlung, da dieses Patientenkollektiv in den klassischen Studien zur Herzinsuffizienz überwiegend ausgeschlossen war. Mit Vericiguat wurde nun erstmals dieses Patientenkollektiv in der VICTORIA Studie selektiv adressiert. Es zeigte sich unabhängig von der bereits initiierten Herzinsuffizienz-spezifischen Begleitmedikation eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts (Hazard Ratio (HR) 0,90, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,82-0,98) aus kardiovaskulärem Tod und erster Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.</p>	<p>Gemäß Zulassung ist Vericiguat zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, angezeigt. Eine i. v.-Therapie bei den Studienteilnehmern mit Hospitalisierung aufgrund eines Dekompensationsereignisses war zwar kein explizites Einschlusskriterium, es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der Regel eine i. v.-Behandlung erfolgt. Allerdings wurde die Anforderung, dass nach dem Dekompensationsereignis die Patientinnen und Patienten stabilisiert sind, lediglich dadurch adressiert, dass die i.v. - Therapie länger als 24 Stunden zurückliegen musste. Es ist unklar, ob eine Zeitspanne von 24 Stunden in allen Fällen ausreichend war, um eine Stabilisierung der Patienten zu gewährleisten. Demzufolge ist unsicher, ob alle untersuchten Erwachsene in der Studie ausnahmslos klinisch stabil waren.</p>
<p><b>2. Stand des Wissens</b></p> <p>Vericiguat ist zugelassenen für erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vericiguat (D-724) (Verquvo) gemäß Fachinformation</b></p> <p>Verquvo wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3. Dossier und Bewertung von Vericiguat</b></p> <p><b>3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Behandlungsoptionen für Herzinsuffizienz haben sich in den letzten 20 Jahren deutlich erweitert, beziehen sich aber ausschließlich auf die Therapie der Herzinsuffizienz an sich, die nach ESC-Leitlinien nun aus den vier Grundelementen der Therapie (ACE-Hemmer/ARNI, Beta-Blocker, MRA und SGLT2-Inhibitor) bestehen soll. Vericiguat dagegen ist indiziert bei Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Für diese Patienten gibt es neben den genannten vier Grundelementen der Therapie keine Therapie zur Vermeidung insbesondere kurzfristig auftretender erneuter Dekompensationsereignisse. Digitalispräparate gelten bei Patienten ohne tachykardes Vorhofflimmern als Ultima ratio, da sie selbst als arrhythmogen gelten und der Plasmaspiegel überwacht werden muss. Mögliche und erwünschte Dosiserhöhungen der</p>	<p>In den Leitlinien werden sowohl ACE-Hemmer als auch Beta-Adrenozeptor-Antagonisten für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz aller NYHA-Klassen empfohlen. AT1-Rezeptorenblocker (ARB) werden entsprechend der Zulassung bei ACE-Hemmer Intoleranz empfohlen. Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) werden bei Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II-IV, die trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten symptomatisch bleiben, empfohlen. Gemäß Leitlinien wird der Einsatz von Diuretika bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion der NYHA-Klassen II, III und IV - additiv zur Standardtherapie - nur empfohlen, sofern auch Anzeichen einer Flüssigkeitsretention vorliegen.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>14</sup> sollte bei fortbestehender Symptomatik unter einer Basistherapie eine Therapieintensivierung erfolgen. Dementsprechend wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter</p>

<sup>14</sup> <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-6#section-1>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Substanzen, die die Grundelemente der Therapie bilden, stellen den klinisch tätigen Arzt aufgrund bestehender Komorbiditäten (Hypotonie, Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus,) vor Herausforderungen, da sie zwar eingenommen werden, es trotzdem zu Dekompensationsereignissen kommt und Dosissteigerungen oftmals nicht vertragen werden. Am ehesten als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist mithin die optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz, soweit dies toleriert wird, sowie zusätzlich die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen, koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome.</p>	<p>Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und einem MRA symptomatisch sind, im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor oder mit Sacubitril/Valsartan empfohlen. Hierbei soll die Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor unabhängig vom Diabetes-Status erfolgen; die Umstellung auf Sacubitril/Valsartan geschieht im Austausch mit dem ACE-Hemmer/ARB.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden Sacubitril/Valsartan und die SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet. Für die Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen (Erwachsene ohne Diabetes mellitus) bzw. für einen geringen (Erwachsene mit Diabetes mellitus) Zusatznutzen festgestellt. Hinsichtlich der SGLT-2-Inhibitoren wurde für Dapagliflozin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Empagliflozin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Vor dem Hintergrund des stattfindenden Wandels in der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz und unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen sind Sacubitril/Valsartan, Dapagliflozin und Empagliflozin, sofern</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eine weitere Intensivierung der medikamentösen Therapie angezeigt ist, als Standard in der Herzinsuffizienztherapie anzusehen.</p> <p>Digitalisglykoside werden aufgrund des eingeschränkten Sicherheitsprofils vorwiegend in der Zweitlinie nur als zusätzliches Reservemittel empfohlen, sofern Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion und Sinusrhythmus trotz optimaler Therapie symptomatisch bleiben. Diese Wirkstoffklasse kommt daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Gleiches trifft auf Ivabradin zu, da es nur bei Beta-Adrenozeptor-Antagonisten-Intoleranz oder nur additiv bei Patienten mit Herzfrequenz <math>\geq 75</math>/min empfohlen wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird für Vericiguat zur Behandlung von Erwachsenen mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der VICTORIA Studie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, welche der Standardtherapie der Herzinsuffizienztherapie entspricht, analog zu anderen Studien gut implementiert. Im deutschen Versorgungsspektrum zwischen 2009 bis 2013 weisen nur 56% (NYHA II) bis 67% (NYHA III) der Patienten eine Evidenzbasierte Herzinsuffizienzmedikation auf (12). Daher ist die leitlinientreue Behandlungsintensität in der VICTORIA Studie wesentlich intensiver durchgeführt als in Deutschland üblich.</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Gesamtschau lässt sich nicht eindeutig beurteilen, ob im Rahmen der in der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern eine weitere Anpassung angezeigt war, tatsächlich ausgeschöpft wurden. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass nicht alle in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen, z.B. Sacubitril/Valsartan oder SGLT-2-Inhibitoren, für sämtliche Patienten in der Studie zur Verfügung standen, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschränkt umgesetzt. Trotz dieser verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie VICTORIA für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
	<p>Für die Routine-Versorgung mit neuen Substanzen (ARNI und SGLT-2-Inhibitoren) lag Rekrutierungszeitraum kurz nach der Zulassung von Sacubitril-Valsartan (ARNI), jedoch vor der Etablierung der SGLT-2-Hemmer als Standardtherapie bei Herzinsuffizienz. Somit waren ARNI nur bei einem kleinen Teil der Patienten bereits zu Studienbeginn etabliert, dieser Anteil verdoppelte sich jedoch im</p>	<p>Ca. 60 % der Studienteilnehmer im Vergleichsarm erfuhren während der Studie keine Therapieanpassung. In Anbetracht der Tatsache, dass aufgrund der Einschlusskriterien ein höheres Risiko für die Zielpopulation besteht, weitere Dekompensationsereignisse zu erleiden, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Therapieanpassungen im Kontrollarm sicher von einer bereits zu Studienbeginn und im</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlauf der Nachverfolgung, was belegt, dass unter Studienbedingungen kontinuierlich die Therapie intensiviert wurde.</p>	<p>weiteren Studienverlauf optimalen Therapie ausgegangen werden kann bzw. ob keine weiteren Therapieoptimierungen mehr möglich waren.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>2</sup> wird bei fortbestehender Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und einem MRA, eine Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder mit den kürzlich zugelassenen SGLT-2-Inhibitoren empfohlen.</p> <p>In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 16 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren; dieser Anteil stieg auf 20 % im Interventions- und 21 % im Vergleichsarm zwischen Woche 17 bis 32 an und bis zum späten Behandlungsverlauf zwischen Woche 113 bis 128 änderten sich die Anteile nur noch geringfügig auf 19 % respektive 22 %. Einerseits wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht. Andererseits geht aus dem Dossier hervor, dass eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan für einen Anteil von 19 % in der Studie nicht zur Verfügung stand.</p> <p>Hinsichtlich der Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht für die Behandlung der</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>chronischen Herzinsuffizienz, sondern nur zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen waren, erhielten in der Studie VICTORIA 0,9 % Dapagliflozin und 3,5 % Empagliflozin, jeweils nur im Rahmen der Diabetestherapie.</p> <p>Insgesamt wird festgestellt, dass vor dem Hintergrund des derzeit stattfindenden Wandels in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz die jetzige Versorgungsrealität und klinische Praxis in Deutschland den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht vollständig entsprechen.</p>
	<p><b>3.2. Studien</b></p> <p>Die VICTORIA Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, multi-zentrische Phase-III-Studie, die erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), die einen herzinsuffizienzbedingten Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten (zur Vermeidung eines Krankenhausaufenthaltes) und eine Ejektionsfraktion von &lt;45% aufwiesen. Die Population entspricht der in den aktuellen Leitlinien zur Herzinsuffizienz benannten Population mit „Worsening Heart Failure“, einer Hochrisikopopulation. Die Studienpopulation nach</p>	<p>Begründung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat legt der pharmazeutische Unternehmer die placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie VICTORIA vor, in der Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) <math>\leq 45\%</math> untersucht wurden. Zusätzlich mussten die Teilnehmer für eine Aufnahme in die Studie erhöhte NT-proBNP<sup>15</sup>-Werte aufweisen und ein Dekompensationsereignis erlitten haben. Einschlusskriterien waren ein Dekompensationsereignis als Hospitalisierung aufgrund von</p>

<sup>15</sup> NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Randomisierung: Vericiguat (n=2.526) und Placebo (n=2.524). Die Studiendauer war ereignisbasiert angelegt und damit variabel.	<p>Herzinsuffizienz innerhalb von sechs Monaten und / oder eine Behandlung der Herzinsuffizienz mit i. v.-Diuretika (ohne Hospitalisierung) innerhalb der letzten drei Monate vor Therapiebeginn.</p> <p>Laut Studienprotokoll sollte eine adäquate medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz nach lokal relevanten Leitlinien, im Ermessen der Prüferin oder des Prüfers und der patientenindividuellen Verträglichkeit erfolgen. Die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie in der Studie bestand aus Kombinationen der Wirkstoffklassen ACE-Hemmer, ARB<sup>16</sup>, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, orale Diuretika, MRA<sup>17</sup> und dem ARNI<sup>18</sup> Sacubitril/Valsartan. Bei Bedarf sollte auch die Versorgung mit implantierbaren Kardioverttern bzw. Defibrillatoren (ICD) und biventrikulären Herzschrittmachern sichergestellt sein.</p>

<sup>16</sup> ARB: AT1-Rezeptorblocker

<sup>17</sup> Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist

<sup>18</sup> ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Endpunkte</b>            Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingtem Tod und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung. Sekundäre und explorative Endpunkte waren kardiovaskulär-bedingter Tod, Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung. Zudem wurde ein kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung und Herzinsuffizienz-bedingter Visite, das Auftreten einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite, die Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierungen (erste und wiederkehrende), die Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, der kombinierte Endpunkte aus kardiovaskulär-bedingtem Tod, Myokardinfarkt-bedingter Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingter Hospitalisierung sowie die Myokardinfarkt-bedingten Hospitalisierungen analysiert. Weiterhin wurden die Schlaganfall-bedingten Hospitalisierungen, die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen, sowie die unerwünschten Wirkungen allgemein, sowie die Änderungen der Lebensqualität (European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D) VAS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)).</p>	<p>Insgesamt wurden 5050 Studienteilnehmer eingeschlossen (davon 4316 in der relevanten Zielpopulation mit reduzierter Ejektionsfraktion und LVEF &lt; 40 %) und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Vericiguat versus Placebo randomisiert (2158 Studienteilnehmer pro Studienarm in der relevanten Zielpopulation). Es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Die Studie wurde ereignisgesteuert durchgeführt, dabei betrug die mediane Behandlungsdauer ca. 1 Jahr.</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3.2.1. Mortalität</b></p> <p>Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ist primärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kardiovaskulär-bedingten Todes oder der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. Es zeigte sich eine signifikante (<math>p= 0,008</math>) relative Risikoreduktion (Population LVEF &lt;40%) auf 0,88 (95%-KI 0,80 - 0,97) von Vericiguat gegenüber Placebo.</p> <p>Das Gesamtmortalität war ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Es zeigte sich keine signifikante Risikoreduktion (Population LVEF &lt;40%) auf 0,94 (95%-KI 0,83 - 1,07) von Vericiguat gegenüber Placebo.</p> <p>Die kardiovaskuläre Mortalität war ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod. Es zeigte sich ebenfalls keine signifikante Risikoreduktion (Population LVEF &lt;40%) auf 0,92 (95%-KI 0,80 - 1,06) von Vericiguat gegenüber Placebo.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität und ergänzend dargestellt kardiovaskulärer Tod</i> Weder für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ noch für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskulärer Tod“ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3.2.2. Morbidität</b></p> <p>Die Behandlung mit Vericiguat (Population LVEF&lt;40%) resultierte in einer Verringerung des Risikos einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (Morbidität) um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,029).</p> <p>Der kombinierte Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingter Visite war ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite. Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; p=0,022).</p> <p>Die Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) ist ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende). Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos der Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) um 14% im</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ war in der Studie VICTORIA nicht geplant, es liegen keine genaueren Angaben zur Operationalisierung vor. Aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zeigt sich für die „Gesamthospitalisierung“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wird im vorliegenden Fall ergänzend dargestellt. Es zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm. Zudem wird eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters festgestellt: für Erwachsene jünger als 75 Jahre traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz im Vericiguat-Arm im Vergleich zur Kontrolle auf, und bei Erwachsenen im Alter von 75 Jahren oder älter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Myokardinfarkt und Schlaganfall</i></p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,001).	Bei den Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.  <i>Gesundheitszustand</i>  Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um $\geq 15$ Punkte zu Woche 32 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
	<p><b>3.2.3. Renale Morbidität</b></p> <p>Die Behandlung mit Vericiguat (Population LVEF&lt;40%) resultierte nicht in einer Verschlechterung renaler Endpunkte (GFR, Kreatinin), oder in gehäuftem Auftreten von Elektrolytstörungen gegenüber Placebo.</p>	Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich keine Angaben zu renalen Endpunkten.

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3.2.4. Gesundheitszustand, Lebensqualität</b></p> <p>Der European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D), genutzt als ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie (Population LVEF&lt;40%), ist ein generisches Erhebungsinstrument zum selbstberichteten Gesundheitszustand eines Patienten. Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes der EQ-5D VAS um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die ergänzende Analyse der Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo. Für alle anderen Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung der EQ-5D VAS zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte zu Woche 32 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), ein weiterer explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie, ist ein 23-teiliger Fragebogen zur Selbstbeurteilung des Patienten, inwiefern sich seine Herzinsuffizienz oder deren Behandlung auf verschiedene Domänen auswirkt. Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – SLS um mindestens 5 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die ergänzende Analyse der Verschlechterung des KCCQ – SLS um mindestens 15 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo. Für alle anderen Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung des KCCQ – SLS zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</i></p> <p>Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Fragebogen KCCQ eingesetzt.</p> <p>Der KCCQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Kardiomyopathie, der durch die betroffenen Patienten selbst ausgefüllt wird. Es werden 6 Domänen abgefragt: Körperliche Einschränkungen, Symptome (Symptommhäufigkeit und -schwere), Symptomstabilität, Soziale Beeinträchtigung, Selbstwirksamkeit und Lebensqualität. Zur Auswertung werden die Items der jeweiligen Domänen aufsummiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte entsprechen dabei einem besseren Zustand. Für die frühe Nutzenbewertung wird der klinische Summenscore KCCQ-OSS (Overall Summary Score) herangezogen.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.1, veröffentlicht am 24.01.2022) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS operationalisiert als Verbesserung um <math>\geq 15</math> % ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen von Responderanalysen unter Verwendung des Kriteriums Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 32 vor. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Fall berücksichtigt.</p>
	<p><b>3.2.5. Unerwünschte Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Analyse der UE basierte auf der ASaT-Population der Zielpopulation. Die ASaT-Population umfasste alle randomisierten Patienten der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <math>&lt;40\%</math> zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für UE, SUE, milden UE, moderaten UE, schweren UE, zum Tod führenden UE, sowie mit Therapieabbrüchen assoziierten UE.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.</p> <p><i>Gesamtraten</i></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt SUE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p><b>3.3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</b></p> <p>17 % der Studienpatienten in der VICTORIA-Studie wurden in Westeuropa eingeschlossen. Die Begleittherapien und die Versorgung der Patienten in Deutschland entspricht dem in Deutschland üblichen Vorgehen und ist nicht unterschiedlich zur Gesamtpopulation. Die Daten der Studie sind deshalb gut auf Deutschland übertragbar.</p>	<p>Gemäß Leitlinienempfehlungen<sup>2</sup> wird bei fortbestehender Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und einem MRA, eine Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder mit den kürzlich zugelassenen SGLT-2-Inhibitoren empfohlen.</p> <p>In Bezug auf die Anwendung von Sacubitril/Valsartan wird festgestellt, dass 16 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt waren; dieser Anteil stieg auf 20 % im Interventions- und 21 % im Vergleichsarm zwischen Woche 17 bis 32 an und bis zum späten Behandlungsverlauf zwischen Woche 113 bis 128 änderten sich die Anteile nur noch geringfügig auf 19 % respektive 22 %. Einerseits wird davon ausgegangen, dass die Eskalation mit Sacubitril/Valsartan in der Studie weitgehend der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht. Andererseits geht</p>

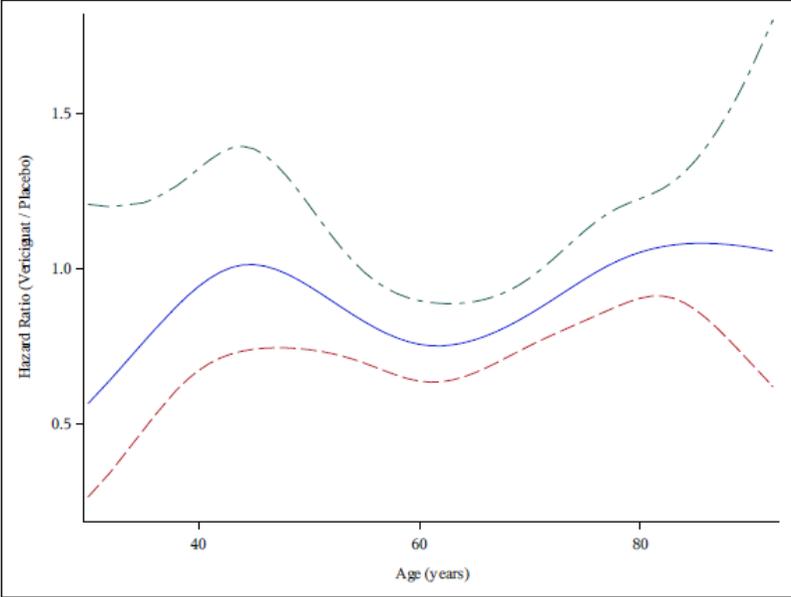
Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>aus dem Dossier hervor, dass eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan für einen Anteil von 19 % in der Studie nicht zur Verfügung stand.</p> <p>Hinsichtlich der Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, sondern nur zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen waren, erhielten in der Studie VICTORIA 0,9 % Dapagliflozin und 3,5 % Empagliflozin, jeweils nur im Rahmen der Diabetestherapie.</p> <p>Insgesamt wird festgestellt, dass vor dem Hintergrund des derzeit stattfindenden Wandels in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz die jetzige Versorgungsrealität und klinische Praxis in Deutschland den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht vollständig entsprechen.</p>
	<p><b>3.4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Das IQWiG sieht bei Patienten unter 75 Jahre einen Zusatznutzen, kann diesen aber nicht quantifizieren. Für Patienten, die 75 Jahre und älter sind, sieht das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen.</p> <p>Die Definition einer Subgruppe (in diesem Fall Patienten <math>\geq</math> 75 Jahre), die nicht von der Therapie profitieren, ist nicht ohne Probleme und erscheint mitunter willkürlich. Unseres Erachtens</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vericiguat wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wäre es sinnvoller, Alter als kontinuierliche Variable zu betrachten (siehe Abbildung 1). Hieraus lässt sich unserer Ansicht nach kein spezifischer Altersgrenzwert (sowohl zu hohem als auch zu niedrigem Alter) definieren.	
	<p>Ähnliches ergibt sich, wenn man sich die Punktschätzer für unterschiedliche Altersbereiche aus der Originalpublikation analysiert. Die in der Gesamtpopulation der VICTORIA-Studie ermittelte hazard ratio von 0,9 ist jeweils im 95%-Konfidenzintervall jedes Punktschätzers unterschiedlicher Altersbereiche enthalten (beispielsweise 0,81 (95%-Konfidenzintervall 0,70-0,95) für Studienteilnehmer unter 65 Jahre und 1,04 (95%-Konfidenzintervall 0,88-1,21) für Studienteilnehmer <math>\geq</math> 75 Jahre).</p> <p>Zusammenfassend ist es unseres Erachtens nicht zulässig, post-hoc eine Subgruppe herauszusuchen und dann unterschiedliche Grade des Zusatznutzens zu postulieren, wenn insbesondere keine biologische / klinische Plausibilität gegeben ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Vericiguat nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p data-bbox="309 549 1120 587"><b>Figure 7. Treatment Hazard Ratio (Vericiguat / Placebo) by Age (years): Time to the First Event of Heart Failure Hospitalization or Cardiovascular Death</b></p>  <p data-bbox="286 1232 1176 1340"><i>Abbildung 4: Hazard Ratio (Vericiguat versus Placebo) auf den primären kombinierten Endpunkt: Zeit bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung oder kardiovaskulärer Tod in Abhängigkeit vom Alter. Die durchgezogene Linie zeigt den Punktschätzer, die gestrichelten Linien markieren das 95%-Konfidenzintervall für den Punktschätzer. (13)</i></p> <p data-bbox="286 1366 788 1398"><b>3.5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p>	

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf einer großen Studie, entsprechend kann nur ein Hinweis zum Ausmaß des Zusatznutzens gesehen werden. Diese Studie (VICTO-RIA) hat gezeigt, dass der primäre Endpunkt Tod aus kardiovaskulärer Ursache oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant gesenkt wurde. Wir sehen darin eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Entsprechend gibt es für Vericiguat einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen in der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und kürzlich stattgehabtem Dekompensationsereignis.</p>	
	<p><b>3.5.1. Hospitalisierungen</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der VICTORIA-Studie setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Für die Endpunktkomponente Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ergibt sich eine Hazard Ratio von 0,88 (95%-Konfidenzintervall 0,79-0,99) mit einer absoluten Risikoreduktion von 3,9 Prozentpunkten.</p>	<p><i>Gesamthospitalisierung</i></p> <p>Der Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ war in der Studie VICTORIA nicht geplant, es liegen keine genaueren Angaben zur Operationalisierung vor. Aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zeigt sich für die „Gesamthospitalisierung“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Der Endpunkt „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“ wird im vorliegenden Fall ergänzend dargestellt. Es zeigt sich dabei ein</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm. Zudem wird eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters festgestellt: für Erwachsene jünger als 75 Jahre traten statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz im Vericiguat-Arm im Vergleich zur Kontrolle auf, und bei Erwachsenen im Alter von 75 Jahren oder älter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
	<p><b>3.5.2. Verbesserung des klinischen Schweregrades</b></p> <p>Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz sind Zeichen für das Fortschreiten der Erkrankung, eine Reduktion der Hospitalisierung kann deshalb mit einem hemmenden Einfluss auf den Progress der Herzinsuffizienz gleichgesetzt werden und stellt den wesentlichen Faktor für die Verbesserung des klinischen Schweregrades da. Die Lebensqualität als vom Patienten berichteter Endpunkt konnte durch Vericiguat positiv beeinflusst werden. So zeigten 57,6 % der Patienten unter Vericiguat, aber nur 53,1 % der Patienten unter Placebo eine Verbesserung von mindestens 5 Punkten im overall summary score des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires, (KCCQ) einem Standardfragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die</p>	<p>Für die Kategorie Mortalität, beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ und für den ergänzend dargestellten Endpunkt „kardiovaskuläre Mortalität“, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Vericiguat gegenüber dem Vergleichsarm beim Endpunkt „Gesamthospitalisierung“ festgestellt.</p> <p>Für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität: Myokardinfarkt, Schlaganfall und Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS in zwei</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verbesserung um mindestens 5 Punkte wird in der gängigen Herzinsuffizienzliteratur als klinisch relevant angesehen (14).	Operationalisierungen vor, die je nach Operationalisierung unterschiedliche Effekte zeigen. Für die Operationalisierung als Verbesserung um $\geq 15\%$ ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Verbesserung um $\geq 5$ Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat.  In der Kategorie Nebenwirkungen werden für die Gesamtrate der SUE und Abbrüche wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.
	<p><b>4. Zusammenfassung</b></p> <p>Für Patienten mit Herzinsuffizienz allgemein, jedoch insbesondere für die Hochrisiko-Population der Patienten mit sich verschlechternder Herzinsuffizienz besteht dringender Handlungsbedarf, da diese Patienten neben einer hohen Mortalität und hohen Morbidität auch eine starke Einschränkung der Lebensqualität aufweisen.</p> <p>Die Daten der confirmatorischen VICTORIA Studie liefern den Beleg für die Wirksamkeit der Therapie mit Vericiguat zusätzlich zur Leitlinien-relevanten Begleittherapie im Sinne eines geringen Zusatznutzens für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, reduzierter Ejektionsfraktion und kürzlichem Verschlechterungsereignis.</p>	<p>In der Kategorie Mortalität zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede bei der Vermeidung von Todesfällen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität ergibt sich für die Gesamthospitalisierung ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat gegenüber dem Kontrollarm. Bei den kardiovaskulären Morbiditätseindpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich ein Vorteil für Vericiguat für den klinischen Summenscore KCCQ-OSS, operationalisiert als Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte. Für die Operationalisierung als Verbesserung um <math>\geq 15\%</math> der KCCQ-OSS-Skalenweite zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM, DGPR

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtrate der SUE und Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den spezifischen UE ergab sich im Detail für den Endpunkt Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vericiguat gegenüber der Kontrolle, während für den Endpunkt Vorhofflimmern (PT, SUE) sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Vericiguat zeigt.</p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten, insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Ausschöpfung von Optimierungsmöglichkeiten und aufgrund der Tatsache, dass nicht alle von den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel (Sacubitril/Valsartan, SGLT2-Hemmer) für sämtliche Studienteilnehmer zur Verfügung standen, auf.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Deutscher Herzbericht 2020; Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. 2020. PMID: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf>
2. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. PMID: [28785469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785469/). PMID: [PMC5494150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5494150/). DOI: [10.15420/cfr.2016:25:2](https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2).
3. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2017;106(11):913-22. PMID: [28748265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748265/). PMID: [PMC5655572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5655572/). DOI: [10.1007/s00392-017-1137-7](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7).
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. PMID: [34447992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/). DOI: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368).
5. Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, Roessig L, Greene SJ, Bohm M, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart failure reviews.* 2013;18(2):123-34. PMID: [22622468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622468/). DOI: [10.1007/s10741-012-9323-1](https://doi.org/10.1007/s10741-012-9323-1).
6. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, Anstrom KJ, Butler J, Voors AA, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC Heart failure.* 2018;6(2):96-104. PMID: [29032136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032136/). DOI: [10.1016/j.jchf.2017.08.013](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.013).
7. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA.* 2015;314(21):2251-62. PMID: [26547357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547357/). DOI: [10.1001/jama.2015.15734](https://doi.org/10.1001/jama.2015.15734).
8. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-93. PMID: [3222134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3222134/). DOI: [10.1056/NEJMoa1915928](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928).
9. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935-44. PMID: [30819362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819362/). DOI: [10.1016/j.jacc.2018.11.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.049).
10. Degoricija V, Trbusic M, Potocnjak I, Radulovic B, Teresak SD, Pregartner G, et al. Acute Heart Failure developed as worsening of Chronic Heart Failure is associated with increased mortality compared to de novo cases. *Scientific reports.* 2018;8(1):9587. PMID: [29942050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29942050/). PMID: [PMC6018547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6018547/). DOI: [10.1038/s41598-018-28027-3](https://doi.org/10.1038/s41598-018-28027-3).
11. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):252-9. PMID: [29387880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387880/). PMID: [PMC7474527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7474527/). DOI: [10.1001/jamacardio.2017.5250](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5250).
12. Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2017;106(11):923-32. PMID: [28748266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748266/). PMID: [PMC5655600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5655600/). DOI: [10.1007/s00392-017-1138-6](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1138-6).
13. EMA. Verquvo - Public assessment report. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verquvo>.
14. Butler J, Khan MS, Mori C, Filippatos GS, Ponikowski P, Comin-Colet J, Roubert B, Spertus JA, Anker SD. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:999-1005. PMID: [32239794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239794/). DOI: [10.1002/ejhf.1810](https://doi.org/10.1002/ejhf.1810)

#### 5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Vericiguat (Verquvo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung für Vericiguat (Verquvo) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Vericiguat ist zugelassen zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine intravenöse (i. v.) Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine optimierte Standardtherapie fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung aufgrund einer Saldierung der positiven und negativen Effekte bei Nebenwirkungen für Patienten im Alter von 75 Jahren oder höher einen Zusatznutzen als nicht belegt. Für unter 75-Jährige sieht das IQWiG dagegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der sich vorwiegend aus einem positiven Effekt bei der Hospitalisierung ergibt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens</b></p> <p>Das IQWiG geht davon aus, dass in der Studie VICTORIA die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizient nur eingeschränkt umgesetzt worden sei. Dies führe laut IQWiG, dass für alle Endpunkte maximal</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte von Vericiguat bei der Vermeidung von Gesamthospitalisierungen und der Verbesserung der Lebensqualität (operationalisiert als Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte im KCCQ-OSS:) wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Vericiguat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anhaltspunkte abgeleitet werden können. Zudem sei laut IQWiG 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 laut IQWiG die Effekte zu allen Endpunkten nicht quantifizieren.</p> <p>Damit führen die potenziellen Aspekte der Aussagesicherheit sowohl bei der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wie auch bei der Einstufung des Ausmaßes zu einer Herabstufung des Bewertungsergebnisses. Nach Auffassung des vfa ist dies doppelte Herabstufung kritisch zu hinterfragen, da die Aspekte der Aussagesicherheit bereits hinreichend bei der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt werden können.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.</p> <p>Die Studienmedikation, Vericiguat bzw. Placebo, sollte zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapie der Herzinsuffizienz gemäß lokalen Leitlinien verabreicht werden. Anpassungen der Herzinsuffizienztherapie waren vor und während der Studie jederzeit möglich. Für die Behandlung der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren waren in der Studie weder Empfehlungen noch Einschränkungen vorgegeben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen benannt. Die aktuellen Leitlinienempfehlungen wurden in der Studie vor dem Hintergrund des aktuell stattfindenden Wandels in der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie jedoch nur eingeschränkt umgesetzt. Einerseits ist unklar, ob tatsächlich alle Optimierungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Andererseits standen nicht alle von den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel (Sacubitril/Valsartan, SGLT-2-Inhibitoren) für sämtliche Studienteilnehmer zur Verfügung.</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Vericiguat (D-724)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 24. Januar 2022

von 13:30 Uhr bis 14:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Dietze

Herr Dintsios

Frau Dr. von der Osten

Frau Kaup

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)** sowie für die **Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen e. V. (DGPR):**

Frau Prof. Dr. Aßmus

Herr Prof. Dr. Edelmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Ertl

Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling

Angemeldeter Teilnehmender für das **Institut für Biologiedidaktik an der Uni Köln:**

Herr Prof. Dr. Edelmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Brunschier

Frau Elsaesser

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung Vericiguat zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Bayer Vital als der betroffene pharmazeutische Unternehmer, dann von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin und die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislauferkrankungen, und dann haben wir noch eine Stellungnahme von Boehringer Ingelheim als anderem Hersteller und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Bayer Vital GmbH, müssten zugeschaltet sein Frau Dr. Dietze, Herr Dr. Dintsios, Frau Dr. von der Osten und Frau Kaup, Herr Professor Edelmann.

**Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR):** Der hatte gerade Zugangsprobleme. Er wird sich jeden Moment einloggen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Aber Frau Professor Aßmus ist da, sie hat gerade Herrn Edelmann entschuldigt. Dann Herr Professor Ertl und Herr Professor von Haehling, Frau Brunschier und Frau Elsaesser von Boehringer und Herr Bussilliat vom vfa. Dann schaue ich einmal in die Runde: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Wirkstoffes einzugehen, danach gehen wir in die bekannte Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Bayer? – Bitte schön, Frau Dr. Dietze, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, in der heutigen Anhörung mit Ihnen über unser Produkt Vericiguat zu sprechen. Bevor wir in die Inhalte einsteigen, möchte ich gerne kurz unser Team vorstellen. Unsere medizinische Fachabteilung wird heute von Frau Dr. von der Osten vertreten, und aus dem Bereich Market Access nehmen Frau Kaup, Herr Dr. Dintsios und ich selbst teil.

Zu unserem Produkt: Vericiguat ist zugelassen für erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Die Nutzenbewertung von Vericiguat betrifft damit nicht alle Patienten und Patientinnen in der chronischen Herzinsuffizienz, sondern ausschließlich die Patienten und Patientinnen, die trotz Standardtherapie eine Dekompensation, also eine Verschlechterung, erfahren haben. Damit unterscheidet sich Vericiguat von den anderen Wirkstoffen, die bisher für die Herzinsuffizienz zugelassen sind.

In welcher Lage befinden sich diese Hochrisikopatienten? Bei einer Herzinsuffizienz mit Dekompensation verschlechtert sich die Symptomatik so drastisch, dass akut ein Krankenhausaufenthalt oder eine ambulante Gabe von intravenösen Diuretika notwendig wird. Das Dekompensationsereignis geht dabei für Betroffene nicht nur mit einer hohen Belastung durch Angst und Stress einher; das kann sich jeder vorstellen. Es lässt auch das Risiko einer erneuten Krankenhausbehandlung und das Risiko, zu versterben, weiter ansteigen. Man muss sich das so vorstellen: Die Fähigkeit des Herzens, sich nach einem

Dekompensationsereignis zu erholen, nimmt mit jeder weiteren Episode ab. Daher ist eine Intensivierung der Therapie erforderlich, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und entsprechende Folgeereignisse zu vermeiden. Vericiguat ist ein sogenannter sGC-Stimulator, der über eine Stimulation der sogenannten löslichen Guanylatzyklase positiv auf die Herz-Pump-Funktion und damit gegen das Fortschreiten der Herzinsuffizienz wirkt. Die Therapie wird einmal täglich als Tablette eingenommen.

Was leistet die Add-on-Therapie mit Vericiguat für diese Patienten und Patientinnen? Vericiguat ist die erste Substanz dieser Klasse, die in der hier zu diskutierenden Indikation untersucht wurde. Wir schauen dabei auf die große randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie VICTORIA, die Vericiguat zusätzlich zur optimierten Standardtherapie untersucht. Die für die Nutzenbewertung relevante Evidenz beinhaltet über 4.000 erwachsene Patienten und Patientinnen mit chronischer Herzinsuffizienz, die entweder in den letzten sechs Monaten einen Krankenhausaufenthalt oder aber eine i. v.-Diuretika-Therapie in den letzten drei Monaten hatten. Die optimierte Standardtherapie, die als zVT für das hier zu besprechende Indikationsgebiet bestimmt wurde, sehen wir mit der VICTORIA-Studie als adäquat umgesetzt. Daher ergibt sich mit dieser Studie aus unserer Sicht eine valide Grundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens.

Die Vorteile der Behandlung mit Vericiguat zeigen sich im Bereich der Morbidität, insbesondere in der Reduktion des Risikos für erneute Hospitalisierungen. Diese positiven Effekte sehen wir sowohl für die durch die Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierungen als auch für die breiter gefassten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen. Insgesamt sehen wir den positiven Effekt bei der Morbidität über die gesamte Population als gegeben an. Neben der Morbidität führte die Behandlung mit Vericiguat auch zu klinisch relevanten Vorteilen für die Lebensqualität. So zeigt sich im Over-Summary-Score des KCCQ, dass unter Vericiguat mehr Patienten und Patientinnen eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren. Andersherum erleben wir im OSS auch weniger Patienten und Patientinnen unter Vericiguat, die eine Verschlechterung der Lebensqualität erfahren. Darüber hinaus zeigt die VICTORIA-Studie in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse, dass die Add-on-Therapie mit Vericiguat sicher und gut verträglich ist. Die Gesamtraten der UE, das heißt auch moderate, schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, sind hier zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm vergleichbar.

Zusammenfassend möchten wir festhalten, dass Patientinnen und Patienten durch Vericiguat von einer deutlich verbesserten Wirksamkeit und einer Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitig gut verträglicher Anwendung profitieren. Wir sprechen hier über ein spezifisches Patientenkollektiv, das trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie ein stark erhöhtes Risiko für weitere Dekompensationen hat, sodass wir es insgesamt in der Gesamtschau als klar belegt ansehen, dass für Vericiguat für die gesamte Population ein mindestens geringer Zusatznutzen vorliegt. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dietze, für diese Einleitung. Herr Professor Edelmann ist mittlerweile unter uns, sodass er sich jetzt auch an der Anhörung beteiligen kann. – Ich hätte zwei Fragen, zunächst eine an die Kliniker. Mich würde interessieren, welche Patientinnen und Patienten nach Ihrer Einschätzung und nach Ihren bisherigen klinischen Erfahrungen besonders von einer Therapie mit Vericiguat profitieren, und ganz wichtig: Zeigen sich in der klinischen Praxis tatsächlich die Fälle von Anämie bei den Patientinnen und Patienten, wie wir es in der Studie gesehen haben? Also, ist das tatsächlich von der Relevanz, wie es sich in der Studie dargestellt hat?

An den pU hätte ich die Frage: Was zeigen in Ihren Daten die Daten für den Endpunkt Gesamthospitalisierung, also unabhängig von der Ursache der Hospitalisierung? Wir haben gesehen – das IQWiG hat das in seiner Methodik auch so betrachtet –, dass nur auf die

Hospitalisierung bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse einer Herzinsuffizienz abgestellt wurde. Sie wissen aber, dass wir im G-BA gelegentlich auch der Gesamthospitalisierung Bedeutung beigemessen haben. Haben Sie irgendwelche Daten zur Gesamthospitalisierung, die wir möglicherweise noch bekommen könnten? Das wäre aber der zweite Teil. Der erste Teil ging an die Kliniker: Wie sieht es mit den Anämien in der Praxis aus? Kann man so eine Patientenklientel spezifizieren, die in besonderer Weise von der Therapie mit diesem Wirkstoff profitiert? Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe als Erstes die Hand gehoben von Frau Professor Aßmus, und als Nächstes habe ich Herrn Professor Edelmann. – Frau Professor Aßmus und dann Herr Professor Edelmann. Bitte schreiben Sie immer im Chat, wenn Sie das Wort haben wollen.

**Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR):** Alles klar. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Welches Kollektiv kommt aus unserer klinischen Sicht am ehesten für die Patienten infrage? Ich denke, es zeigt sich gut in der VICTORIA-Studie, dass es genau die Patienten sind, die eine kürzlich zurückliegende, sprich: innerhalb von sechs Monaten stattgehabte kardiale Dekompensation haben. In der VICTORIA-Studie wurden diese Patienten mit der zurückliegenden kardialen Dekompensation oder einer ambulanten Verschlechterung, was zumindest ambulant intravenöse Therapie beinhaltet, entsprechend der Studienkriterien eingeschlossen. Das ist in unserem Gesundheitssystem nicht so gebräuchlich. Nichtsdestotrotz kommt es vor. Das sind Patienten, die aus den anderen Studien mit chronischer Herzinsuffizienz überwiegend ausgeschlossen waren, weil sie bereits ambulant zumindest über drei Monate stabilisiert sein mussten. Das heißt, es ist ein Kollektiv, für das wir bisher wenige bis gar keine evidenzbasierte Therapie zur Verfügung haben.

Bezüglich des zweiten Punktes, Verträglichkeit, Anämien im klinischen Alltag: Die Substanz ist erst seit Herbst letzten Jahres zugelassen. Insofern sind es tatsächlich Einzelfallbetrachtungen, die ich aus der täglichen Praxis beisteuern kann. Bei uns im Verlauf – und der längste Verlauf ist jetzt knapp drei Monate, die wir mit den ersten Patienten überblicken – haben wir diesbezüglich keine Komplikationen gesehen, dass die Patienten anämisch geworden sind, zumal die Anämie unabhängig von dem Vorhandensein der Therapie mit Vericiguat eine Indikation zur weiteren Behandlung darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Aßmus. – Herr Professor Edelmann.

**Herr Prof. Dr. Edelmann (DKG):** Vielen Dank. – Ich möchte nur ergänzend sagen, dass wir hier ein sehr breites Kollektiv haben, weil die meisten Patienten, die wir in der täglichen Praxis sehen, die wir eingewiesen bekommen, eine eingeschränkte Funktion und eine Flüssigkeitsüberladung haben. Das sind doch sehr viele, sodass es aus meiner Sicht ein sehr breites Kollektiv ist, und das wird noch breiter, weil wir in diese Studie noch diese Gruppe mit der drohenden Hospitalisierung eingeschlossen haben, die ein extra Kollektiv ist. Wenn man sieht, dass sich alle drei Kollektive vom Benefit nicht unterscheiden, also drei Monate, sechs Monate und die Patienten, die eine drohende Hospitalisierung haben, dann zeigt das, dass es doch ein sehr großes Kollektiv ist, das hier profitieren kann. Frau Aßmus hat schon darauf hingewiesen: Alle Studien in der akuten Herzinsuffizienz waren faktisch negativ. Das ist eine Studie, die sich am Ende eines akuten Settings getraut hat, Ergebnisse zu bringen. Das muss man sehr hoch schätzen, weil das Patienten sind, die wir anderweitig nicht substanzuell versorgen können. Die anderen Substanzen, die wir jetzt haben, die „phantastischen vier“ für die Behandlung der Herzinsuffizienz, sind alles ausschließlich chronisch stabile Patienten, sodass dieses Kollektiv tatsächlich ein anderes ist und wir hier sehr froh sind.

Anämie – ganz kurzer Punkt – hat innerhalb der Studie bei über 5.000 Patienten nicht zu erhöhten Raten von SAEs geführt – als Ergänzung zu dem, was Frau Aßmus gesagt hat. Da glaube ich nicht, auch wenn das noch nicht ganz verstanden ist, dass hier für den Patienten ein nachteiliges Potenzial liegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Edelmann. – Herr Professor von Haehling, Sie hatten mit der Hand gewunken. Das werde ich mal als Wortmeldung. Wer sich bewegt, bekommt das Wort unabhängig vom Chat.

**Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM):** Wunderbar. Vielen Dank. – Ich wollte zu dem bereits Gesagten nur ergänzen, dass es hier um eine sehr relevante Gruppe von Patienten geht. Wenn Sie Real-World-Data nehmen, dann sind mindestens 15, teilweise bis zu 50 Prozent der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Krankenhausaufnahme wegen Dekompensation erneut dekompensiert. Das ist eine Gruppe, für die wir aktuell außer der Erhöhung der Dosierung der bereits vorhandenen Therapien nichts haben. Das heißt, wir haben hier eine relevante Gruppe von Patienten, für die wir aktuell wenig Therapiemöglichkeiten haben, die über das hinausgehen, was gerade „phantastische vier“ genannt wurde, also Betablocker usw.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr von Haehling. – Herr Professor Ertl.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Vielleicht noch als Ergänzung: Es handelt sich um einen komplementären Wirkmechanismus, und ich glaube, das ist für uns sehr interessant. Unsere Forschung bewegt sich seit Jahrzehnten im Bereich der Renin-Angiotensin-Systeme und Katecholamine. Jetzt haben wir Gott sei Dank auch andere neue Wirkprinzipien in der Herzinsuffizienz. Ich glaube, das wird uns einen entscheidenden Schritt weiterbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ertl. – Bevor ich Frau Wenzel-Seifert das Wort für eine Frage gebe, noch mal an den pU: Haben Sie auch Daten zur Gesamthospitalisierung, die Sie uns nachreichen könnten? – Frau Dietze.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Zur Erklärung: In der Studie lag der Fokus auf der kardiovaskulären Wirksamkeit bei der Indikation, in der wir uns bewegen. Daher haben wir die herzinsuffizienzbedingte und kardiovaskuläre Hospitalisierung erhoben und im Dossier dargestellt, aber wir reichen Ihnen gerne diesen Endpunkt Gesamthospitalisierung nach. Den haben wir jetzt nicht vorliegen, würden Ihnen den aber im Nachgang nachreichen, wenn die Daten soweit erhoben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank. – Herr Professor Edelmann dazu.

**Herr Prof. Dr. Edelmann (DGK):** Eine kurze Ergänzung an der Stelle: Natürlich sind die Zahlen zur Gesamthospitalisierung sehr wichtig. Ich glaube aber, man muss bei der Studie berücksichtigen, wenn man das beurteilt, dass wir doch ein sehr kurzes Nachverfolgungs-Follow-up haben, 10,8 Monate bis zum Erreichen des primären Endpunktes, und das ist eventgetrieben nicht ausgewertet worden. Das heißt, dass sich die Gesamtmortalität in diesem kurzen Zeitraum bewegen kann, erscheint sehr schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Einordnung. – Frau Wenzel-Seifert von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Ich habe eine Rückfrage zum Anwendungsgebiet, das ich in Abgrenzung zu dem breiteren Anwendungsgebiet, das wir uns bei Dapagliflozin und Empagliflozin angeschaut haben, noch nicht so ganz verstanden habe. Einerseits haben die Patienten eine Dekompensation, und da heißt es in dem Anwendungsgebiet relativ unscharf „die kürzlich stattgefunden hat“, und andererseits sollen sie dann wiederum stabilisiert sein, bevor sie in die Studie eingehen. Nun ist es in der Studie relativ breit ausgelegt. Einmal könnten die Patienten dieses Dekompensationsergebnis durchaus sechs Monate vorher gehabt haben, und dann sind auch Patienten eingeschlossen, bei denen die Dekompensation – so habe ich es verstanden – gerade 24 Stunden her gewesen sein kann und sie innerhalb von 24 Stunden kompensiert wurden. Ist das wirklich ein so einheitliches Bild, also Patientengut? Es wird von Ihnen sowohl in Ihren Stellungnahmen als auch vom pharmazeutischen Unternehmer gleichzeitig dargelegt, es sei eine Hochrisikogruppe. Ist das so ein breiter Korridor von sechs Monaten bis 24 Stunden? Dann vielleicht noch die Frage: In

welchem Zeitraum kann man wirklich realistisch mit einer Kompensation rechnen? Sind da 24 Stunden nicht vielleicht doch ein wenig zu kurz gegriffen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich habe jetzt Herrn Edelmann und dann Herrn Haehling, die sich gemeldet haben, die anderen können sich auch zu Wort melden.

**Herr Prof. Dr. Edelmann (DKG):** Ich glaube, das ist das Einfließen der primären Selektionskriterien aus der Studie, die sich hier widerspiegeln. Ich betone an dieser Stelle erstmals, dass alle drei Kollektive gleichermaßen von der Therapie profitiert haben, da gibt es über die Interaktionstests keine Unterschiede. Das heißt für mich: Der Korridor ist relativ breit. Wir haben also ein Kollektiv, das hämodynamisch instabil ist, würde ich es nennen, das zumindest weiterer Therapie bedarf. Natürlich ist die Stabilisierung auch hier ein wichtiger Punkt; da haben Sie vollkommen recht. Das ist in der Studie die Abwesenheit von i. v.-Therapie, die notwendig ist, um jemanden grundsätzlich zu stabilisieren. Das heißt nicht, dass der über zwei bis drei Monate wie in anderen klinischen Studien bei Dapagliflozin oder Empagliflozin oder über mehrere Wochen stabil sein muss. Das ist aus meiner Sicht die Erklärung dazu. Ich glaube, dass es zeigt, dass alle drei Gruppen, egal ob sie 24 Stunden i. v.-Diurese-frei sind oder schon drei Monate, noch von dieser Therapie profitieren. Weiter ist der Zeitraum nicht gefasst, das können wir also nicht beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Edelmann. – Herr Haehling.

**Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM):** Ich glaube, man muss betonen, dass es hier um ein besonderes und für die Herzinsuffizienz eher ungewöhnliches Kollektiv geht. Das heißt, es geht um Patienten, die ein Hochrisiko hatten. Dieses Hochrisiko hat sich in den letzten sechs Monaten eventuell erst herauskristallisiert. Die Rekompensation geht unterschiedlich schnell. Das kann zum Beispiel innerhalb von 24 Stunden stattfinden, es kann aber auch drei, vier, fünf Tage dauern, Patienten zu rekompensieren. Dabei ist es wichtig, dass die Symptome zurückgehen; das ist bei den Patienten unterschiedlich schnell. Aber mir ist es wichtig, zu sagen: Das ist ein Hochrisikokollektiv, die innerhalb der sechs Monate ein solches Ereignis hatten und die mit einer überdurchschnittlichen Wahrscheinlichkeit auch noch mal so ein Ereignis haben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr von Haehling. – Frau Aßmus oder Herr Ertl, Ergänzung? – Frau Aßmus.

**Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR):** Von meiner Seite ist das gut dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Ertl.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Da habe ich auch nichts beizufügen, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Wenzel-Seifert, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Wir haben in den letzten beiden Verfahren zu Empagliflozin und Dapagliflozin immer die Umsetzung der Therapie im Vergleichsarm diskutiert. Nun habe ich das so verstanden, dass das hier eine andere Population ist als bei den anderen beiden Fällen und habe mich gefragt – es geht hier um Hochrisikopatienten, es ist mehrfach betont worden: bei dem Bedarf ist eine Therapieanpassung –, ob der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine Dreifachtherapie bekommen, also aus ACE-Hemmern oder ARB plus Betablocker plus MRA, dass es mit 60 Prozent doch relativ wenige sind. Müsste man nicht eigentlich erwarten, dass es deutlich mehr Patienten sind oder zumindest eine Eskalation auf ARNI zum Beispiel oder SGLT2-Inhibitoren infrage kommt? Das sagt übrigens auch die AkdÄ in

ihrer Kurzbewertung „Neue Arzneimittel“. Da gehen sie auf den gleichen Punkt ein und bemängeln das. Könnten Sie das vielleicht klarstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Edelmann.

**Herr Prof. Dr. Edelmann (DKG):** Frau Aßmus hat sich auch gemeldet, Entschuldigung. – Sie haben vollkommen recht, dass im Rahmen eines stationären Aufenthaltes relativ viel an der Medikation gemacht wird. Wir haben passagere Verschlechterung der Nierenfunktion, andere Flüssigkeitsverhältnisse etc., das heißt, alles wird modifiziert. Dazu gibt es schöne Daten, dass das prognostisch vielleicht relevant ist. Aber wir haben keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Die Randomisierung zeigt, dass der Therapieeffekt gegenüber der Vergleichsgruppe da ist; das ist für mich ein erster wichtiger Punkt. Der andere Punkt ist, dass das auch on top auf den ARNI bei Anwesenheit des ARNIs gegeben ist. Da sehen wir, dass wir zwar insgesamt relativ wenige hatten, die mit ARNI anbehandelt sind, 15, 16 Prozent, aber diese Patienten haben keinen Unterschied im Benefit von der Prüfsubstanz Vericiguat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Edelmann. – Dann Frau Professor Aßmus.

**Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR):** Vielen Dank. – Ich wollte darauf hinweisen, dass wir hier unter Studienbedingungen eine durchaus vergleichbare evidenzbasierte Basistherapie haben, obwohl die Patienten kürzlich kardial dekompensiert waren, das heißt möglicherweise eine Verschlechterung der Nierenfunktion und auch eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation aufweisen, und trotz dieser Ereignisse mit der zurückliegenden kardialen Dekompensation haben wir über 90 Prozent Betablocker und über 85 Prozent Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Wenn wir uns Versorgungsdaten oder andere Studiendaten anschauen, dann ist eine Rate über 70 Prozent Aldosteron-Antagonisten wirklich gut zu bewerten, weil die Patienten aufgrund diverser Komorbiditäten oder Hypotonie häufig nicht die Möglichkeit haben, die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten völlig aufdosiert zu bekommen, sodass es durchaus entsprechend der damaligen Leitlinie zum Zeitpunkt der Rekrutierung in der Studie eine gut evidenzbasierte Vergleichstherapie ist – in beiden Studienarmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Aßmus. – Herr Ertl hat sich noch gemeldet, dann Frau von der Osten.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Wir hatten die gleiche Diskussion bei den SGLT2-Inhibitoren, wobei das zum Unterschied eine stabile Herzinsuffizienz war, die untersucht wurde, sodass man dort sogar eine deutlich höhere Standardtherapie erwarten konnte. Aber man muss sagen, was wir im klinischen Alltag erleben, entspricht nicht dem, was theoretisch in der Leitlinie erreichbar ist. Deshalb müssen wir damit leben. Das ist der Durchschnitt dessen, was in Deutschland passiert. In den Studien ist es meistens noch deutlich mehr, als was in Deutschland passiert. Die Argumente, die angeführt wurden, dass es sich um akut instabile Patienten handelt, kann ich nur noch mal unterstreichen. Das ist für dieses Kollektiv besonders ausgeprägt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ertl. – Jetzt habe ich Frau von der Osten vom pharmazeutischen Unternehmer und dann noch mal Herrn Professor von Haehling. – Bitte schön, Frau von der Osten.

**Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital):** Wir können das nur unterstützen, was bereits von den Vertretern der Fachgesellschaften gesagt wurde. Die zVT wurde sehr gut bei diesem Hochrisikokollektiv umgesetzt, und es ist trotz der schon sehr hohen Anteile von ARNI in der Therapie durchaus möglich, dass gerade dieses Hochrisikokollektiv eine Eskalation mit ARNI nicht mehr toleriert, weil sie bereits andere Komorbiditäten haben und auch eine fortgeschrittene Herzinsuffizienzkrankung, sodass die Einschränkung dieser

Eskalationstherapie mit ARNI möglicherweise auf dieses Kollektiv stärker zutreffen kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau von der Osten. – Jetzt Herr Professor Haehling.

**Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM):** Frau von der Osten hat gerade ARNI und Niere angesprochen. Man muss dabei im Hinterkopf behalten, dass die Studie begonnen wurde, als die ARNIs noch nicht zu den Standardtherapien zählten. Das heißt, es gab zur Baseline 11 Prozent, die mit einem ARNI versorgt wurden, aber dieser Anteil hat sich im Studienverlauf verdoppelt, sodass die Studie zu einer Zeit stattfand, als die ARNIs erst in die Therapie als Standard eingeführt wurden. Ich glaube, das sollte man nicht vergessen, wenn man sich diese Zahlen in allen Richtungen – ARNI oder SGLT2, die auch noch nicht Standard waren – anschaut, dass hier tatsächlich die Therapie mitgezogen wurde, wie sie jeweils der Standard war und da auch toleriert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor von Haehling. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte auch auf die Frage der Optimierung der Therapie zurückkommen. Da geht es hauptsächlich um den Vergleichsarm, ob die da stattgefunden hat oder nicht, ausreichend stattgefunden hat oder nicht. Ich glaube, Herr Vervölgyi hat gerade kritisiert, dass aus der Analyse des IQWiG heraus – ich erinnere mich jetzt an die Zahl 40 Prozent –, bei 40 Prozent der Patienten eine Steigerung der Dosis bzw. die Einführung eines weiteren Wirkstoffes erfolgt ist und dass das aus Sicht des IQWiG eher wenig ist. Sie haben gerade argumentiert, dass sie kränker und dekompenziert und vielleicht deshalb nicht so gut eingestellt waren. Nur, würde man da nicht gerade erwarten, dass mehr Aktivität hinsichtlich Dosissteigerung oder Einführung neuer Wirkstoffe erfolgt? Dann ist eben angesprochen worden, dass es eventuell Kontraindikationen oder Schwierigkeiten gibt. Vielleicht könnten Sie etwas genauer erläutern, welche Schwierigkeiten es gibt, eine Dosis der bereits vorhandenen Wirkstoffe zu steigern oder einen weiteren einzuführen. Dass diese Patienten dekompenziert waren und man erst mal etwas optimieren würde, liegt auf der Hand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön Frau Wenzel-Seifert. Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte an der Bahnsteigkante nicht so drängeln. – Frau Professor Aßmus, dann Frau Kaup vom pharmazeutischen Unternehmer und danach Herr Professor Edelmann.

**Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR):** Frau Wenzel-Seifert, wenn ich das kurz ausführen darf: Ein gängiges Problem bei den Patienten mit Herzinsuffizienz sind die Nebenwirkungen der klassischen Herzinsuffizienztherapie. Einige sind im Gespräch bereits aufgetaucht, als da wären bei Niereninsuffizienz insbesondere das Risiko für eine Hyperkaliämie bei eingeschränkter Nierenfunktion, aber ganz wesentlich und für die Patienten sehr häufig auch im Vordergrund stehen niedrige Blutdruckwerte. Diese Patienten sind ohnehin vulnerabel und leiden durch die Herzinsuffizienz häufig schon unter niedrigen Blutdruckwerten. Das ist eine Nebenwirkung, die bei den Patienten zu Schwindel, reduzierter Belastbarkeit oder auch Ohnmachtsanfällen führt und die uns häufig daran hindert, die eigentlich optimale Dosis der Herzinsuffizienztherapie bei diesem Kollektiv überhaupt zu erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Aßmus. – Jetzt Frau Kaup, dann Herr Professor Edelmann.

**Frau Kaup (Bayer Vital):** Ich möchte an der Stelle noch ergänzen, dass alle leitliniengerechten Therapien, sowohl für die Herzinsuffizienz als auch für die zugrunde liegenden Erkrankungen, die Teil der zVT waren, den Patienten im Rahmen der Studie zur Verfügung standen, sodass keine Limitationen in Bezug auf die patientenindividuelle Möglichkeit der Entscheidung bestanden und dass die Hintergrundtherapie in der VICTORIA-Studie für den deutschen Versorgungsalltag besonders repräsentativ ist, sodass es für uns als pharmazeutischen

Unternehmer keinen Zweifel daran gibt, dass die optimierte Standardtherapie als zVT adäquat umgesetzt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel, Sie hatten noch eine Nachfrage, die würde ich dazwischen nehmen, bevor Herr Professor Edelmann, und, wenn ich das richtig gesehen habe, hat Herr Professor Haehling auch gewunken, eine Antwort geben, dann können wir das vielleicht schon mit hineinpacken. – Frau Wenzel, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich würde gerne noch mal zu den Nebenwirkungen zurückkommen, die Sie gerade angesprochen haben, Frau Professor Aßmus. Klar, Hyperkaliämie unter Sartan, ACE-Hemmern und auch Sacubitril-Valsartan. Hypotonie machen die auch, aber ist das nicht eigentlich auch ein Problem beim Vericiguat? Ich meine, es ist vom Wirkmechanismus ein Vasodilatator. Haben Sie klinisch die Erfahrung gemacht, dass es weniger oder weniger heftig zu Hypotonien kommt und das einfacher zu handhaben ist als zum Beispiel das Sacubitril-Valsartan, wo uns immer wieder in den Anhörungen geschildert worden ist, dass es da immense Schwierigkeiten in der Umstellung gibt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel. – Jetzt waren Sie direkt angesprochen, Frau Aßmus. Dann dürfen Sie als Erste antworten, dann Herr Edelmann und Herr von Haehling.

**Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR):** Danke schön. – Die Hypotonie ist insbesondere unter dem Sacubitril-Valsartan ein deutlich größeres Problem als unter dem Vericiguat. Da gibt es gute Beobachtungen aus der VICTORIA-Studie, dass es sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe insbesondere im Bereich der Dosisauf titrierung initial in beiden Gruppen zu einem geringen Blutdruckabfall kommt, um 2 bis 3 mm Hg im Durchschnitt. Das ist klinisch weitaus weniger als das, was wir unter den klassischen RAS-Medikamenten entdecken können, nichtsdestotrotz passen wir darauf auf. Aber das Ausmaß der hypotonen Nebenwirkungen ist unter Vericiguat geringer. Das ist der zweite Punkt, muss man sagen, ein großer Vorteil dieser neuen Substanz liegt darin, das sieht man auch in der VICTORIA-Studie, dass der Metabolismus weitgehend unabhängig von der Nierenfunktion erfolgt. Das heißt, es war in dieser Studie ein Einschluss von Patienten auch mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, gemessen als eGFR, was hier der Cut-off  $\geq 15$  ml/min war, möglich. Das heißt, es ist auch für die Patienten noch eine Option, für die andere Substanzen häufig nicht mehr in Betracht gezogen werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt Herr Professor Edelmann.

**Herr Prof. Dr. Edelmann (DGK):** Ganz kurz, Frau Aßmus hat dankenswerterweise schon sehr viel von dem gesagt, was ich sagen wollte. Aber diese Auf titration innerhalb der Studie finde ich einen sehr wichtigen Aspekt, und ich finde innerhalb von 10,8 Monaten 40 Prozent mit Auf titration, das ist, glaube ich, weit über dem, was wir im Alltag sehen und was wir auch über die Terminfindung etc. im Alltag überhaupt möglich machen können. Da hat die Studie schon gute Arbeit geleistet. Ich glaube, die Unterschiede zwischen denen, die nicht auf titriert sind, und denen, die auf titriert sind, sind auch nicht da. Das heißt, die Substanz wirkt bei diesen beiden Gruppen gleichermaßen, das heißt unabhängig von der Auf titration während der Studie. Das ist, glaube ich, eine wichtige Information an der Stelle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr von Haehling.

**Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM):** Es gibt sehr wenig zu ergänzen, weil das meiste gesagt wurde. Vielleicht kann man noch ergänzen, dass die Studie keine Run-in-Phase hatte und deshalb die Patienten unmittelbar dieser neuen Substanz ausgesetzt wurden und trotzdem die Verträglichkeit erstaunlich gut war, gerade wenn Sie andere Therapien für die Herzinsuffizienz in Betracht ziehen, das heißt, die Niere, genauso Hyperkaliämien bzw. das Problem Hypotonie. All diese Probleme waren selten bzw. es war eine vergleichsweise gute Verträglichkeit gewährleistet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr von Haehling. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Ertl meldet sich.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Vielleicht noch eine Anmerkung zur Vergleichstherapie, weil das ein offenbar immer wiederkehrendes Thema ist: Es gibt zwei große weltweite Register, die wir gerade dabei sind, auszuwerten. Da werden wirklich verlässliche Daten darüber herauskommen, was die Vergleichstherapien sind, ohne Einschluss einer Studie, weil das Registerdaten sind, die vielleicht klären, warum diese Vergleichstherapie oder die Standardtherapie, um die es sich dreht, bei Weitem nicht das erreicht, was wir aufgrund unserer Leitlinien hoffen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ertl. Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich würde gerne noch zu einem anderen Punkt kommen. Es ist vom pharmazeutischen Unternehmer erwähnt worden, dass diese Patienten, diese Hochrisikogruppe, sich eigentlich stetig verschlechtert, von einer Dekompensation zur anderen wird die Situation schwieriger. Ich wollte das von den klinischen Stellungnehmern bestätigt bekommen. Wir haben hier auch das Problem, dass wir uns einerseits Lebensqualitäts- und Gesundheitszustandsdaten zur Verschlechterung, aber auch zur Verbesserung anschauen, und da fragt man sich natürlich, was eigentlich das realistischere bei Patienten mit diesem Schweregrad ist. Vielleicht könnten Sie das kommentieren, was vom pharmazeutischen Unternehmer dazu gesagt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte von den Klinikern? – Herr von Haehling.

**Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM):** Wenn Sie zum Thema Lebensqualität fragen, muss man sagen, dass es in der Herzinsuffizienz mit den vorhandenen Medikamenten extrem schwierig ist, die Lebensqualität zu verbessern. Das heißt, wir haben eine Substanz bzw. wird Lebensqualität erst in den letzten zehn Jahren systematisch erfasst. Deshalb sehen wir jetzt mit Vericiguat eine der wenigen Substanzen, mit denen sich Lebensqualität offenbar verbessern lässt. Bei einer sich chronisch verschlechternden Krankheit wie der Herzinsuffizienz ist es nicht trivial, einen dauerhaften Effekt zu erzielen, aber hier wurde gezeigt, dass es über 32 Wochen gut machbar ist. Das ist für mich schon etwas, was für die Patienten eine klinische Relevanz hat, wenn ich Patienten mit Herzinsuffizienz betreue.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr von Haehling. – Herr Dintsios von Bayer.

**Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital):** Ich wollte noch auf die Lebensqualität und die Ausweisung dieses Endpunktes in beide Richtungen Bezug nehmen. Wir haben von den Fachgesellschaften gehört, dass das Krankheitsbild progredient ist, und wenn Patienten dekompensieren, haben sie ein höheres Risiko, in der Folge noch einmal zu dekompensieren, weshalb wir die Lebensqualität in beide Richtungen in einer gewissen Analogie ausgewertet haben, wie man sie aus der Onkologie oder von anderen progredienten Krankheitsbildern kennt. Wir waren schon etwas verwundert, dass das IQWiG in seinem Bericht nur die eine Richtung kommentiert hat. Wir würden durchaus dafür plädieren, sich beides anzuschauen, weil wir in beiden Richtungen auch einen Vorteil für den Interventionsarm zeigen konnten und nur darauf hinweisen, dass das Kollektiv, so schwierig es sein mag, auch heterogen reagiert, was die Lebensqualität angeht. Einige verbessern sich und einige verzögern sich in der Verschlechterung im Vergleich zum Kontrollarm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dintsios. – Ich vermute, darauf replizierend, Herr Vervölgyi vom IQWiG.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Genau, wir wissen alle, auch Sie, Herr Dintsios, dass man sich möglichst eine Operationalisierung auswählen sollte, um das ohnehin schon große Problem des multiplen Testens etwas einzudämmen. Wir haben uns hier für die Verbesserung entschieden, einerseits, weil es um akut symptomatische Patienten geht, bei denen es darum geht, die Symptomatik zu verbessern. Das sieht man in der Studie, weil sich im Studienverlauf deutlich mehr Patienten verbessern als verschlechtern. Natürlich kann man trefflich darüber streiten, ob man sich beides anschaut. Aber dann muss man auch überlegen: Wie interpretiere ich dann die Ergebnisse, wenn ich nur in einem etwas sehe und nicht in beiden und in welche Richtung man dann quasi Aussagen trifft?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Dintsios, ja, damit habe ich jetzt gerechnet, die beiden Methodiker. – Bitte schön.

**Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital):** Danke, Herr Hecken. Sie kennen uns schon aus der Vergangenheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich kenne Sie, ich kenne Sie! Schön, dass man sich hier immer wieder begegnet.

**Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital):** Ja, alle Jahre wieder, nicht wahr? – Ich stimme Herrn Vervölgyi zu, aber das Interessante ist, dass wir hier in beiden Richtungen eine Verbesserung zeigen. Das heißt, es wäre schon ein gewisser Informationsverlust, wenn man dem nicht Rechnung tragen würde. Das multiple Testen – ich kann Herrn Vervölgyi durchaus recht geben; wir sind jahrelang alte Kollegen beim IQWiG gewesen –, gilt für alles, auch für die Nebenwirkungen. Nur, dass man dieses Phänomen hat, in beide Richtungen einen Vorteil zu zeigen, das ist schon etwas, das man nicht unbedingt ignorieren sollte. Aus diesem Grund habe ich dafür plädiert. Den methodischen Argumenten von Herrn Vervölgyi kann ich durchaus methodisch folgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Ich sehe keine mehr. Wer möchte, muss jetzt ganz flott sein. Ist keiner mehr da. Okay. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten Dreiviertelstunde zu beleuchten. Machen Sie das wieder, Frau Dr. Dietze?

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Ja, Herr Hecken, ich würde das gerne machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann bitte.

**Frau Dr. Dietze (Bayer Vital):** Vielen Dank für die Möglichkeit, zum Schluss noch mal zu sprechen. Wir haben in den letzten 40 Minuten über Vericiguat gesprochen, dem ersten sGC-Stimulator, und über die zugelassene Patientenpopulation, die sich hier auf eine Teilpopulation der Herzinsuffizienz bezieht, nämlich die Patienten, die trotz der leitliniengerechten Therapie eine Verschlechterung erfahren. Wir haben dafür, wie gesagt, die multizentrische Studie VICTORIA vorgelegt, daraus die zulassungsrelevante Population herausgenommen und sehen insgesamt bei dieser Population sowohl in der Morbidität als auch in der Lebensqualität bei der guten Verträglichkeit sehr positive Ergebnisse für dieses schwerkranke Patientenkollektiv. Von daher sehen wir mit dieser Studie ganz klar einen mindestens geringen Zusatznutzen als Schlussfolgerung für die Bewertung. – Das wäre es von unserer Seite. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, ganz herzlichen Dank auch an die klinischen Experten, an den pharmazeutischen Unternehmer, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen. Wir warten noch auf die Daten zur Gesamthospitalisierung, über die wir gesprochen haben, bitte möglichst im Verlauf dieser Woche, wenn Sie da etwas haben, hier einreichen. Dann wird das, was hier besprochen wurde, in unsere Betrachtungen

einfließen. Haben Sie herzlichen Dank. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag, jedenfalls den Stellungnehmern, die in diesem Verfahren bei uns waren.

Wir machen in 14 Minuten mit der progressiven familiären interhepatischen Cholestase weiter, und bis dahin unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:14 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a  
SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-066 Vericiguat**

Stand: Mai 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Vericiguat

#### Behandlung der Herzinsuffizienz bei einer Ejektionsfraktion unter 45 %

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Sacubitril/Valsartan vom 16. Juni 2016 (Patienten ohne Diabetes mellitus: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen; Patienten mit Diabetes mellitus: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</li> </ul> </li> </ul> <p>Weitere Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DMP Herzinsuffizienz (Beschluss vom 19.04.2018, In Kraft getreten am: 24.08.2018)</li> <li>- DMP Koronare Herzkrankheit (Beschluss vom 19.06.2008)</li> <li>- Erprobungs-Richtlinie Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Beschluss vom 19.10.2017, In Kraft getreten am: 13.01.2018; letzte Änderung vom 21.02.2019, in Kraft getreten am: 04.05.2019)</li> <li>- Spezialisierte Diagnostik und Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3-4) gemäß 116b SGB V (Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen, ambulante Behandlungen im Krankenhaus)</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vericiguat	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Vericiguat ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz.
ACE-Hemmer	
Benazepril C09AA07 (Cibacen®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Essenzielle Hypertonie.</li> <li>– Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.</li> </ul> (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Cibacen® 2019-11)
Quinapril C09AA06 (Accupro®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Essenzielle Hypertonie.</li> <li>– Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.</li> </ul> (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Accupro ® 2019-07)
Enalapril C09AA02 (Enalapril Abz®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der Hypertonie</li> <li>– Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz</li> <li>– Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 35 %)</li> </ul> (FI Enalapril Abz ® 2019-07)
Fosinopril C09AA09 (Fosinorm®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Essenzielle Hypertonie.</li> <li>– Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.</li> </ul> (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Fosinorm ® 2019-01)
Ramipril C09AA05 (Delix®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der Hypertonie.</li> <li>– Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz.</li> </ul> (FI Ramipril Abz® 2019-05)
Lisinopril	– Behandlung einer Hypertonie.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C09AA03 (Lisinopril Heumann®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz. (FI Lisinopril Heumann® 2019-04)</li> </ul>
Perindopril C09AA04 (Coversum®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der Hypertonie</li> <li>– Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz (FI Coversum® 2019-02)</li> </ul>
Cilazapril C09AA08 (Dynorm®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung von Hypertonie.</li> <li>– Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz. (FI Dynorm® 2019-03)</li> </ul>
Captopril C09AA01 (Captopril AbZ®)	<p>Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Captopril AbZ ist zur Behandlung der Hypertonie angezeigt</li> </ul> <p>Herzinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Captopril AbZ ist indiziert zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern. (FI Captopril® 2019/07)</li> </ul>
AT1-Antagonisten	
Valsartan C09CA03 (Valsartan Abz ®)	<p><u>Hypertonie</u> Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren</p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nichtangewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1). (FI Valsartan Abz ® 2017-11)</p>
Candesartan C09CA06 (CandesartanAbz)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der primären Hypertonie bei Erwachsenen</li> <li>– Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion <math>\leq 40\%</math>), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1 (FI Candesartancilexetil AbZ® 2018-02)</li> </ul>
Losartan	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>C09DA01 (Losartan Abz®)</p>	<p>– Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin-Converting-Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit insbesondere Husten, Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion <math>\leq 40\%</math> aufweisen sowie unter bestehender Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein. (FI Losartan Abz ® 2019-08)</p>
<p>Eprosartan C09CA02 (Eprosartan-ratiopharm®)</p>	<p>zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks (FI Eprosartan-ratiopharm® 2018-03)</p>
<p>Irbesartan C09C A04 (Irbesartan Hennig®)</p>	<p>bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. (FI Irbesartan Hennig® 2019-02)</p>
<p>Olmesartan C09CA08 (Olmesartan Heumann®)</p>	<p>Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen (FI Olmesartan Heumann® 2019-09)</p>
<p>Telmisartan C09DA07 (Telmisartan ratiopharm®)</p>	<p>Behandlung der essentiellen Hypertonie (FI Telmisartan ratiopharm® 2018-10)</p>
<p>Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor</p>	
<p>Sacubitril/Valsartan C09DX04 (Entresto®)</p>	<p>Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1). (FI Entresto ® 2019-11)</p>
<p>Betablocker</p>	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Carvedilol C07AG02 (Carvedilol- Teva®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Essentielle Hypertonie</li> <li>– Chronisch stabile Angina pectoris</li> <li>– Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz</li> </ul> <p>(FI Carvedilol-Teva® 2013-12)</p>
<p>Nebivolol C07AB12 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der essentiellen Hypertonie</li> <li>– Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren</li> </ul> <p>(FI Nebivolol Heumann® 2018-10)</p>
<p>Atenolol C07AB03 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen)</li> <li>– arterielle Hypertonie</li> </ul> <p>(FI Atenolol-CT® 2019-11)</p>
<p>Bisoprolol C07AB07 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der essenziellen Hypertonie</li> <li>– Behandlung der stabilen chronischen Angina pectoris</li> <li>– Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zu-sätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden (weitere Informationen siehe 5.1).</li> </ul> <p>(FI Bisopropol Heumann® 2013-06)</p>
<p>Metoprolol C07AB02 Generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– arterielle Hypertonie</li> <li>– koronare Herzkrankheit</li> <li>– hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)</li> <li>– tachykarde Herzrhythmusstörungen</li> <li>– Akutbehandlung des Herzinfarkts und Reinfarktprophylaxe</li> </ul> <p>(FI Metoprolol Heumann® 2017-11)</p>
<p>Propranolol C07AA05 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– arterielle Hypertonie</li> <li>– koronare Herzkrankheit</li> <li>– hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)</li> <li>– tachykarde Herzrhythmusstörungen</li> </ul> <p>(FI Propra-Ratiopharm® 2014-02)</p>
<p>Sotalol C07AA07 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lebensbedrohende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen</li> <li>– Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, wie             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prophylaxe von chronischem Vorhofflimmern nach DC-Kardioversion</li> </ul> </li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- Prophylaxe von paroxysmalem Vorhofflimmer

(FI Sotalol-ratiopharm® 2014-09)

### Digitalis

Digoxin  
C01AA05.  
Lenoxin®

- Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion).
- Tachyarrhythmia absoluta bei chronischem Vorhofflimmern/Vorhofflattern.

(FI Lenoxin® 2019-09)

Digitoxin  
C01AA0  
Generisch

- manifeste chronische Herzinsuffizienz (auf Grund systolischer Dysfunktion)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern
- paroxysmales Vorhofflimmern/Vorhofflattern

(FI Digitoxin Teva® 2018-02)

### Diuretika

Hydrochlorothiazid  
C03AA03  
generisch

Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern. Hinweis: Insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz sollte zusätzlich auch die Anwendung von Digitalis erwogen werden

(FI HCT AbZ 2014-05)

Triamteren/  
Hydrochlorothiazid  
C03EA01  
Generisch

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatogene oder nephrogene Ödeme
- Chronische Herzinsuffizienz

(FI Triamteren comp.-ratiopharm® 2018-10)

Chlortalidon  
C03BA04  
(Hygroton®)

- Behandlung von kardialen, hepatischen und nephrogenen Ödemen
- Hypertonie
- Manifeste Herzinsuffizienz

(FI Hygroton® 2018-11)

Spironolacton  
C03DA01  
generisch

Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen

(FI Spironolacton Heumann® 2016-06)

Torasemid  
C03CA04  
generisch

Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz

(FI Torasemid Heumann 2016-04)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Piretanid C03CA03 Arelix®	Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung (FI Arelix® 2018-11)
Xipamid C03BA10 generisch,	Kardiale, renale und hepatogene Ödeme (FI 2014-09)
Furosemid C03CA01 generisch	Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber (FI 2016-05)
Spirolacton + Furosemid C03EB01	Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz (FI 2016-10)
Amilorid + Hydrochlorothiazid C03EA4	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertonie</li> <li>– kardial bedingte Ödeme</li> </ul> (FI Amilorid comp.-ratiopharm® 2018-10)
If-Kanal-Hemmer	
Ivabradin C01EB17 Ivabradin-AbZ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz <math>\geq 75</math> Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablockerkontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1)</li> </ul> (FI Ivabradin-AbZ® 2017-10)
Calciumkanalblocker	
Amlodipin C08CA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertonie</li> <li>– Chronisch stabile Angina pectoris</li> <li>– Vasospastische (Prinzmetal-)Angina</li> </ul> (FI Amlodipin [besilat] AbZ® 2019-09)
Verapamil C08DA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomatische koronare Herzkrankheit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina)</li> <li>○ instabile Angina pectoris (Crescendo-angina, Ruheangina)</li> </ul> </li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"><li>○ vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)</li><li>○ Angina pectoris bei Zustand nach Myokardinfarkt bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, wenn Betarezeptorenblocker nicht angezeigt sind.</li><li>– Störungen der Herzschlagfolge bei:<ul style="list-style-type: none"><li>○ paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie</li><li>○ Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit schneller AV-Überleitung (außer bei WPW-Syndrom oder Lown-Ganong-Levine-Syndrom, siehe unter Abschnitt 4.3)</li></ul></li><li>– Hypertonie</li></ul> <p>(FI Verapamil Hennig® 2019-01)</p>
Diltiazem C08DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"><li>– Symptomatische koronare Herzkrankheit:<ul style="list-style-type: none"><li>○ chronisch stabile Angina pectoris (Belastungs-Angina)</li><li>○ instabile Angina pectoris (Crescendo-Angina, Ruhe-Angina)</li><li>○ vasospastische Angina pectoris (Prinz-metal-Angina, Variant-Angina)</li></ul></li><li>– Hypertonie</li></ul> <p>(FI Diltiazem-ratiopharm® 2015-08)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-066 (Vericiguat)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 21. April 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	10
3.3 Systematische Reviews .....	10
3.4 Leitlinien.....	34
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	72
Referenzen.....	86
Anhang .....	88

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNI	Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	Betablocker
CHF	Chronic Heart Failure
CPG	Committee for Practice Guidelines
CrI	Credible Intervals
ECRI	ECRI Guidelines Trust
eGFR	estimated by Gomerular Filtration Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HF	Heart Faillure
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HFmrEF	Heart Failure with imd-range Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Relatives Risiko
SCD	Sudden Cardiac Death
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WRF	Worsening Renal Function

## **1 Indikation**

### **Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:**

Vericiguat ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz.

### **Indikation für die Synopse:**

Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (Ejektionsfraktion < 40%) und geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) (Ejektionsfraktion von 40 bis < 45%).

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Herzinsuffizienz durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.03.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1962 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 17 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2016 [8].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Sacubitril/Valsartan

#### **Anwendungsgebiet**

Entresto® wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

ACE-Hemmer, und sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber ACE-Hemmer (Enalapril) in Kombination mit einem Betablocker**

Patienten ohne Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2019 [6].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (MM-pul-art-Druck-Herzinsuff); zuletzt geändert am 21. Februar 2019

#### **Anwendungsgebiet**

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Population) die Messung und das Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors (Intervention) gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) durch eine optimierte Therapie zu einer Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen führt (Endpunkte).

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

(1) Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, mit dem ein telemedizinisches Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks durchgeführt wird.

(2) Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und

Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.<sup>2</sup> Den Patientinnen und Patienten, die die Vergleichsintervention erhalten, wird kein Pulmonaldrucksensor implantiert.

---

## **G-BA, 2020 [7].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL); zuletzt geändert am 27. März 2020

### **Anlage 13: Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz**

- 1 Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 SGB V)

#### **1.2 Diagnostische Kriterien zur Abgrenzung der Zielgruppe**

Zur Zielgruppe gehören Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz bei systolischer Dysfunktion, bei denen eine Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung (Ejektionsfraktion, LVEF)  $\leq 40\%$  festgestellt wurde. Die LVEF muss durch ein bildgebendes Verfahren bestimmt worden sein.

Auch asymptomatische Patientinnen und Patienten können am DMP teilnehmen, wenn eine Einschränkung der LVEF  $\leq 40\%$  bereits nachgewiesen wurde.

#### **1.4 Therapeutische Maßnahmen**

##### **1.4.2 Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz**

###### **1.4.2.1 Allgemeine Grundsätze der medikamentösen Therapie**

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sollen vorrangig Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der in Nummer 1.3 genannten Therapieziele in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen wurden.

Um die nachgewiesene Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion zu erreichen, soll eine vorsichtige Aufdosierung unter engmaschiger Kontrolle der subjektiven Verträglichkeit, der Vitalparameter und der laborchemischen Befunde erfolgen.

Die Titration soll in kleinen Schritten und mit der gebotenen Wartezeit zur Beobachtung der Wirkung erfolgen. Insbesondere bei bestehender Komorbidität sollten Blutdruck, Herzfrequenz, Herzrhythmus und der Elektrolythaushalt (Natrium und Kalium) sowie die Nierenfunktion kontrolliert werden.

###### **1.4.2.2 Spezifische medikamentöse Therapieempfehlungen**

Empfohlene medikamentöse Therapie für potentiell alle symptomatischen Patientinnen und Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz:

#### Therapie mit Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer):

Für alle Patientinnen und Patienten mit einer LVEF  $\leq 40\%$  wird, unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz, eine Therapie mit einem ACE-Hemmer empfohlen. Eine Behandlung mit ACE-Hemmern verbessert die Prognose und Symptomatik der Erkrankung. Es sollen insbesondere ACE-Hemmer verwendet werden, für die eine Wirksamkeit in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz belegt ist.

Die jeweilige Zieldosis ist durch eine langsame Steigerung der Dosierung anzustreben. Wenn die optimale Zieldosis nicht erreicht wird, erfolgt die Behandlung in der maximal von der Patientin oder vom Patienten tolerierten Dosis.

#### Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern (Betablocker):

Alle klinisch stabilen Patientinnen und Patienten sollten einen Betablocker erhalten. Es sollen nur Betablocker verwendet werden, für die eine Wirksamkeit in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz belegt ist (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol succinate (CR/XL), Nebivolol für Patientinnen und Patienten  $> 70$  Jahre).

Die jeweilige Zieldosis ist durch eine langsame Steigerung der Dosierung anzustreben. Wenn die optimale Zieldosis nicht erreicht wird, erfolgt die Behandlung in der maximal von der Patientin oder vom Patienten tolerierten Dosis.

Die Dosierung von ACE-Hemmern und von Betablockern ist bei symptomatischer Hypotonie entsprechend anzupassen, so dass die Behandlung von der Patientin oder vom Patienten toleriert wird. Dabei ist zu beachten, dass vor einer Dosisreduktion aufgrund einer symptomatischen Hypotonie zunächst die Dosierung der übrigen blutdrucksenkenden Begleitmedikation reduziert wird.

#### Therapie mit Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA):

Patientinnen und Patienten mit einer LVEF  $\leq 30\%$ , die trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker und Diuretikum im Stadium NYHA II-IV sind, sollten additiv mit MRA in niedriger Dosierung behandelt werden. Voraussetzungen bei Therapiebeginn sind eine ausreichende Nierenfunktion und der Ausschluss einer Hyperkaliämie. Es ist zu beachten, dass mit steigender Dosierung die Gefahr einer Hyperkaliämie zunimmt. Daher sind in diesem Fall in der Einstellungsphase in der Regel vierwöchentliche Kontrollen des Serum-Kaliums in den ersten drei Monaten erforderlich, danach in regelmäßigen Abständen.

Empfohlene medikamentöse Therapie für ausgewählte Patientengruppen mit systolischer Herzinsuffizienz:

#### Therapie mit Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten (Angiotensinrezeptorblocker - ARB):

Bei Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit ACE-Hemmern nicht tolerieren (z.B. aufgrund eines ACE-Hemmer bedingten Hustens), kann der Wechsel auf einen ARB zur Beschwerdebesserung oder zur Beschwerdefreiheit führen.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem ARB (duale Renin-Angiotensin-Aldosteron-System - RAAS-Blockade) wird aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-profils nicht empfohlen.

#### Therapie mit Ivabradin:

Bei Patientinnen und Patienten mit einer LVEF  $\leq 35\%$  und persistierenden Symptomen (NHYA II-IV), trotz einer Behandlung mit einer evidenzbasierten Betablockerdosierung (oder maximal

tolerierte Dosis oder Betablocker-Unverträglichkeit/-Kontraindikation), einem ACE-Inhibitor (oder ARB) und einem MRA (oder ARB), die einen stabilen Sinusrhythmus und eine Ruheherzfrequenz  $\geq 75$  Schläge/Minute aufweisen, sollte eine ergänzende Medikation mit Ivabradin erwogen werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie mit Ivabradin beendet werden.

#### Therapie mit einem Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor (ARNI):

Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer optimalen Therapie mit einem ACE-Hemmer/ARB, einem Betablocker und einem MRA weiterhin symptomatisch sind, wird eine Umstellung des ACE-Hemmers/ARB auf ARNI (Sacubitril/Valsartan) empfohlen. Langzeitdaten mit Blick auf seltenere mögliche Nebenwirkungen mit dieser Therapie liegen bislang nicht vor.

#### Therapie mit Diuretika:

Alle Patientinnen und Patienten, die Stauungszeichen aufweisen, sollen mit Diuretika behandelt werden, da Diuretika die wichtigste Therapieoption zur Kontrolle des Volumenstatus darstellen. Der Nutzen ist belegt für Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika. In Kombination mit der mortalitätssenkenden Therapie soll die zur Symptomkontrolle niedrigste erforderliche Dosis verwendet werden.

#### Therapie mit Herzglykosiden (Digitalis):

Alle Patientinnen und Patienten, die trotz Therapie mit einem Betablocker ein chronisches therapierefrakteres tachykardes Vorhofflimmern aufweisen, kann eine zusätzliche Therapie mit Digitalis erwogen werden. Für Patientinnen und Patienten mit Sinusrhythmus stellt Digitalis lediglich ein Reservemedikament dar und sollte bei diesen Patientinnen und Patienten nur gegeben werden, wenn sie trotz Ausschöpfung der vorgenannten medikamentösen Therapie weiterhin im Stadium NYHA III-IV sind.

#### Orale Antikoagulationstherapie:

Bei Vorhofflimmern besteht ein besonders hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse, sodass hier in der Regel eine effektive orale Antikoagulation (bei Vitamin-K-Antagonisten INR 2-3) durchzuführen ist. In diesem Fall sollte eine ggf. bestehende Thrombozytenaggregationshemmung in der Regel beendet und auf die orale Antikoagulation umgestellt werden. Über eine in besonderen Situationen (z. B. Stent-Implantation) dennoch indizierte Kombinationstherapie ist in Kooperation mit der qualifizierten Fachärztin oder dem qualifizierten Facharzt bzw. der qualifizierten Einrichtung zu entscheiden. Die Herzinsuffizienz allein ist keine Indikation für eine orale Antikoagulation.



#### G-BA, 2011 [5].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V: Anlage 3 Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen im Katalog gem. § 116b Abs. 3 SGB V; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011

4. Spezialisierte Diagnostik und Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3 - 4)	
Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren	<p>Konkretisierung der Erkrankung: Patienten und Patientinnen mit schwerer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA 3 (I50.13) oder NYHA 4 (I50.14) oder entsprechender Stadien einer Rechtsherz- oder Globalinsuffizienz (ICD I50.0-, I50.9) oder Patienten und Patientinnen, die innerhalb der letzten 12 Monate mindestens einmal vollstationär wegen einer Herzinsuffizienz der Stadien NYHA 3 oder NYHA 4 behandelt worden sind.</p> <p>Konkretisierung des Behandlungsauftrages: Spezialisierte Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz</p> <p>Zur spezialisierten Diagnostik und Therapie werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht, sie sind Teil der vertragsärztlichen Versorgung, z. T. existieren Qualitätsvereinbarungen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anamnese</li><li>• körperliche Untersuchung</li><li>• Beratung</li><li>• Laboruntersuchungen (z. B. BNP, Troponin T / I, Digitalis-spiegel, genetische Analysen bei fam. CMP)</li><li>• bildgebende Untersuchungen z. B.<ul style="list-style-type: none"><li>-Röntgenuntersuchungen</li><li>-CT-Untersuchungen</li><li>-MRT</li></ul></li><li>• Sonographie, z. B. Duplexsonographie</li><li>• Echokardiographie</li><li>• Stressechokardiographie</li><li>• transösophageale Echokardiographie EKG-Untersuchungen, inkl. 24 Std. EKG</li><li>• 24 Std. Blutdruckmessung</li><li>• Ergometrie, Spiroergometrie</li><li>• Herzkatheter-Untersuchungen</li><li>• Blutgasanalyse</li><li>• Lungenfunktionsmessungen</li><li>• Myokardszintigraphie,</li><li>• medikamentöse Therapie</li><li>• Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen (einschließl. interventioneller Verfahren), soweit im EBM enthalten</li><li>• Versorgung mit Herzschrittmachern</li><li>• Funktionsanalysen von Herzschrittmachern, implantierten Kardiovertem und/oder implantierten Defibrillatoren</li><li>• Hypertonieschulung / INR-Patientenschulung</li><li>• Herzsportgruppen</li></ul> <p>Bei progredientem Krankheitsverlauf oder Komplikationen sowie bei besonderen Fragestellungen können noch weitere Maßnahmen notwendig werden.</p>
Sächliche und personelle Anforderungen	Hinsichtlich der fachlichen Befähigung, der Aufrechterhaltung der fachlichen Befähigung, den apparativen, organisatorischen, räumlichen Voraussetzungen einschließlich der Überprüfung der Hygienequalität gelten die
	<p>Qualitätssicherungs-Vereinbarungen nach § 135 Abs. 2 SGB V entsprechend.</p> <p>Darüber hinaus gilt: Krankenhäuser verfügen über eine kardiologische Fachabteilung oder über eine Abteilung für Innere Medizin mit einem Schwerpunkt Kardiologie zur stationären Versorgung der Patientinnen und Patienten sowie eine Intensivstation.</p> <p>Die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz erfolgt in einem interdisziplinären Team, das durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Schwerpunkt Kardiologie geleitet wird.</p> <p>In die interdisziplinäre Zusammenarbeit sollen folgende Fachabteilungen und/oder Fachärzte oder Fachärztinnen bzw. Disziplinen bei Bedarf einbezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Labormedizin</li><li>• Radiologie</li><li>• Nephrologie</li><li>• Nuklearmedizin</li><li>• Kardiochirurgie</li><li>• Transplantationsmedizin</li></ul> <p>Diese Fachdisziplinen können auch durch vertraglich vereinbarte Kooperationen mit externen Leistungserbringern, mit niedergelassenen Vertragsärztinnen oder Vertragsärzten oder anderen nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäusern eingebunden werden.</p> <p>Eine 24-Stunden-Notfallversorgung mindestens in Form einer Rufbereitschaft muss für die Fachdisziplin Kardiologie gewährleistet sein.</p> <p>Das Krankenhaus muss mindestens 500 dieser Patienten pro Jahr behandeln.</p> <p>Qualifikationsvoraussetzungen an das Behandlungsteam: Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams müssen über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz verfügen und sollen regelmäßig an spezifischen Fortbildungsveranstaltungen sowie interdisziplinären Fallkonferenzen teilnehmen, sowie Kompetenz in der Hypertonieschulung / INR -Patientenschulung erwerben.</p> <p>Verpflichtung zur Dokumentation und Auswertung: Das Krankenhaus führt eine Dokumentation durch, die eine ergebnisorientierte und qualitative Beurteilung der Behandlung ermöglicht.</p> <p>Leitlinienorientierte Behandlung: Die Behandlung soll sich an medizinisch wissenschaftlich anerkannten und möglichst qualitativ hochwertigen Leitlinien orientieren, die auf der jeweils besten verfügbaren Evidenz basieren.</p>
Überweisungserfordernis	Bei Erstzuweisung besteht ein Überweisungserfordernis durch einen Vertragsarzt oder eine Vertragsärztin (im Ausnahmefall im stationären Bereich als Konsil oder hausinterne Überweisung).

## 3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

## 3.3 Systematische Reviews

---

**Al-Gobari M et al., 2018 [1].**

Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews

### Fragestellung

To summarise and synthesise the current evidence regarding the effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death (SCD) and all-cause mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

### Methodik

#### Population:

- HF patients with an ejection fraction  $\leq 45\%$

#### Intervention/Komparator:

- Beta-blockers (BBs) vs. placebo ‚usual care‘
- Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) vs. Placebo
- Angiotensin receptor blockers (ARBs) vs. Placebo or ACE-i.
- Antialdosterones or mineralocorticoidreceptor antagonists vs. Placebo, ‚usual care‘
- Sacubitril; valsartan/ACE-i
- Combined ARB/neprilysin inhibitors vs. placebo
- [Amiodarone, statins or fish oil supplementation vs. Placebo: nicht zugelassen für AWG]
- we categorised the evidence of the included interventions into three categories: (1) effective interventions; (2) ineffective interventions; and (3) uncertain evidence (conflicting or inconclusive evidence).

#### Endpunkte:

- sudden cardiac death (SCD) and/or all-cause mortality

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, ISI Web of Science and Cochrane Library from inception to May 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) & Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 41 trials

#### Charakteristika der Population:

- population of the included reviews consisted of HF patients with an ejection fraction  $\leq 45\%$  in most studies and a corresponding New York Heart Association classification ranging from I to IV.
- All reviews were systematic, except two reviews for antiarrhythmic drugs (AADs).
- At the time of their publication, 15 out of 41 reviews (37%) had corresponding authors based in the USA, 7 (17%) in Canada, 6 (15%) in China, 3 in Chile, 2 in France, 2 in the UK and the 6 remaining in other countries.

#### Qualität der Studien:

- AMSTAR scores for quality assessment of the included reviews widely ranged from 2 to 10 (out of 11).
- The quality of evidence for BBs and antialdosterone agents obtained a high quality on the GRADE scale, while ACE-i, amiodarone and statins obtained a moderate quality. However, combined ARB/neprilysin inhibitors had a moderate and high quality for SCD and all-cause mortality outcomes, respectively, whereas ARBs had a low quality of evidence (table 2).

#### Studienergebnisse:

- Beta-blockers, antialdosterones and combined ARB/neprilysin inhibitors appeared effective to prevent SCD and all-cause mortality (table 2).
- ACE-i significantly reduced all-cause mortality but not SCD events (table 2)..
- ARBs and statins were ineffective where antiarrhythmic drugs and omega-3 fatty acids had unclear evidence of effectiveness for prevention of SCD and all-cause mortality (table 2).

**Table 2** Summary of findings and GRADE evaluation for sudden cardiac death (SCD) and all-cause mortality prevention

**Drug interventions for SCD and all-cause mortality prevention in heart failure patients**

Outcome	Intervention/comparison	Assumed risk with comparator	Corresponding risk with intervention	Relative effect (95% CI)	Number of participants (no. of studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
<b>SCD</b>							
	Beta-blockers/placebo	77 per 1000	54 per 1000 (49–60)	OR 0.69 (0.62 to 0.77)	24 779 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I <sup>2</sup> =0% (p=0.57)
	Antialdosterone inhibitor/ placebo; †usual care	61 per 1000	49 per 1000 (41–60)	RR 0.81 (0.67 to 0.98)	8301 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I <sup>2</sup> =8% (p=0.36)
	ARB; neprilysin inhibitor/ACE-i	74 per 1000	60 per 1000 (51–70)	RR 0.81 (0.69 to 0.95)	8399 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†	
	ACE-i/placebo	59 per 1000	54 per 1000 (43–65)	OR 0.91 (0.73 to 1.11)	6988 (30 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate‡	I <sup>2</sup> =0% (p=0.94)
	ARB (or ARB+ACE i)/Placebo; ACE-i	See comment	See comment	Not estimable	13 884 (5 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†§	I <sup>2</sup> =78% (p=0.010). Overall, we did not pool the studies because of heterogeneity
	Statins/placebo; †usual care	108 per 1000	100 per 1000 (76–131) (99 per 1000 (72–131))	RR 0.92 (0.7 to 1.21) (OR 0.90 (0.64 to 1.24))	10 077 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate¶	I <sup>2</sup> =42.6% (p=0.094)
	Amiodarone/placebo; †usual care	118 per 1000	93 per 1000 (79–110)	RR 0.79 (0.67 to 0.93)	5006 (11 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†‡	
	Omega 3 fatty acids/placebo; †usual care	93 per 1000	88 per 1000 (77–102)	RR 0.94 (0.82 to 1.09)	6975 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate†	
<b>All-cause mortality</b>							
	Beta-blockers/placebo	178 per 1000	127 per 1000 (113–141)	OR 0.67 (0.59 to 0.76)	24 779 (26 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High*	I <sup>2</sup> =40 % (p = 0.02)
	Antialdosterone inhibitor / placebo; †usual care	200 per 1000	162 per 1000 (146–176)	RR 0.81 (0.74 to 0.88)	9019 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	I <sup>2</sup> = 0% (p= 0.56)
	ARB; neprilysin inhibitor /ACE -i	183 per 1000	158 per 1000 (145–172)	RR 0.86 (0.79 to 0.94)	14 742 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	I <sup>2</sup> = 0% (p = 0.42)
	ACE-i/placebo	219 per 1000	178 per 1000 (158–198)	OR 0.77 (0.67 to 0.88)	7105 (32 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	I <sup>2</sup> =0% (p= 0.95)
	ARB (or ARB+ACE -i)/ placebo; ACE-i.	183 per 1000	177 per 1000 (161–197)	RR 0.97 (0.88 to 1.08)	19 510 (27 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†**	I <sup>2</sup> = 24% (p = 0.14)
	Statins/placebo; †usual care	273 per 1000	240 per 1000 (205–278) (233 per 1000 (199–273))	RR 0.88 (0.75 to 1.02) OR 0.81 (0.66 to 1)	11 024 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate¶	I <sup>2</sup> = 37.7% (p =0.063)
	Amiodarone/placebo; †usual care	264 per 1000	237 per 1000 (211–266)	RR 0.90 (0.80 to 1.01)	5006 (11 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ Low†‡	
	Omega 3 fatty acids/ placebo; †usual care	291 per 1000	274 per 1000 (253–294)	RR 0.94 (0.87 to 1.01)	6975 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ Moderate	

\*Although graded high, this might be downgraded into moderate if we strictly consider the risk of bias of primary studies other than an overall estimation.

†Estimation comes from one single clinical trial. No data obtained from other relevant studies for this outcome.

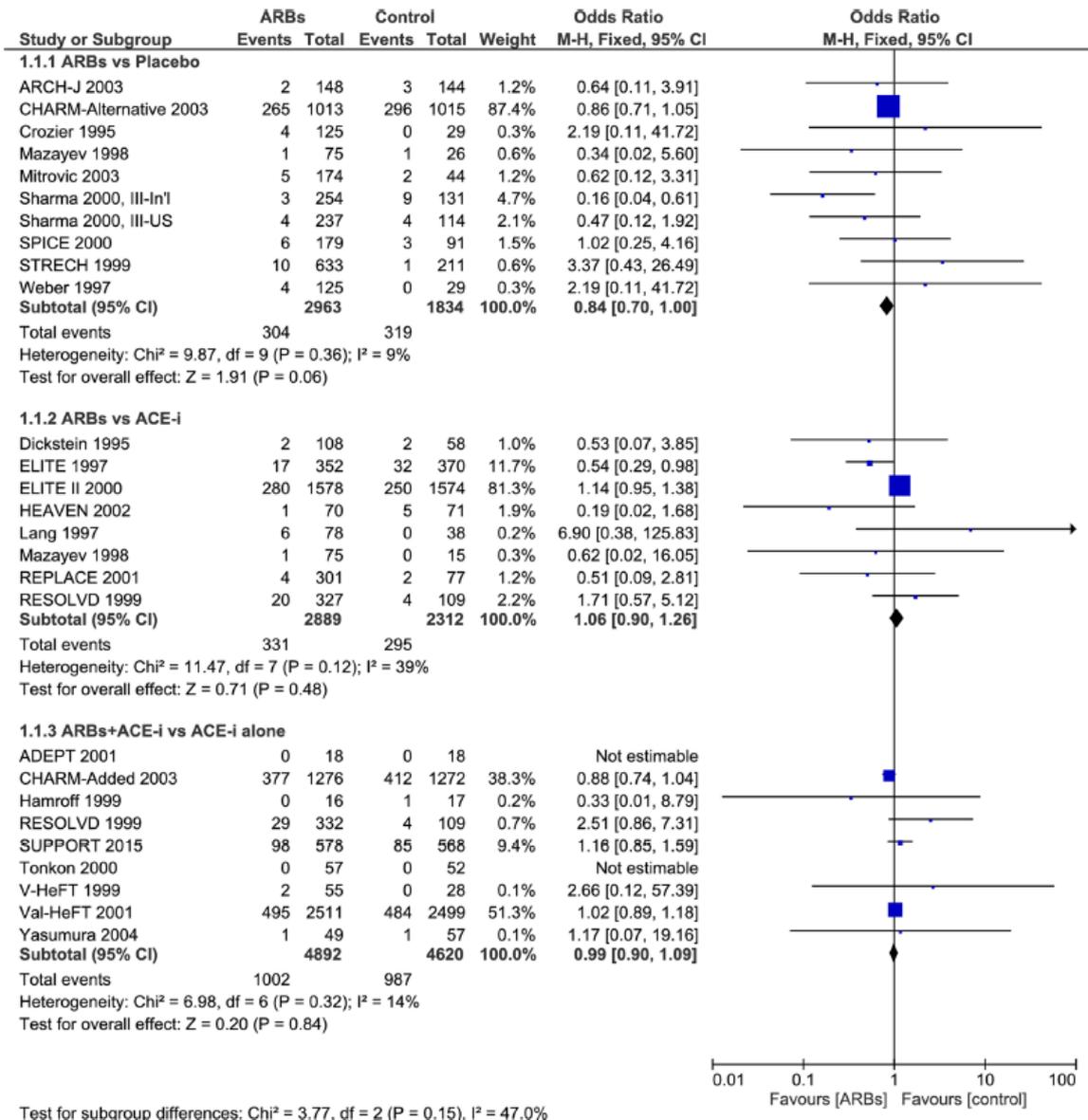
‡The studies reported to generally have a moderate to high risk of bias due to allocation concealment and blinding reporting.

¶Likelihood of publication bias presence with an asymmetric funnel plot.

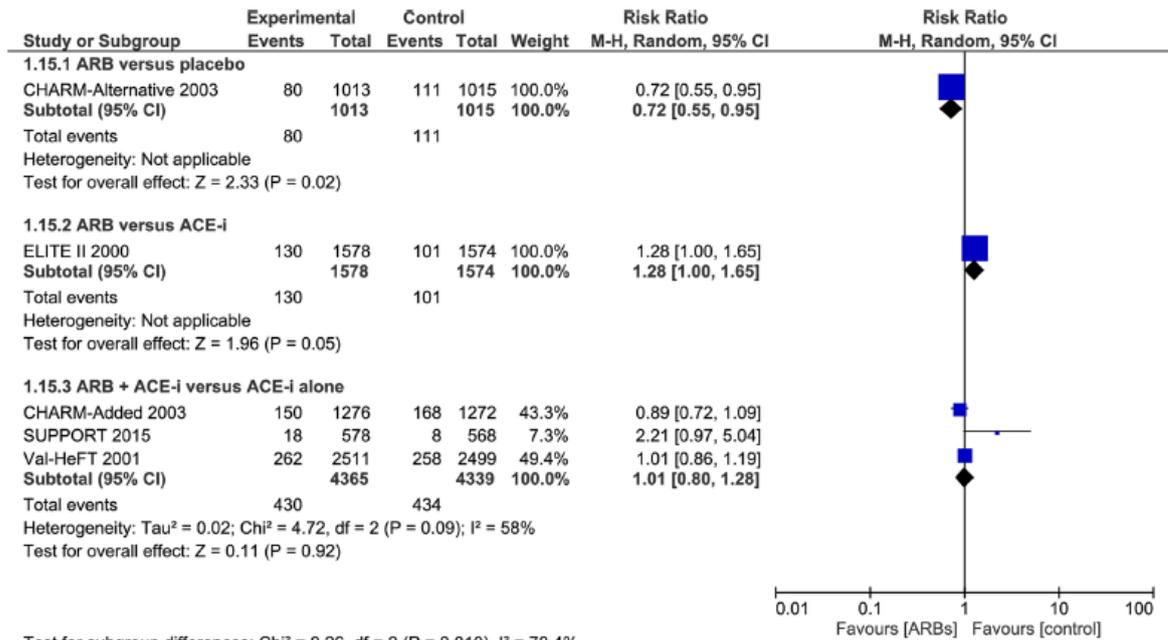
§Inconsistent results ranged from no effect to insignificant increase of events (I<sup>2</sup> = 71%).

\*\*Most studies have small sample and wide CIs including no effect with appreciable harm or benefit.

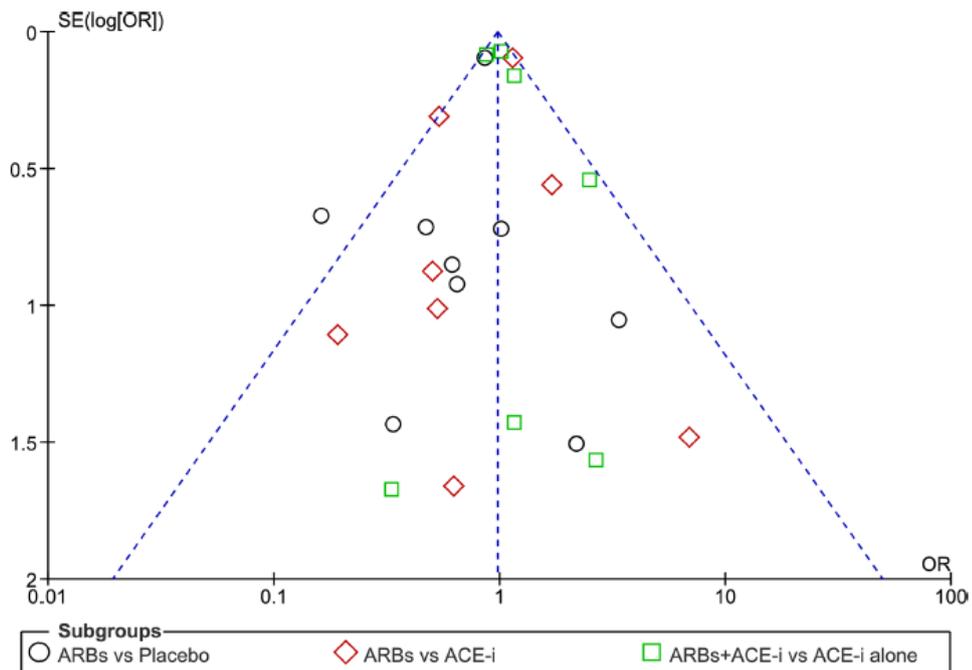
ACE-i, ACE inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; I<sup>2</sup>, between-study variance due to heterogeneity; RR, risk ratio.



**Figure 2** Efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with placebo, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i) or combined in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of all-cause mortality.



**Figure 3** Efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with placebo, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i) or combined in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of sudden cardiac death (SCD).



**Figure 4** Funnel plot of SE (log OR) by OR to evaluate publication bias for the efficacy of angiotensin receptor blockers (ARBs) compared with control in heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) for the prevention of all-cause mortality.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our overview indicates that only three drug interventions (BBs, antialdosterones, combined ARB/nepriylsin inhibitors) significantly reduce SCD and improve overall survival among individuals with HF and reduced ejection fraction. However, there is no evidence of effectiveness of ARBs to reduce neither all-cause mortality nor SCD (with a low quality of evidence), and ACE-

i do not significantly reduce SCD events. When the goal of drug therapy is to reduce SCD, especially in high-risk patients, our synthesis supports the use of the most effective regimen.

#### *Kommentare zum Review*

We did not assess the AMSTAR score for six studies, of which two <sup>46 47</sup> were narrative reviews, two <sup>25 44</sup> were individual participant or patient data meta-analyses and the other two <sup>26 32</sup> were overviews of reviews.

---

### **Hartmann C et al., 2018 [9].**

The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

To study the additional effect of therapy with ivabradine in terms of cardiovascular death, all-cause mortality, hospitalization due to HF, heart rate and functional status in studies reporting those effects in HF<sub>rEF</sub> populations.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adult patients with chronic HF<sub>rEF</sub> and with the majority using beta-blockers

##### Intervention/Komparator:

- Ivabradine vs. carvedilol/bisoprolol/placebo

##### Endpunkte:

- cardiovascular death, all-cause mortality, hospitalization due to HF, heart rate and functional status outcomes before and after therapy

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, Pubmed, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, Scopus, SciELO and LILACS databases for studies published up to June 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven trials (n= 17,747 participants)

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Characteristics of included studies

Study, year	Reference number	Location	N	Male	Age (years)	Population	LVEF (%)	Ischemic HF	Baseline HR (beats/min)	Beta-blocker use	≥50% beta-blocker target dose	Beta-blocker target dose (%)	Intervention	Control	Duration (months)
Tsutsui et al. (2016)	[15]	Japan	103	85.7	59.0 (13.1)	Chronic HF, LVEF ≤ 35% and HR ≥ 75 beats/min	28.4 (5.1)	42.9	82.7 (7.4)	92.9	63.3	35	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	1.5
Volterrani et al. (2011)	[14]	Italy	80	68	66.8 (9.5)	Chronic HF and NYHA II and III	27 (4.9)	81	76.7 (12.8)	100	100	Not reported	Ivabradine 5 mg BID	Carvedilol	3
Amosova et al. (2011)	[11]	Italy	29	89.7	59.0 (5.4)	Ischemic HF and LVEF < 45%	39.1 (5.5)	100	75.9 (2.97)	100	100	41.4	Ivabradine 7.5 mg BID	Bisoprolol	2
Mansour et al. (2011)	[12]	Egypt	53	60	49.0 (13)	Idiopathic dilated cardiomyopathy, LVEF < 40% and HR > 70 beats/min	30.2 (5.6)	0	84 (10)	100	19	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Carvedilol	3
Sarullo et al. (2010)	[13]	Italy	60	75	52.7 (5.3)	Chronic HF, LVEF ≤ 40% and HR > 70 beats/min	29.8 (6.0)	100	75 (3)	60	Not reported	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	3
Swedberg et al., 2010	[8]	37 countries	6505	76	60.4 (11.4)	Chronic HF, LVEF ≤ 35% and HR ≥ 70 beats/min	29 (5.1)	68	79.9 (9.6)	89	56	26	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	22.9
Fox et al., 2008	[7]	33 countries	10,917	83	65 (8.4)	Stable coronary artery disease and LVEF < 40%	32.4 (5.5)	100	71.6 (9.9)	87	Not reported	Not reported	Ivabradine 7.5 mg BID	Placebo	19

Data are shown as n (%) or mean ± SD. HF heart failure, LVEF left ventricular ejection fraction, NYHA New York Heart Association, HR heart rate, BID twice daily

## Qualität der Studien:

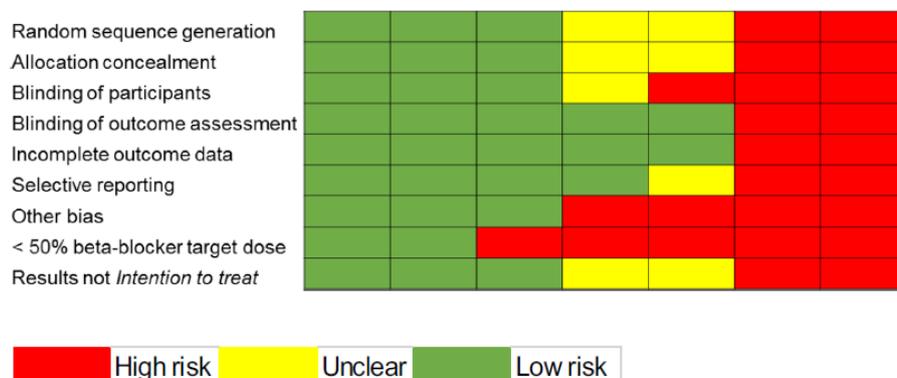
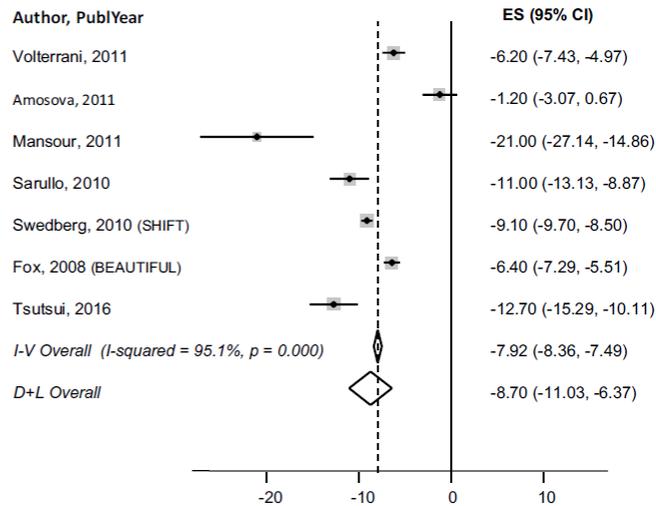


Fig. 2 Quality of included studies by the Cochrane risk of bias tool

## Studienergebnisse:

- Pooled relative risks RR (95%) for HF:
  - all-cause mortality = 0.98 (0.90–1.06), ( $I^2 = 57.8\%$ ,  $p = 0.124$ )
  - cardiovascular death for HF = 0.99 (0.91–1.08), ( $I^2 = 65.8\%$ ,  $p = 0.087$ )
  - hospitalization for HF = 0.87 (0.68–1.12), ( $I^2 = 89.1\%$ ,  $p = 0.002$ )
- Heart rate analysis (CI 95%) showed a decrease of 8.7 (6.37–11.03) beats/ min with ivabradine compared to the control group (Fig. 4), with high heterogeneity between the studies ( $I^2 = 95.1\%$ ,  $p < 0.001$ ).

Fig. 4 Effect of ivabradine on heart rate outcome



- The subgroup analysis by beta-blocker dose showed that, in studies reporting all of the studied population on recommended treatment (at least 50% of the beta-blocker target dose), heart rate (CI 95%) decreased by 4.70 (3.67–5.73). On the other hand, within groups or studies which reported < 100% of the studied population on recommended treatment or which did not report the dose, heart rate decreased by 8.60 (8.13–9.08). This indicates ivabradine had a significantly smaller effect on heart rate when the beta-blocker dose was optimum. Metaregression by beta-blocker target dose was prevented by the lack of sufficient beta-blocker usage information in the included studies.
- The pooled relative risk RR (95%) of cardiac disorders was 0.86 (0.67–1.11); of respiratory disorders, 0.80 (0.66–0.97); of neurological disorders, 0.84 (0.73–0.97); and of renal disorders, 1.24 (0.95–1.63)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Ivabradine significantly reduces heart rate, and the heart rate effect size is smaller when beta-blocker dose was optimum. Therefore, the additional effect of ivabradine on heart rate appears to be inversely correlated with the dose of beta-blocker. The use of ivabradine shows no significant changes on hospitalization due to HF, cardiovascular death and all-cause mortality outcomes. Unreported beta-blocker doses and beta-blocker doses lower than recommended limit the conclusions on the additional effect of ivabradine. Further well-designed prospective studies are warranted to study the additional effects of ivabradine, especially on final outcomes.

### Kommentare zum Review

The magnitude of the effect of ivabradine in HFrEF cannot be known with certainty since the beta-blocker dose was not achieved or not reported in all studies. Therefore, it remains unclear whether ivabradine has an isolated effect or if the effects reported in the included studies could be attributed to the beta-blocker target doses and their primary reduction in heart rate.

---

**Tai C et al., 2017 [16].**

Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials

**Fragestellung**

To assess the efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) on all-cause and cardiovascular (CV) mortality in patients with heart failure.

**Methodik**

Population:

- HF patients with reduced ejection fraction (HF<sub>r</sub>EF, left ventricular ejection fraction  $\leq 45\%$ )

Intervention/Komparator:

- ACEIs and ARBs treatment with placebo treatment, no treatment, or other anti-HF drugs treatment;

Endpunkte:

- All-cause mortality and CV mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for randomized clinical trials (RCTs) from November 1977 to June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 38 studies:
  - six trials (n = 8404) compared ARBs with placebo,
  - 32 trials (n = 39,254) compared ACEIs with various control therapies, (13 arms (n = 10,134) compared with placebo treatment; 10 arms (n = 8714) in which the comparator was active treatment
  - nine trials (n = 20,406) compared ACEIs with ARBs.

## Charakteristika der Population:

**Table 1** Study characteristics

Study, year	No of patients	Drugs		Baseline characteristics			Follow-up, w	Cause of heart failure					Risk factors			Jadad Score
		Treatment	Control	Men, %	Age, y	LVEF, %		MI, %	HTN, %	ICM, %	NICM, %	VHD, %	DM, %	HTN, %	AF, %	
<b>ARBs vs Controls</b>																
Havranek [43], 1999	218	Irbesartan	Placebo	82	60	≤0.40	12	–	–	67	–	–	–	–	–	2
STRETCH [45], 1999	844	Candesartan	Placebo	68	62	0.35–0.45	12	–	29	71	2	2	–	–	–	4
SPICE [44], 2000	270	Candesartan	Placebo	69	66	<0.35	12	–	4	71	16	11	48	34	24	5
ARCH-J [47], 2003	292	Candesartan	Placebo	78	64	≤0.45	24	25	7	–	57	8	–	–	–	4
Val-HeFT [46], 2001	5010	Valsartan	Placebo	80	63	≤0.40	100	–	7	57	31	–	26	–	12	5
CHARM-Alternative [13], 2003	2028	Candesartan	Placebo	68	67	≤0.40	135	–	6	68	–	–	27	50	25	5
<b>ARBs vs ACEIs</b>																
REPLACE [42], 2001	378	Telmisartan	Enalapril	89	64	≤0.40	12	–	–	–	–	–	–	–	–	4
HEAVEN [40], 2002	141	Valsartan	Enalapril	75	67	≤0.45	12	–	–	87	–	–	–	–	–	3
Dickstein [39], 1995	166	Losartan	Enalapril	78	64	<0.35	12	–	–	69	3	12	–	23	–	3
ELITE [14], 1997	722	Losartan	Captopril	67	73	≤0.40	48	–	–	68	–	–	25	57	23	4
ELITE II [10], 2000	3152	Losartan	Captopril	70	71	≤0.40	72	–	–	–	–	–	24	49	30	5
RESOLVD [12], 1999	768	Candesartan	Enalapril	84	63	<0.40	43	–	–	72	–	–	–	–	–	5
OPTIMAAL [9], 2002	5477	Losartan	Captopril	71	67	<0.35	130	100	0	0	0	0	17	36	10	5
VALIANT [11], 2003	14,703	Valsartan	Captopril	69	65	≤0.35–0.45	107	100	0	0	0	0	23	55	–	5
Lang [41], 1997	116	Losartan	Enalapril	78	58	≤0.45	12	–	4	47	44	3	–	–	–	3
<b>ACEIs vs Controls</b>																
AIRE [2], 1993	1986	Ramipril	Placebo	74	65	–	60	–	–	–	–	–	12	28	–	5
Balplitt [23], 1998	169	Captopril	Placebo	–	–	–	24	–	–	–	–	–	–	–	–	2
CASSIS [24], 1995	96	Enalapril	Placebo	83	58	<0.40	12	–	–	70	30	–	23	–	–	3
Chalmers [25], 1987	130	Lisinopril	Placebo	69	58	–	12	–	13	48	30	8	–	–	–	2
Colfer [26], 1992	172	Benazepril	Placebo	–	–	≤0.35	12	–	–	–	–	–	–	–	–	2
CONSENSUS [3], 1987	253	Enalapril	Placebo	70	71	–	27	–	–	73	15	26	23	25	58	3
FEST [27], 1995	308	Fosinopril	Placebo	74	63	≤0.35	12	–	–	–	–	–	–	–	–	4
FHFSG [28], 1995	241	Fosinopril	Placebo	80	62	≤0.35	24	–	–	–	–	–	–	–	–	3
Lechat [29], 1993	125	Perindopril	Placebo	–	–	–	12	–	–	–	–	–	–	–	–	3
Newman [30], 1988	105	Captopril	Placebo	–	–	–	12	–	–	–	–	–	–	–	–	2
SAVE [4], 1992	2231	Captopril	Placebo	82	59	≤0.40	144	100	–	–	–	–	21	43	–	5
SOLVD [5], 1991	2569	Enalapril	Placebo	80	61	≤0.35	166	–	–	–	–	–	26	42	10	5
TRACE [6], 1995	1749	Trandolapril	Placebo	72	68	≤0.35	96–200	100	–	–	–	–	14	23	–	5
Aguilar [31], 1999	345	Captopril	Digoxin	68	63	–	216	–	–	–	–	–	–	–	–	3

**Table 1** Study characteristics (Continued)

Study, year	No of patients	Drugs		Baseline characteristics			Follow-up, w	Cause of heart failure					Risk factors			Jadad Score
		Treatment	Control	Men, %	Age, y	LVEF, %		MI, %	HTN, %	ICM, %	NICM, %	VHD, %	DM, %	HTN, %	AF, %	
CARMEN [32], 2008	381	Enalapril	Carvedilol	80	62	<0.40	72	–	–	–	–	–	14	32	17	4
CIBIS III [33], 2011	217	Enalapril	Bisoprolol	71	73	≤0.35	96	–	25	61	12	12	21	59	54	5
Cowley [34], 1994	209	Captopril	Flosequinan	–	–	–	48	–	–	–	–	–	–	–	–	3
Dohmen [35], 1997	266	Captopril	Ibopamine	84	62	<0.40	24	–	6	67	27	–	8	–	15	3
Hy-C [36], 1992	104	Captopril	Hydralazine	86	52	0.2(m)	32	–	–	59	34	4	–	–	17	3
IMPRESS [37], 2007	573	Lisinopril	Omapatrilat	89	64	–	>40	–	4	66	24	3	–	–	–	5
Northridge [38], 1999	45	Captopril	Candoxatril	87	63	<0.40	12	–	–	–	–	–	–	–	–	2
OVERTURE [7], 2002	5770	Enalapril	Omapatrilat	79	63	≤0.30	58	–	–	56	–	–	31	–	–	5
V-HeFT II [8], 1991	804	Enalapril	Nitrates	–	61	<0.45	96	–	–	–	–	–	20	48	14	3

Data was absent in the original article

No number, LVEF left ventricular ejection fraction, MI myocardial infarction, HTN hypertension, DM diabetes mellitus, AF atrial fibrillation, ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB angiotensin II Receptor Blockers, ICM ischemic cardiomyopathy, NICM non-ischemic cardiomyopathy, VHD valvular heart disease, m mean

## Qualität der Studien:

- There were 32 studies of good quality (Jadad score ≥ 3) with low risk of bias and six studies of low quality (Jadad score < 3) with high risk of bias.

## Studienergebnisse:

Effect of ACEIs and ARBs on all-cause mortality:

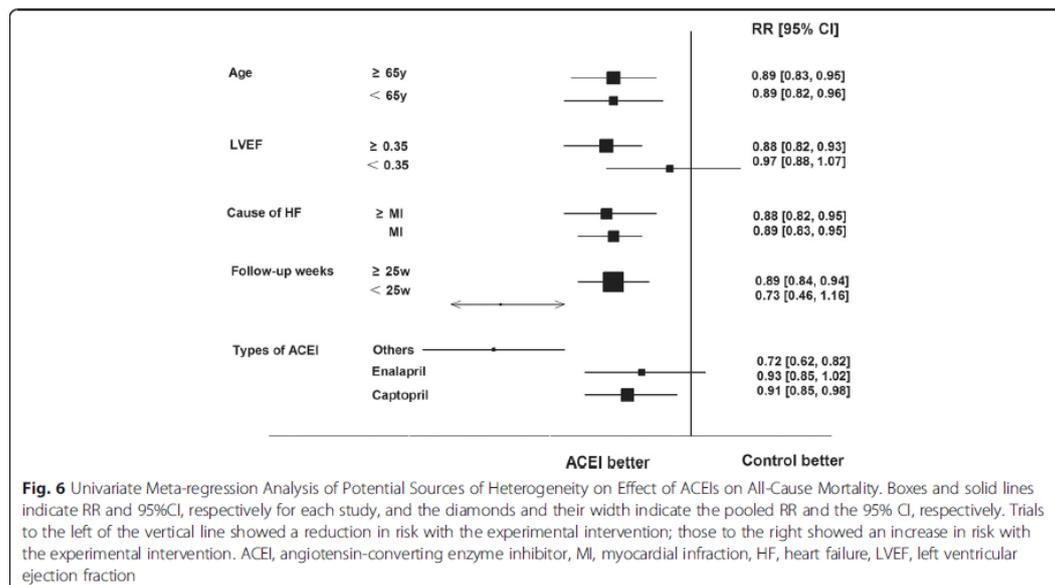
- Thirty-two studies reported the effect of ACEIs on all-cause mortality in a total of 39,254 HF patients with moderate heterogeneity in overall analysis ( $I^2 = 44\%$ ,  $p = 0.005$ ). ACEIs were associated with a statistically significant 11% reduction in all-cause mortality (RR: 0.89, 95% CI: 0.83–0.96,  $p = 0.001$ , Fig. 2). Similar findings were observed when ACEIs were compared

with placebo treatment ( $p < 0.001$ ). However, when ACEIs were compared with active treatment or ARBs, ACEIs did not significantly reduce all-cause mortality. There was no evidence of publication bias ( $p = 0.833$ ).

- Moreover, 15 studies [9–14, 39–47] reported the effect of ARBs on all-cause mortality in a total of 28,814 HF patients with no significant heterogeneity in overall analysis ( $I^2 = 26\%$ ,  $p = 0.17$ ). ARBs were not associated with a reduction in all-cause mortality (RR: 1.03, 95% CI: 0.98–1.08,  $p = 0.28$ , Fig. 3). There was no evidence of publication bias ( $p = 0.921$ ).

Effect of ACEIs and ARBs on CV mortality:

- Seventeen studies reported the effectiveness of ACEIs for CV mortality in a total of 28,302 HF patients with moderate heterogeneity in overall analysis ( $I^2 = 51\%$ ,  $p = 0.009$ ). ACEIs were associated with a statistically significant 14% reduction in CV mortality (RR: 0.86, 95% CI: 0.78–0.94,  $p = 0.001$ , Fig. 5). Similar findings were observed when ACEIs treatment was compared with placebo treatment ( $p < 0.001$ ). However, when ACEIs were compared with active treatment or ARBs, ACEIs did not significantly reduce CV mortality. There was no evidence of publication bias ( $p = 0.967$ ).
- Moreover, 11 studies reported the effectiveness of ARBs for CV mortality in a total of 27,991 HF patients with no significant heterogeneity in overall analysis ( $I^2 = 40\%$ ,  $p = 0.08$ ). ARBs were associated with no reduction in CV mortality (RR: 1.01, 95% CI: 0.92–1.12,  $p = 0.78$ ). Similar findings were observed when ARBs were compared with placebo or ACEIs ( $p \leq 0.50$ ). And there was no evidence of publication bias ( $p = 1.000$ ).



### Anmerkung/Fazit der Autoren

In 47,662 subjects, our meta-analysis shows that ACEIs, but not ARBs reduce all-cause mortality and cardiovascular deaths in HF patients. Thus, ACEIs should be considered as first-line therapy to limit excess mortality and morbidity in this population.

### Kommentare zum Review

These trials used different ACEIs or ARBs at a different dosage. It is likely that different ACEIs and ARBs may have a total different effect on the cardiac mortality. Moreover, the present study is unable to address whether the efficacy may be varied in HF patients with different ethnic backgrounds.

---

**Pei H et al., 2019 [11].**

Ivabradine Improves Cardiac Function and Increases Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure A Systematic Review and Meta-Analysis

**Fragestellung**

To systematically review and conduct a meta-analysis of the ivabradine-induced improvement in cardiopulmonary function, exercise capacity, and primary composite endpoints in patients with chronic heart failure (CHF).

**Methodik**

Population:

- CHF patients whose ejection fraction was decreased or preserved

Intervention/Komparator:

- Ivabradine vs. standard anti-heart failure therapy, including angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARBs),  $\beta$ -blockers, calcium antagonists and diuretics.

Endpunkte:

- Heart rate (HR), left ventricular ejection fraction (LVEF), peak early diastolic mitral flow velocity/late diastolic mitral flow velocity (E/A), peak early diastolic mitral flow velocity/peak early diastolic mitral annular velocity (E/Em), minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO<sub>2</sub>), peak oxygen consumption (peak VO<sub>2</sub>), and NYHA class.
- The exercise capability evaluation index included the exercise duration with a submaximal load and the 6-minute walk distance.
- Severe adverse events, cardiac dysfunction, nervous system disorder, and visual disturbance during the treatment and follow-up period.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases, including PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Clinical Trials and European Union Clinical Trials, were searched from inception until August 2017 for all clinical RCTs

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 studies, 12 with 6,526 systematically reviewed patients (qualitative analysis) and 10 studies with 18,036 patients, were subjected to metaanalysis.

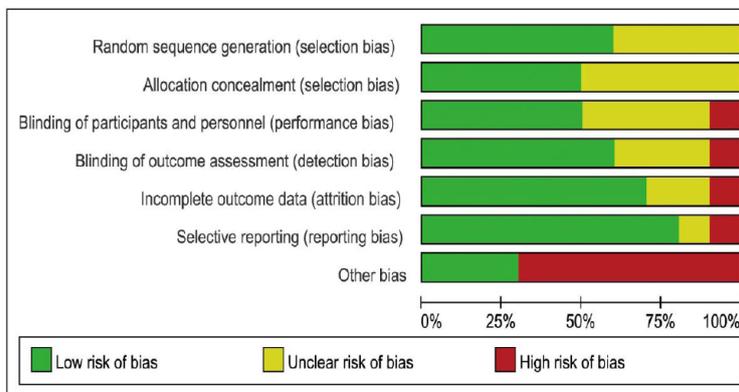
### Charakteristika der Population:

**Table II.** Baseline Characteristics of the Ivabradine Group and the Standard Anti-Heart Failure Treatment Group

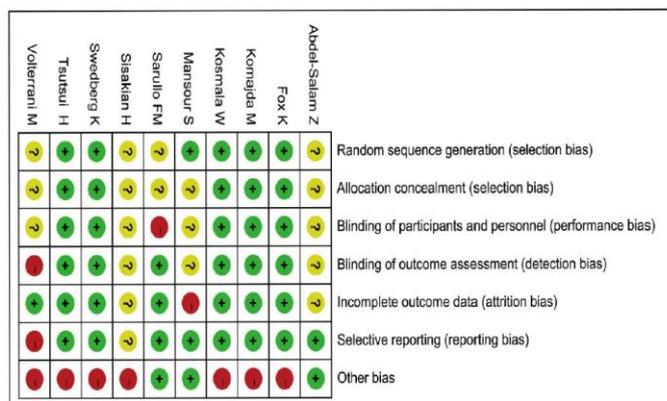
Study	Year	Number of participants	Age (year)	BMI kg/m <sup>2</sup>	Males, n	HR, bpm	LVEF, %	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	NYHA class I/II/III/IV
Komajda M	2017	95	72.0 (66.0-78.0)	29.6 (26.4-35.6)	36	75 (72-78)	60 (54-66)	132 (123-142)	76 (69-84)	0/76/19/0
		84	73.0 (67.0-79.0)	28.8 (26.8-32.8)	27	74 (71-79)	61 (55-67)	133 (120-145)	80 (70-85)	0/69/15/0
Sisakian H	2016	27	58.2 ± 12.2	N/A	22	81.3 ± 7.9	30.6 ± 6.66	120.2 ± 15.59	76.2 ± 10.98	0/6/21/0
		27	61.4 ± 9.67	N/A	22	76.4 ± 4.95	30.3 ± 5.76	118.3 ± 12.33	74.3 ± 7.17	0/5/22/0
Tsutsui H	2016	42	60.0 ± 13.9	24.6 ± 4.6	37	83.4 ± 8.2	28.4 ± 4.9	119.5 ± 16.2	72.5 ± 12.1	0/39/3/0
		42	59.4 ± 12.7	24.3 ± 4.3	34	81.5 ± 7.4	28.5 ± 4.9	113.2 ± 16.9	70.3 ± 10.4	0/38/3/0
Abdel-Salam Z	2015	20	49.1 ± 15.7	N/A	10	85 ± 12	34 ± 4	101 ± 17	69 ± 12	0/6/12/2
		23	52.3 ± 13.5	N/A	13	84 ± 10	30 ± 8	91 ± 5	61 ± 4	0/5/14/4
Kosmala W	2013	30	66.5 ± 8.5	30.3 ± 4.0	7	72 ± 7	67 ± 7	130 ± 18	75 ± 8	N/A
		31	68.0 ± 8.7	29.1 ± 4.4	4	70 ± 6	69 ± 6	133 ± 17	76 ± 7	N/A
Volterrani M	2011	42	66.5 ± 9.2	26.4 ± 3.0	28	75.7 ± 12.5	28 ± 4.7	124.8 ± 12.9	71.9 ± 8.6	0/21/21/0
		38	66.7 ± 10.1	26.8 ± 3.2	26	76.7 ± 12.8	26 ± 5.0	125.4 ± 15.2	74.8 ± 9.1	0/22/16/0
Mansour S	2011	30	47 ± 13	N/A	18	96 ± 15	32.1 ± 6.1	97 ± 15	N/A	0/7/22/1
		23	52 ± 13	N/A	14	84 ± 10	29.0 ± 7.4	91 ± 5	N/A	0/3/14/6
Sarullo FM	2010	30	52.1 ± 6.1	N/A	23	75 ± 3	30.6 ± 6	109 ± 7	N/A	0/17/13/0
		30	52.9 ± 4.9	N/A	22	76.7 ± 12.8	29.9 ± 6	110 ± 9	N/A	0/18/12/0
Swedberg K	2010	3241	60.7 ± 11.2	28.0 ± 5.1	2462	79.9 ± 9.5	29.0 ± 5.1	122.0 ± 16.1	75.7 ± 9.6	0/1585/1605/50
		3264	60.1 ± 11.5	28.0 ± 5.0	2508	80.1 ± 9.8	29.0 ± 5.2	121.4 ± 15.9	75.6 ± 9.4	0/1584/1618/61
Fox K	2008	5479	65.3 ± 8.5	28.4 ± 4.4	4540	71.5 ± 9.8	32.4 ± 5.5	128.1 ± 15.7	77.4 ± 9.3	840/3346/1293/0
		5438	65.0 ± 8.4	28.5 ± 4.4	4507	71.6 ± 9.9	32.3 ± 5.5	127.9 ± 15.5	77.5 ± 9.2	840/3359/1239/0

BMI indicates body mass index; HR, heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; NYHA, New York Heart Association; and N/A, not applicable. Data are the median (IQR, interquartile range) or mean ± SD.

### Qualität der Studien:



**Supplemental Figure 1.** Risk of bias graph.



**Supplemental Figure 2.** Risk of bias summary.

### Studienergebnisse:

#### Cardiopulmonary function:

- treatment with added ivabradine reduced the heart rate (MD = -17.30, 95% confidence interval (CI): 19.52- -15.08,  $P < 0.00001$ ),

#### LVEF:

- treatment with added ivabradine significantly increased the LVEF (MD = 3.90, 95% CI: 0.40-7.40,  $P < 0.0001$ ) and led to a better New York Heart Association (NYHA) classification.

#### Lung function:

- Ivabradine significantly reduced the minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO<sub>2</sub>) (MD = -2.68, 95% CI: -4.81- -0.55,  $P = 0.01$ ) and improved the peak VO<sub>2</sub> (MD = 2.80, 95% CI: 1.05-4.55,  $P = 0.002$ ) and the exercise capacity, including the exercise duration with a submaximal load (MD = 7.82, 95% CI: -2.57--18.21,  $P < 0.00001$ ) and the 6-minute walk distance.

#### Cardiovascular composite endpoint events:

- the result showed that the RRs of all-cause mortality and cardiovascular mortality were not significantly different between the added ivabradine group and the standard antiheart failure therapy group ( $P = 0.59$  and  $P = 0.79$ , respectively).
- The RR of cardiovascular death or worsening heart failure was significantly decreased (RR = 0.93, 95% CI: 0.87--0.98,  $P = 0.01$ ) in the patients treated with ivabradine.
- Additionally, the RRs of heart failure and hospitalization also decreased (RR = 0.91, 95% CI: 0.85--0.97,  $P = 0.006$ ; RR = 0.86, 95% CI: 0.79--0.93,  $P = 0.0002$ ).

#### Side effects and adverse events:

- Treatment with ivabradine did not change the RR of serious adverse events compared to the RR of the standard anti-heart failure therapy group (RR 0.97, 95% CI: 0.90-1.04,  $P = 0.40$ ).
- adverse events such as cardiac dysfunction and nervous system disorders were also decreased (RR = 0.92, 95% CI: 0.83-1.01,  $P = 0.07$ ), (RR = 0.81, 95% CI: 0.65-1.00,  $P = 0.06$ ).
- Notably, the RR of visual symptoms in the ivabradine group was significantly higher than that of the standard anti-heart failure therapy group (RR = 3.82, 95% CI: 1.80-8.13,  $P = 0.0005$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Unlike the results of a previous meta-analysis and systematic review, ivabradine did not reduce the risk of death and hospitalization for heart failure, and no difference was found in safety between ivabradine and placebo. Our current results are positive and optimistic. Presently, the evidence shows that adding ivabradine led to significant improvements in cardiopulmonary function, such as reduced heart rate, increased LVEF, reduced VE/VCO<sub>2</sub>, improved peak VO<sub>2</sub>, and increased exercise capacity in patients with CHF. Moreover, using ivabradine with the standard anti-heart failure treatment reduced the mortality and hospitalization and improved the quality of life. In addition, ivabradine significantly increased the RR of visual symptoms, thereby rendering ivabradine relatively safe in patients with CHF.

#### *Kommentare zum Review*

RCT von Komajda et al (2017) und Kosmala et al (2013) haben Patienten mit LVEF  $\geq 45\%$  eingeschlossen.

---

**Beldhuis IE et al., 2017 [2].**

Renin–Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction A Meta-Analysis of Published Study Data

**Fragestellung**

To investigate the interaction between the phenotype of chronic heart failure (HF), treatment with RAAS inhibitors, the occurrence of WRF and association with clinical outcome in a meta-analysis of published studies.

**Methodik**

Population:

- HF patients with reduced ejection fraction (HFREF) and HF patients with preserved ejection fraction and (HFPEF).

Intervention/Komparator:

- Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi): Enalapril, Captopril vs. placebo
- Angiotensin II receptor blockers (ARB): Valsartan, Candesartan, Irbesartan vs. placebo
- Mineralcorticoid receptor antagonists (MRA): Spironolacton, Eplerenone vs. placebo

Endpunkte:

- worsening renal function (WRF) and mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE was searched to identify eligible studies that were published from inception to December 1, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight RCTs (n= 28,961 patients were included in the individual studies (24,520 in HFREF and 4,441 in HFPEF)
- six investigated solely HFREF patients, one investigated only patients with HFPEF and 1 published information about both HFREF and HFPEF patients.

## Charakteristika der Population:

**Table 1. Baseline Characteristics of Included Studies for the Primary Analysis**

Study	Year	Randomized Treatment	Total No. in Original Study	Follow-Up Time, d	LVEF (%)	Creatinine, mg/dL	eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	Concomitant Therapy, %						Medical History, %				Baseline Vitals		
								ACEi	ARB	BBL	MRA	Loop Diuretic	Digoxin	AF	HT	DM	Ischemic	SBP, mm Hg	DBP, mm Hg	HR, bpm
<b>HFREF</b>																				
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)																				
SOLVD <sup>18</sup>	1991	Enalapril	6377	1230	27	1.20	65.6	50		18	6.1	32	33		38	19	75	119	74	76
SAVE <sup>17</sup>	1992	Captopril	2231	1278	31	1.19	70	50		35		35	26		43	22	100	113	70	78
Angiotensin II receptor blockers (ARB)																				
Val-HeFT <sup>9</sup>	2001	Valsartan	5010	1000	27		61.3	93	50	35	4.8	85			7	25	20	124	76	
CHARM-HFREF <sup>7</sup>	2003	Candesartan	1569	1000	28	1.10	71.5	57	50	56	18	88	64	28	61	36	59	125	73	72
Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)																				
RALES <sup>9</sup>	1999	Spironolacton	1663	720	26	1.30	64	95	0	11	50	100	73				55	122	75	81
EPHESUS <sup>10</sup>	2003	Eplerenone	5792	480	33		70			76	50	59			61	32	100	118	71	
EMPHASIS-HF <sup>11</sup>	2010	Eplerenone	2737	630	26	1.15	71	78	19	87	50	85	27	31	66	31	50	124	75	72
<b>HFPEF</b>																				
Angiotensin II receptor blockers (ARB)																				
CHARM-HFPEF <sup>7</sup>	2003	Candesartan	836	1000	57	1.00	73.5	24	50	57	10	83	33	31	76	39	41	134	75	70
I-Preserve <sup>8</sup>	2008	Irbesartan	3595	1380	60	1.00	73	26	50	59	15	83	14	29	89	28	24	137	79	72

\*Total number of patients from renal substudy as the definition of HFREF/HFPEF was different in the main trial program. AF indicates atrial fibrillation; BBL,  $\beta$ -blocker; CHARM, Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; HT, hypertension; I-Preserve, Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study; LVEF, left ventricular ejection fraction; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; SAVE, Survival and Ventricular Enlargement; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; SBP, systolic blood pressure; and Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial.

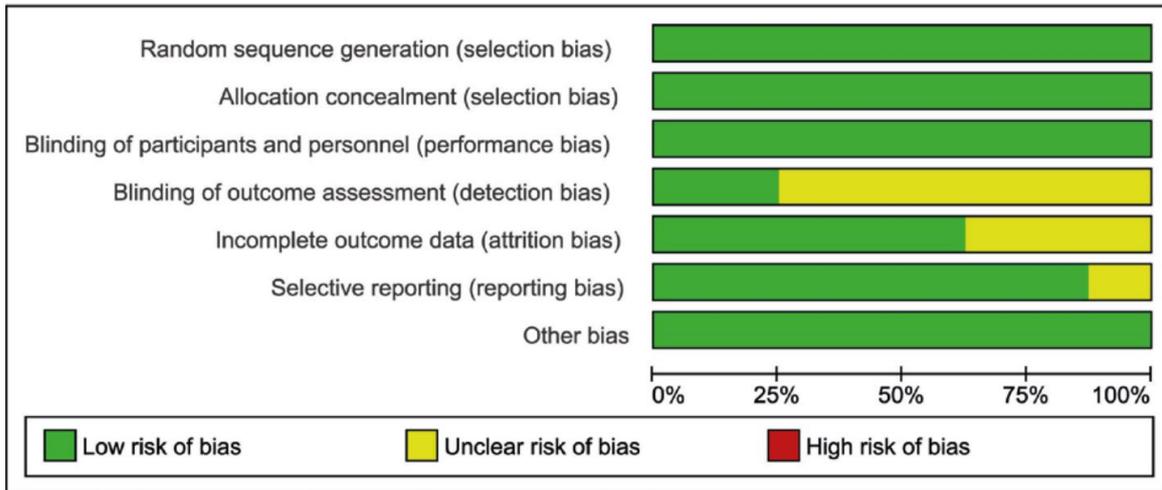
### Supplementary Table 1. Definition of Worsening Renal Function in included studies

Study	Change in creatinine/eGFR	During Follow Period
SOLVD <sup>1</sup>	20% decrease in eGFR	2 weeks after randomization
SAVE <sup>2</sup>	$\geq 0.3$ mg/dL increase	2 weeks after randomization
RALES <sup>3</sup>	30% decrease in eGFR	12 weeks after randomization
Val-HeFT <sup>4</sup>	20% decrease in eGFR	4 weeks after randomization
CHARM <sup>5</sup>	$\geq 0.3$ mg/dL increase and $\geq 25\%$ increase in serum creatinine	6 weeks after randomization
EPHESUS <sup>6</sup>	20% decrease in eGFR	2 weeks after randomization
I-PRESERVE <sup>7</sup>	$\geq 0.3$ mg/dL increase and $\geq 25\%$ increase in serum creatinine	8 weeks after randomization
EMPHASIS-HF <sup>8</sup>	20% decrease in eGFR	5 months after randomization

Abbreviations: eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate. CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity, EMPHASIS-HF: Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, I-PRESERVE: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study, RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study, SAVE: Survival And Ventricular Enlargement Study, SOLVD: Studies Of Left Ventricular Dysfunction, Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial

Qualität der Studien:

Figure: Risk of bias of included studies



Studienergebnisse:

*Ergebnisse nur für HFREF dargestellt.*

Table 2 shows the crude mortality rates stratified for treatment and WRF in each individual study.

Table 2. Incidence of Worsening Renal Function and Clinical Outcome in the Individual Studies

Study	Total No. (Renal Substudy)	Overall		Mortality				HF Hospitalization			
		WRF	No WRF	RAASi		Placebo		RAASi		Placebo	
				Mortality, n (%)	Mortality, n (%)	HF Hospitalization, n (%)	HF Hospitalization, n (%)				
<b>HFREF</b>											
SOLVD <sup>18</sup>	6377	186 (31)	1241 (22)	84 (26)	599 (21)	102 (36)	642 (22)	NA	NA	NA	NA
SAVE <sup>17</sup>	1813	59 (27)	308 (19)	26 (22)	137 (17)	33 (32)	171 (22)	16 (14)	98 (12)	22 (21)	130 (17)
Val-HeFT <sup>8</sup>	4928	104 (24)	627 (43)	71 (24)	404 (19)	33 (27)	436 (19)	NA	NA	NA	NA
CHARM-HFREF <sup>7</sup>	1569	49 (26)	31 (25)	31 (24)	152 (23)	18 (33)	189 (26)	47 (36)	151 (23)	27 (50)	204 (28)
RALES <sup>9</sup>	1663	98 (49)	627 (43)	56 (40)	256 (37)	42 (70)	371 (48)	31 (22)	117 (17)	21 (35)	204 (26)
EPHESUS <sup>10</sup>	5807	133 (15)	532 (11)	66 (13)	256 (11)	67 (16)	276 (11)	82 (17)	248 (10)	79 (19)	307 (12)
EMPHASIS-HF <sup>11</sup>	2763	48 (12)	224 (11)	24 (11)	98 (10)	24 (14)	126 (13)	23 (10)	116 (12)	35 (21)	172 (17)
<b>HFPEF</b>											
CHARM-HFPEF <sup>7</sup>	836	21 (22)	104 (14)	14 (23)	47 (13)	7 (20)	57 (15)	15(24)	66 (19)	9 (26)	87 (22)
I-Preserve <sup>6</sup>	3595	72 (31)	672 (20)	53 (35)	320 (19)	19 (25)	352 (21)	42 (27)	240 (14)	18 (24)	273 (16)

CHARM indicates Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; HF heart failure; I-Preserve, Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study; RAASi, renin-angiotensin aldosterone system inhibition; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; SAVE, Survival and Ventricular Enlargement; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial; and WRF, worsening renal function.

- In the overall study population, WRF developed in 3268 patients (11%) and was more frequent with RAAS inhibition, compared with placebo (13 versus 9%). WRF was overall more frequent with HFREF (12%) compared with HFPEF (7%). However, the excess risk of WRF associated with RAASinhibitor was similar in HFREF (odds ratio, 1.68 [1.25–2.25] and HFPEF [odds ratio, 2.03 [1.60–2.57]; P=0.33).

RAAS Inhibitor–Induced WRF and Mortality in HFREF:

- In HFREF, in patients randomized to RAAS inhibitors, WRF was associated with worse outcomes, compared with patients who experienced no WRF (RR, 1.19 (1.08–1.31); Heterogenität: P=0.81, I<sup>2</sup>=0%). However, the risk associated with WRF in patients allocated to placebo was larger (RR, 1.48 (1.35–1.62); P<0.001), and significantly different from patients randomized to RAAS inhibitors with WRF (P for interaction=0.005).

#### RAAS Inhibitor–Induced WRF and HF Hospitalization in HFREF:

- In HFREF, in patients randomized to RAAS inhibitors, WRF was associated with increased risk of HF hospitalization, compared with patients who experienced no WRF (RR, 1.33 (1.07–1.65); Heterogenität:  $P=0.07$ ,  $I^2=53\%$ ). However, the risk did not significantly differ between RAAS and placebo-induced WRF ( $P$  for interaction= $0.49$ ).

#### RAAS Inhibitor–Induced, Investigator Reported, Renal Dysfunction in HFREF:

- In HFREF patients, RAAS inhibitor therapy resulted in higher renal dysfunction compared with placebo (RR, 1.59 (1.14–2.21); Heterogenität:  $P=0.04$ ,  $I^2=46\%$ ).

#### RAAS Inhibitor–Induced Changes in eGFR in HFREF:

- For change in eGFR, we evaluated change during the entire study period, but for each study this time period differed. In HFREF patients, RAAS inhibitor therapy resulted in a greater decline in eGFR compared with placebo (mean treatment difference  $-3.47$  mL/min per  $1.73$  m<sup>2</sup> [ $-4.26, -2.68$ ]; Heterogenität:  $P=0.24$ ,  $I^2=26\%$ ).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

RAAS inhibitors cause a significant decline in eGFR and lead to more renal adverse events with similar magnitude in both HFREF and HFPEF patients. Despite this fact, although RAAS inhibitor–induced WRF in HFREF is associated with slightly increased event rates, the prognostic benefit over placebo-induced WRF is maintained. However, in HFPEF, especially WRF that occurs with RAAS inhibition seem detrimental, cautioning the clinician to carefully evaluate these HFPEF patients with increases in creatinine during RAAS inhibitor treatment.

#### *Kommentare zum Review*

Another limitation of this meta-analysis is that we pooled different types of RAAS inhibitors: ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists. Because their pharmacological working mechanisms differ, a difference in outcome could be expected as well. Finally, our analyses were carried out in a specific subset of patients, which included post myocardial left ventricular dysfunction, and specifically investigated WRF during initiation of (additional) RAAS-inhibition, not during long-term follow-up.

---

### **Burnett H et al., 2017 [4].**

Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Network Meta-Analysis

#### **Fragestellung**

The objective of this study was to systematically identify RCTs evaluating recommended drug classes and combinations for HFREF in terms of all-cause mortality and to perform a valid network meta-analysis (NMA) assessing the comparative efficacy of these therapies.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)

Intervention:

- Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin II receptor blocker (ARB),  $\beta$ -blocker (BB), mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI), administered alone or in combination

Komparator:

- Placebo or any intervention of interest of a different class; comparisons within the same class were excluded (eg, ACEI versus ACEI).

Endpunkte:

- All cause mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, EMBASE, and Cochrane CENTRAL were searched to identify studies published between January 1987 and April 28, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 57 RCTs

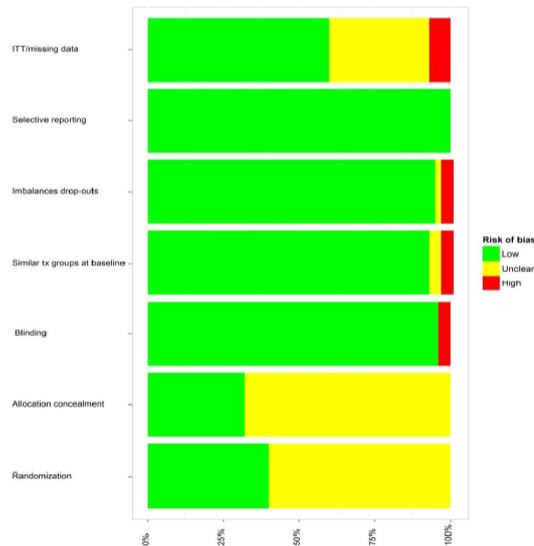
Charakteristika der Population:

- The majority were multicenter, double-blind, placebo-controlled trials, including between 28 and 8399 patients with a mean follow-up duration ranging from 8 weeks to 4 years.
- The treatment classes assessed included ACEI, BB, ARB, MRA, and ARNI.
- Patients were generally allowed concomitant therapies, such as diuretics, digoxin, and nitrates, as well as other permitted concomitant treatment classes.
- Enrolled patients were predominantly male (mean 76%, range 49%–90%) and between the ages of 52 and 73 years (mean 62 years; siehe Anhang).
- Most patients were classified as New York Heart Association class II–III (mean 86%), although 8 (14%) trials included a proportion of patients in class I and 36 (63%) trials included patients in class IV.
- Baseline left ventricular ejection fraction ranged between 15% and 40% (mean 27%)

**Qualität der Studien:**

Supplementary Figure 1: Quality assessment results A) Summary by domain, B) Summary by RCT

A)



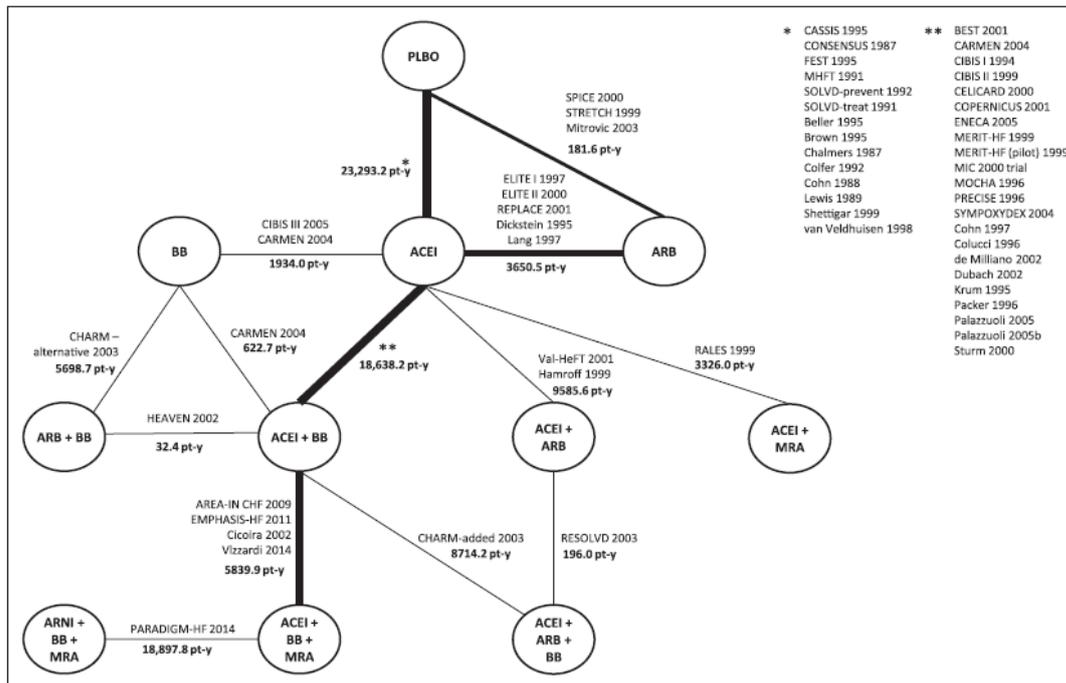
B)



**Studienergebnisse:**

**Network of Evidence**

In the network of connected RCTs (Figure 2), the thickness of the lines corresponds to the number of trials included per treatment comparison. The evidence was centralized around placebo and ACEI, with most RCTs informing the comparison of ACEI+BB versus ACEI. The treatment combination with ARNI was informed by a single RCT.



**Figure 2.** Network diagram of treatment classes and combinations reporting all-cause mortality. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; AREA-IN CHF, Anti-Remodelling Effect of Canrenone in Patients With Mild Chronic Heart Failure; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; BEST, Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial; CARMEN, The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial; CASSIS, Czech and Slovak Spirapril Intervention Study; CHARM-added, Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Added; CHARM-alternative, Candesartan in Heart Failure-Assessment of Mortality and Morbidity Alternative; CIBIS, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; CONSENSUS, Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; COPERNICUS, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival; ELITE, Evaluation of Losartan in the Elderly Study; EMPHASIS-HF, Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; ENECA, Efficacy of Nebivolol in the Treatment of Elderly Patients With Chronic Heart Failure as Add-On Therapy to ACE Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers, Diuretics, and/or Digitalis; FEST, Fosinopril Efficacy/Safety Trial; HEAVEN, Heart Failure Valsartan Exercise Capacity Evaluation; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure; MHFT, Munich Mild Heart Failure Trial; MIC, Metoprolol in Patients With Mild to Moderate Heart Failure: Effects on Ventricular Function and Cardiopulmonary Exercise Testing; MOCHA, Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; PARADIGM-HF, Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor) With ACEI (Angiotensin–Converting–Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; PLBO, placebo; PRECISE, Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; REPLACE, Replacement of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition; RESOLVD, Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction; SOLVD-prevent, Studies of Left Ventricular Dysfunction–Prevention Trial; SOLVD-treat, Studies of Left Ventricular Dysfunction–Treatment Trial; SPICE, Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors; STRETCH, Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure; SYMPOXYDEX, Sympathetic and Oxydative Stress Kredex Study; and Val-HeFT, Valsartan Heart Failure Trial.<sup>7,21–77</sup>

- treatments were categorized to include the concomitant drug when the majority of patients in the study were receiving it at baseline. Specifically, if >50% of the trial patients received a concomitant drug of interest in the systematic review (eg, BB), the treatment was described as a combination therapy (the study drug class+the concomitant drug class(es), eg, ACEI+BB versus BB) in the analysis.

Supplementary Table 4: Proportion of patients taking concomitant ACEI and ARB in RCTs that allow concomitant use of ACEI or ARB

Criteria for ACEI or ARB	n studies	% of studies
ACEI or ARB allowed	9	100%
≥90% patients taking ACEI	3/9	33%
≥75% patients taking ACEI	6/9	67%
Only present pooled % (ACEI or ARB)	2/9	22%
Treatment classification unclear*	1/9	11%

\* RESOLVD trial<sup>51,52</sup>

Abbreviations: ACEI = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-II receptor antagonist

## Network Meta-Analysis Results

- All identified RCTs were included in the NMA and provided comparative evidence on all-cause mortality in patients with HFrEF.
- Table 1 presents the results of the random effect NMA for all head-to-head comparisons and illustrates the HRs, the 95% CrIs, and the probability of a treatment being better than the comparator. We found significant between-study heterogeneity in the network of evidence (SD 0.18, 95% CrI 0.06–0.35; Table 1), which was expected given the differences observed in the included studies.

**Table 1. Results of Random Effect Network Meta-Analysis for All-Cause Mortality Rates: Difference in Intervention Versus the Comparator, 95% Credible Intervals (CrI), and Probability That the Intervention Is Better Than the Comparator [P(better)]**

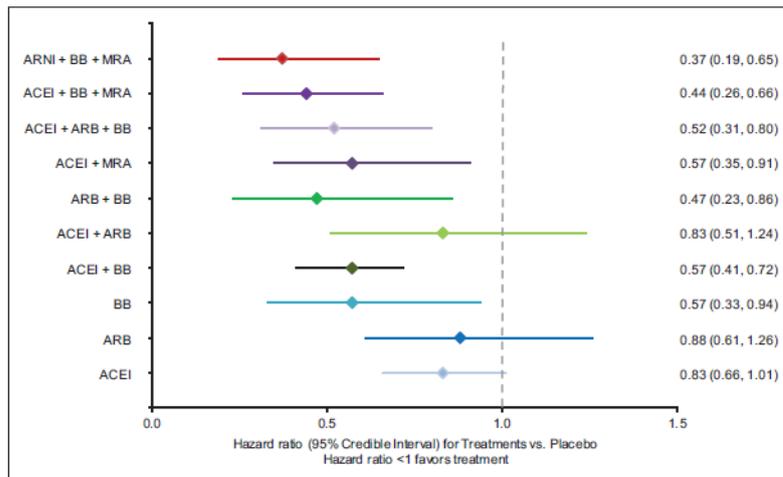
Intervention	Comparator				
	PLBO	ACEI	ARB	BB	ACEI+BB
<b>PLBO</b>					
Estimate (95% CrI)	1 (1,1)	1.203 (0.989–1.512)	1.132 (0.793–1.65)	1.752 (1.067–3.041)	1.758 (1.382–2.424)
P(better)	NA	0.03	0.23	0.01	0.00
<b>ACEI</b>					
Estimate (95% CrI)	0.831 (0.661–1.011)	1 (1–1)	0.941 (0.679–1.292)	1.454 (0.92–2.38)	1.462 (1.255–1.783)
P(better)	0.97	NA	0.66	0.05	0.00
<b>ARB</b>					
Estimate (95% CrI)	0.883 (0.606–1.261)	1.063 (0.774–1.473)	1 (1–1)	1.548 (0.886–2.8)	1.552 (1.103–2.31)
P(better)	0.77	0.34	NA	0.06	0.01
<b>BB</b>					
Estimate (95% CrI)	0.571 (0.329–0.937)	0.688 (0.42–1.087)	0.646 (0.357–1.129)	1 (1–1)	1.008 (0.615–1.633)
P(better)	0.99	0.95	0.94	NA	0.49
<b>ACEI+BB</b>					
Estimate (95% CrI)	0.569 (0.413–0.724)	0.684 (0.561–0.797)	0.644 (0.433–0.906)	0.992 (0.612–1.626)	1 (1–1)
P(better)	1.0	1.0	0.99	0.51	NA
<b>ACEI+ARB</b>					
Estimate (95% CrI)	0.827 (0.505–1.243)	0.994 (0.658–1.448)	0.935 (0.548–1.514)	1.441 (0.789–2.672)	1.448 (0.964–2.232)
P(better)	0.84	0.52	0.62	0.11	0.03
<b>ARB+BB</b>					
Estimate (95% CrI)	0.472 (0.23–0.855)	0.567 (0.293–1.002)	0.534 (0.254–1.021)	0.828 (0.518–1.215)	0.831 (0.435–1.493)
P(better)	0.99	0.97	0.97	0.85	0.74
<b>ACEI+MRA</b>					
Estimate (95% CrI)	0.574 (0.348–0.908)	0.69 (0.448–1.058)	0.648 (0.378–1.103)	1.003 (0.54–1.935)	1.004 (0.653–1.649)
P(better)	0.99	0.96	0.95	0.50	0.49
<b>ACEI+ARB+BB</b>					
Estimate (95% CrI)	0.518 (0.308–0.795)	0.623 (0.397–0.926)	0.586 (0.334–0.97)	0.903 (0.486–1.68)	0.908 (0.614–1.358)
P(better)	1.0	0.99	0.98	0.64	0.72
<b>ACEI+BB+MRA</b>					
Estimate (95% CrI)	0.44 (0.264–0.661)	0.53 (0.342–0.762)	0.498 (0.286–0.804)	0.767 (0.417–1.397)	0.773 (0.535–1.091)
P(better)	1.0	1.0	1.0	0.81	0.94
<b>ARNI+BB+MRA</b>					
Estimate (95% CrI)	0.372 (0.189–0.647)	0.448 (0.24–0.758)	0.421 (0.206–0.774)	0.648 (0.308–1.329)	0.652 (0.371–1.11)
P(better)	1.0	1.0	0.99	0.89	0.95

**Table 1. Continued**

Intervention	Comparator					
	ACEI+ARB	ARB+BB	ACEI+MRA	ACEI+ARB+BB	ACEI+BB+MRA	ARNI+BB+MRA
<b>PLBO</b>						
Estimate (95% CrI)	1.21 (0.804–1.979)	2.121 (1.169–4.354)	1.744 (1.101–2.874)	1.929 (1.258–3.244)	2.272 (1.513–3.791)	2.689 (1.545–5.303)
P(better)	0.16	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
<b>ACEI</b>						
Estimate (95% CrI)	1.007 (0.691–1.521)	1.763 (0.998–3.415)	1.45 (0.945–2.232)	1.605 (1.08–2.518)	1.889 (1.312–2.925)	2.235 (1.319–4.166)
P(better)	0.48	0.03	0.04	0.01	0.00	0.00
<b>ARB</b>						
Estimate (95% CrI)	1.07 (0.66–1.824)	1.871 (0.98–3.945)	1.542 (0.907–2.645)	1.707 (1.031–2.997)	2.009 (1.243–3.501)	2.378 (1.291–4.847)
P(better)	0.38	0.03	0.05	0.02	0.00	0.01
<b>BB</b>						
Estimate (95% CrI)	0.694 (0.374–1.267)	1.207 (0.823–1.929)	0.997 (0.517–1.852)	1.107 (0.595–2.058)	1.304 (0.716–2.398)	1.543 (0.752–3.248)
P(better)	0.89	0.15	0.50	0.36	0.19	0.11
<b>ACEI+BB</b>						
Estimate (95% CrI)	0.691 (0.448–1.037)	1.203 (0.67–2.299)	0.996 (0.607–1.532)	1.102 (0.736–1.63)	1.294 (0.917–1.87)	1.533 (0.901–2.696)
P(better)	0.97	0.26	0.51	0.28	0.06	0.05
<b>ACEI+ARB</b>						
Estimate (95% CrI)	1 (1–1)	1.746 (0.883–3.743)	1.441 (0.787–2.537)	1.594 (0.944–2.734)	1.871 (1.111–3.326)	2.217 (1.148–4.567)
P(better)	NA	0.05	0.09	0.04	0.01	0.01
<b>ARB+BB</b>						
Estimate (95% CrI)	0.573 (0.267–1.132)	1 (1–1)	0.824 (0.368–1.655)	0.916 (0.427–1.838)	1.075 (0.517–2.146)	1.277 (0.551–2.847)
P(better)	0.95	NA	0.71	0.60	0.42	0.26
<b>ACEI+MRA</b>						
Estimate (95% CrI)	0.694 (0.394–1.27)	1.213 (0.604–2.715)	1 (1–1)	1.106 (0.621–2.083)	1.299 (0.755–2.439)	1.541 (0.784–3.311)
P(better)	0.91	0.29	NA	0.35	0.15	0.09
<b>ACEI+ARB+BB</b>						
Estimate (95% CrI)	0.627 (0.366–1.059)	1.092 (0.544–2.34)	0.904 (0.48–1.61)	1 (1–1)	1.174 (0.702–2.045)	1.392 (0.724–2.8)
P(better)	0.96	0.40	0.65	NA	0.25	0.13
<b>ACEI+BB+MRA</b>						
Estimate (95% CrI)	0.534 (0.301–0.9)	0.93 (0.466–1.935)	0.77 (0.41–1.325)	0.852 (0.489–1.425)	1 (1–1)	1.187 (0.784–1.799)
P(better)	0.99	0.58	0.85	0.75	NA	0.17
<b>ARNI+BB+MRA</b>						
Estimate (95% CrI)	0.451 (0.219–0.871)	0.783 (0.351–1.814)	0.649 (0.302–1.275)	0.718 (0.357–1.381)	0.843 (0.556–1.276)	1 (1–1)
P(better)	0.99	0.74	0.91	0.87	0.83	NA

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; and PLBO, placebo.

- Figure 5 illustrates the HRs for each treatment class versus placebo for all-cause mortality. The combination of ACEI+BB+MRA was associated with a 56% reduction in mortality versus placebo (HR 0.44, 95% CrI 0.26–0.66), while ARNI+BB+MRA was associated with the greatest reduction in all-cause mortality versus placebo (HR 0.37, 95% CrI 0.19–0.65).



**Figure 5.** Results of random effect network meta-analysis for all-cause mortality: hazard ratios for intervention versus placebo for all-cause mortality and 95% credible intervals. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB, beta blocker; and MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

- a sensitivity analysis ignored concomitant therapies and evaluated how ARNI monotherapy was compared with ACEI and ARB monotherapies. The random-effects model suggests that all active treatments are likely to be more efficacious than placebo, although with more uncertainty than the base case analysis.
- The sensitivity analysis showed that in comparison to placebo, ARNI was associated with a 29% reduction in mortality (HR 0.71, 95% CrI 0.39–1.17); ACEI, a 16% reduction (HR 0.84, 95% CrI 0.65–1.01); and ARB, a 12% reduction (HR 0.88, 95% CrI 0.65–1.17).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

This report provides a comprehensive analysis of the comparative efficacy of the individual drug classes and combinations known to reduce mortality in patients with HFrEF. It was possible to pool and indirectly compare evidence from RCTs published over the last 34 years using NMA, providing insight into treatment comparisons in the absence of head-to-head trials. The threshold approach used to account for concomitant therapy provides a more accurate representation of the treatment comparisons evaluated in RCTs, often reflecting standard of care at the time. Our results show that the most efficacious combinations for reducing all-cause mortality are in line with the most recent guideline recommendations.

### Kommentare zum Review

One limitation was the identification of concomitant therapy, which was based on data reported at baseline, which may have differed from treatments used during follow-up and certainly varied across the included trials.

Most notably, differences were identified in terms of study duration, which may imply differences in the study purpose or type of mortality analysis. The length of follow-up in each trial was accounted for in the analysis assuming a proportional hazards model, which allowed for an assessment of the broadest evidence base.

Sources of Funding: This work was supported by Novartis Pharma AG. The publication of this study was not contingent on the sponsor's approval or censorship of the article.

## 3.4 Leitlinien

---

### **Bundesärztekammer (BÄK), 2019 [3].**

*Leitlinie Herausgegeben von BÄK, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 3. Auflage, 2019, Version 1.

#### **Zielsetzung /Fragestellung**

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll die sektorenübergreifende Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessern. Die Empfehlungen betreffen daher sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Bereich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive Therapien). Außerdem definiert die NVL die Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versorgung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu. Diese Leitlinie wurde am 22. Oktober 2019 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 22. Oktober 2024 gültig. Die Leitlinie wird regelmäßig überprüft und bei Bedarf kapitelweise überarbeitet.

##### Recherche/Suchzeitraum:

Für die 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde abhängig von der jeweiligen Fragestellung systematisch und strukturiert nach Leitlinien, systematischen Übersichtsarbeiten und/oder Primärstudien recherchiert.

##### LoE/GoR

Die jeweilige Evidenzgrundlage wurde kritisch methodisch und klinisch bewertet. Die Graduierung der Empfehlungen folgte dem in Tabelle 1 dargestellten Grundprinzip. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen ergänzen Pfeilsymbole die Empfehlungen

Die Evidenzgraduierung („Level of Evidence“) der einzelnen Quellen folgte dem Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM, [www.cebm.net](http://www.cebm.net)). Die methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten wurde mithilfe des AMSTAR-Tools bewertet [23]; die methodische Bewertung von Primärstudien erfolgte adaptiert nach den SIGN-Checklisten [24] sowie gegen Ende des Aktualisierungsprozesses nach den Empfeh-

lungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [25].

**Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [5]**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑
O	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓↓

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [6], an GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [8,9]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrundeliegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [1]. Infolgedessen kann es zu einem Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen. Die Gründe werden im Hintergrundtext bei der jeweiligen Empfehlung dargelegt. Auch Expertenmeinungen werden im formalisierten Konsensverfahren gemeinsam formuliert und abgestimmt.

### Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion

**Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (nach [13])**

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)
Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*
LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	<ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhte natriuretische Peptide (BNP &gt; 35 pg/ml und/oder NT-proBNP &gt; 125 pg/ml)</li> <li>echokardiografisch objektivierete strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels</li> </ul>	
* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie		

## Empfehlungen

### 6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter links-ventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)

Im Mittelpunkt der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) stehen Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen, sowie Betarezeptorenblocker und Diuretika. Für einige Wirkstoffe wurde dabei eine Verbesserung der Prognose nachgewiesen, während andere

lediglich symptomverbessernd wirken. Weitere Medikamente sind nur in spezifischen Situationen (siehe Kapitel 6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen sowie Kapitel 8 Komorbiditäten) oder bei Komplikationen (siehe Kapitel 9 Akute Dekompensation) indiziert.

**Tabelle 18: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF**

		<b>NYHA I</b> (asymptomatische LV-Dysfunktion)	<b>NYHA II</b>	<b>NYHA III</b>	<b>NYHA IV</b> (möglichst in enger Kooperation mit Kardiologen)
<b>prognoseverbessernd</b>	<b>ACE-Hemmer</b>	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	<b>Angiotensinrezeptorblocker</b>	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz
	<b>Betarezeptorenblocker</b>	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	<b>Mineralokortikoidrezeptorantagonisten</b>		indiziert <sup>1</sup>	indiziert	indiziert
	<b>Ivabradin<sup>2</sup></b>		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75$ /min
	<b>Sacubitril/Valsartan</b>		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik <sup>3</sup>	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik <sup>3</sup>	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik <sup>3</sup>
<b>symptomverbessernd</b>	<b>Diuretika</b>		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	<b>Digitalisglykoside</b>			bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerumspiegel)
		bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern			

Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen sind in den Kapiteln zu den jeweiligen Medikamenten aufgeführt.

<sup>1</sup> bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern

<sup>2</sup> nur bei stabilem Sinusrhythmus

<sup>3</sup> trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

## 6.2.1 Empfohlene Basismedikation

### 6.2.1.1 ACE-Hemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-5</b>  <b>Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden.</b></p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

In RCTs [153–156] und Metaanalysen [157,158] wurde nachgewiesen, dass ACE-Hemmer bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer HFREF (NYHA II-IV) die Gesamtsterblichkeit senken, die Progression der Pumpfunktionsstörung verzögern, die Hospitalisierungsrate senken sowie die Symptomatik und Belastungstoleranz verbessern. Bei herzinsuffizienten Patienten nach Myokardinfarkt senken ACE-Hemmer darüber hinaus die Re-Infarktrate [153–155].

Obwohl nur Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril in mortalitätsbezogenen Outcomestudien getestet wurden, geht man von einem Klasseneffekt bei ACE-Hemmern aus. Ob ein ACE-Hemmer anderen überlegen ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Der Nutzen von ACE-Hemmern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz [159]. In Abhängigkeit vom Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- CONSENSUS 1987 [160]: NYHA IV, Follow-up 6 Monate, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 15%, NNT 6 Monate = 7;
- SOLVD 1991 [161]: ~ 90% Patienten NYHA II oder III, Follow-up 3,5 Jahre, Enalapril vs. Placebo, Mortalität: ARR 4,5%, NNT 42 Monate = 22;
- SOLVD 1992 [162]: asymptomatische Patienten mit LVEF < 35-40%, NYHA I, Follow-up 40 Monate, Enalapril vs. Placebo, Progression der Erkrankung in NYHA II oder höher: ARR 9%, NNT 40 Monate = 11, NNT 1 Jahr = 37.

Für Patienten mit asymptomatischer HFREF (NYHA I) ist die Evidenz inkonsistent: In einem RCT (n = 4 228) zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten (relative Risikoreduktion 8% (95% KI -8%; 21%), p = 0,30), jedoch reduzierten ACE-Hemmer die Hospitalisierungsrate und die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz [162].

Der Nutzen von ACE-Hemmern speziell für ältere Patienten mit Herzinsuffizienz kann aus der CONSENSUS-Studie abgeleitet werden, in der das durchschnittliche Alter der Patienten ca. 70 Jahre betrug (s. o.) [160]. Weitere Hinweise auf positive Effekte (Mortalität, Morbidität, kognitiver und funktionaler Status) liegen aus kleinen RCTs [163], retrospektiven Kohortenstudien [164,165] und Subgruppenanalysen [157] vor.

Es gibt Hinweise, dass ACE-Hemmer geschlechtsspezifisch wirken. So zeigte sich in einer Metaanalyse aus sieben großen ACE-Hemmer-Studien für Frauen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 079) ein geringerer mortalitätsbezogener Vorteil als bei Männern, während Frauen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (n = 1 294) gar nicht profitierten [158].

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten, z. B. sind einige ACE-Hemmer nicht für NYHA I, nur in Kombination mit Diuretika und anderen Medikamenten und/oder nur nach Myokardinfarkt zugelassen (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use).

Referenzen:

13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
153. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997; 18(1):41–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9049514>.
154. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(25):1670–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477219>.
155. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(10):669–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1386652>.
157. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654275>.

158. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1529–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742294>.
159. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355(9215):1575–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821360>.
160. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2883575>.
161. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293–302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034>.
162. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327(10):685–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463530>.
163. Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, et al. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: A randomised double blind placebo controlled trial. *Heart* 2002; 88(4):373–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231595>.
186. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361(9372):1843–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788569>.
164. Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE Study Group. *Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology. Arch. Intern. Med* 2000; 160(1):53–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632305>.
165. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(3):226–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15618043>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-6</b> ACE-Hemmer sollten in zweiwöchentlichen Intervallen konsequent bis zur höchsten in Studien ermittelten Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe ist die Auftitration bis zur Zieldosis entscheidend, um eine möglichst effektive prognoseverbessernde Therapie zu gewährleisten; die Intervalle können dabei über den empfohlenen zweiwöchentlichen Abstand hinaus auch vergrößert werden. Kürzere Intervalle sind bei stationären oder engmaschiger überwachter ambulanten Patienten möglich.

Die Start- und Zieldosen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Ob eine über die Zieldosen hinausgehende Dosierung zu stärkeren Effekten führt, ist nicht eindeutig [166–168].

Salzrestriktion und Diuretika erhöhen den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern. Bei einer Vorbehandlung der Patienten mit einem Diuretikum oder bei sonstigem Salz- und Volumenmangel wird eine besonders niedrige Startdosis empfohlen. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosierung der ACE-Hemmer angepasst werden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann die Zugabe von ACE-Hemmern zu einer blutzuckersenkenden Medikation (insbesondere Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) zu verstärkter Blutzuckersenkung und Hypoglykämie führen.

#### Sicherheit

Bei etwa 5-10% der Patienten tritt ACE-Hemmer-Husten auf, bei Frauen und Patienten mit asiatischer Herkunft häufiger [169–171]. Da Husten auch andere Ursachen (Lungenödem, bronchiale/pulmonale Erkrankungen) haben kann, sollten diese abklärt werden (siehe Kapitel 8.5 Atemwegserkrankungen und Tabelle 27). Zur Anwendung von ACE-Hemmern bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen) In einer Kohortenstudie waren ACE-Hemmer im Vergleich zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB) statistisch mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert. [172] Da das Ausmaß insgesamt jedoch sehr gering und ein kausaler Zusammenhang durch die Daten nicht zu belegen ist, wird die Empfehlung zur ACE-Hemmer-Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz aus Sicht der Autoren nicht infrage gestellt.

#### Referenzen:

166. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19(3):481–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568453>.
167. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: A multicenter study. High Enalapril Dose Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(7):2090–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127445>.
168. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100(23):2312–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10587334>.
169. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: Cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(1):111–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073748>.

170. Kubota K, Kubota N, Pearce GL, et al. ACE-inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognised for several years: Studies in prescription-event monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49(6):431–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8706766>.
171. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992; 4:69–72.
172. Hicks BM, Fillion KB, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: Population based co-hort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2018; 363:k4209. DOI: 10.1136/bmj.k4209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355745>.

### 6.2.1.2 Angiotensinrezeptorblocker (ARB)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-7</b></p> <p><b>Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</b></p>	

#### Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Die Ergebnisse der Primärstudien zu Angiotensinrezeptorblockern (ARB, auch: AT1-Rezeptorblocker, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, „Sartane“) bei HFREF sind inkonsistent:

- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Candesartan (RESOLVD) bzw. Losartan (ELITE II) im Vergleich zu ACE-Hemmern (Enalapril bzw. Captopril) bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten [173,174];
- ARB vergleichbar effektiv bezüglich Gesamtmortalität: zwei RCTs zu Losartan (OPTIMAAL) bzw. Valsartan (VALIANT) im Vergleich zu Captopril bei Postinfarktpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und/oder Herzinsuffizienzzeichen [175,176];
- ARB effektiver bezüglich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung: RCT zu Candesartan (CHARM) bei ACE-Hemmer-intoleranten Patienten mit symptomatischer HFREF im Vergleich zu Placebo [177] sowie Subgruppenanalysen der Val-HeFT-Studie [178].

Während eine Metaanalyse einen grenzwertig statistisch signifikanten Mortalitätsbenefit für ARB gegenüber Placebo zeigen konnte (OR 0,83 (95% KI 0,69; 1,00)) [179], ergaben zwei weitere Metaanalysen keinen Benefit bezüglich Mortalität und Hospitalisierungen, verglichen mit Placebo oder ACE-Hemmern [180,181]. Aufgrund dieser Evidenzlage werden ARB von internationalen Leitlinien als Mittel der zweiten Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit empfohlen [13,17].

#### Referenzen:

13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
173. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100(10):1056–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477530>.
174. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215):1582–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821361>.
175. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360(9335):752–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241832>.
176. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J Med* 2003; 349(20):1893–906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610160>.
177. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(9386):772–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678870>.
178. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759645>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-8</b> Asymptomatischen Patienten (NYHA I), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, können alternativ Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Die Gabe von Angiotensinrezeptorblockern bei asymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten (NYHA I) wurde bis-her nicht in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. In die Postinfarkt-Studien zu Valsartan und Losartan waren jedoch zum Teil auch Patienten ohne symptomatische Herzinsuffizienz (Killip-Klasse I) eingeschlossen. Es zeigten sich keine signifikanten Effektivitätsunterschiede zwischen ARB und ACE-Hemmern [175,176]. Zudem sprechen nach Ansicht der Autoren pathophysiologische und klinische Aspekte dafür, ihren Einsatz auch bei dieser Patientengruppe zu erwägen.

Die additive Gabe von ARB zusätzlich zu ACE-Hemmern wird nicht mehr empfohlen [178,182,183].

**Sicherheit**

Typische Nebenwirkungen von Angiotensinrezeptorblockern resultieren aus der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems, z. B. Nierenfunktionseinschränkungen, Hyperkaliämie sowie Hypotension, insbesondere bei Vorbehandlung mit Diuretika. Vorsicht geboten ist bei einem Wechsel auf ARB nach ACE-Hemmer-induziertem Angioödem, da eine Kreuzreaktivität nicht ausgeschlossen ist. Zur Anwendung von ARB bei Patienten mit Niereninsuffizienz siehe Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen.

**6.2.1.3 Betarezeptorenblocker**

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-9</b> Allen klinisch stabilen* symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und Fehlen von Kontraindikationen sollen Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat) empfohlen werden, Patienten über 70 Jahren alternativ auch Nebivolol.</p> <p>*1-2 Wochen konstantes Körpergewicht unter Diuretikatherapie, keine Zeichen einer Dekompensation</p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern bei chronischer Herzinsuffizienz liegen RCTs und Metaanalysen vor [158]. Für die Betarezeptorenblocker Bisoprolol, Carvedilol und Metoprololsuccinat konnte in diesen Studien die Senkung der Gesamtsterblichkeit für Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die bereits ACE-Hemmer und Diuretika erhielten, gezeigt werden. Außerdem wurden die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Häufigkeit des plötzlichen Herztods, die herzinsuffizienzbedingte Mortalität sowie die Anzahl von Hospitalisierungen reduziert [184–187]. Subgruppenanalysen der CIBIS II-Studie ergaben zudem keine unterschiedlichen Ergebnisse für ausgewertete Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, EF) [188].

Zum Nutzen von Betarezeptorenblockern speziell bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz liegt ein RCT vor: Nebivolol wurde bei älteren Patienten > 70 Jahre mit einer herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisung oder einer EF < 35% eine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Sterblichkeit und Krankenhauseinweisung nachgewiesen; die Gesamtsterblichkeit war unter Nebivolol jedoch nicht signifikant reduziert [189]. Für Metoprololsuccinat liegen Hinweise aus Subgruppenanalysen eines RCT vor, dass dieser Betarezeptorenblocker auch bei älteren Patienten die Mortalität und Krankenhauseinweisungen reduzieren kann [185,190].

Einen Klasseneffekt gibt es bei Betarezeptorenblockern offenbar nicht, da bei anderen Betarezeptorenblockern keine Mortalitätsreduktion bzw. eine Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet wurde [191,192]. Bei asymptomatischen Patienten (NYHA I) nach einem Herzinfarkt führte eine Therapie mit Carvedilol nicht zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Tod und Hospitalisierung. Es ergaben sich aber Hinweise auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (sekundärer Endpunkt; 12% vs. 15%, HR 0,77 (95% KI 0,60; 0,98); p = 0,03) [193].

Der Nutzen von Betarezeptorenblockern hinsichtlich Mortalität und Morbidität steigt mit der Schwere der Herzinsuffizienz. In Abhängigkeit von dem Mortalitätsrisiko schwanken die Effektmaße in den ausgewerteten Studien deshalb erheblich:

- Bisoprolol (CIBIS-II 1999) [184]: NYHA III-IV, LVEF durchschnittlich 27,5%, Follow-up 1,3 Jahre, Bisoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin bei 1/2 der Patienten: ARR = 5,5%, NNT 16 Monate = 18;

- Metoprololsuccinat (MERIT-HF 1999) [185]: NYHA II-IV, LVEF durchschnittlich 28%, Follow-up 12 Monate, Metoprolol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika (+ Digoxin bei 2/3 der Pat.): ARR = 3,6%, NNT 12 Monate = 28;
- Carvedilol (COPERNICUS 2001) [187]: NYHA III und IV: schwere HI ( $\geq 2$  Monate Ruhedyspnoe oder bei minimaler Belastung, LVEF < 25%), LVEF durchschnittlich 19,9%, Follow-up 10,4 Mon., Carvedilol vs. Kontrollen, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + Diuretika + Digoxin: ARR = 5,5%, NNT 10,4 Monate = 18; • Carvedilol (US Carvedilol HF 1996) [194]: NYHA II-III, LVEF durchschnittlich 23%, Follow-up 6,5 Monate, Carvedilol, Basistherapie ACE-Hemmer + Diuretika + Digoxin: ARR = 4,6%, NNT 6,5 Monate = 22; für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 8,8%, NNT 6,5 Monate = 11;
- Nebivolol (SENIORS) [189]: HI Einweisung oder LVEF < 35%, NYHA I-IV (NYHA I ~ 3%, NYHA IV ~ 2%), EF durchschnittlich 36%, Follow-up durchschnittlich 21 Monate, Nebivolol vs. Placebo, Basistherapie ACE-Hemmer oder ARB + MRA + Diuretika + Digoxin: für den kombinierten Endpunkt Tod oder Hospitalisierung: ARR = 4,2%, NNT 21 Monate = 24 [195].

In einer Metanalyse von zehn RCTs profitierten Patienten mit Vorhofflimmern (Mortalität: HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14),  $p = 0,73$ ) weniger von einer Therapie mit Betarezeptorenblockern als Patienten mit Sinusrhythmus (HR 0,73 (95% KI 0,67; 0,80);  $p < 0,001$ ,  $p$  für Interaktion = 0,002) [196]. Auch wenn kein prognoseverbessernder Effekt zu erwarten ist, bleibt die Fortsetzung der Betarezeptorenblocker-Therapie zur Frequenzkontrolle nach Ansicht der Autoren bei Auftreten von Vorhofflimmern aus symptomatischer Sicht gerechtfertigt.

Bei der Auswahl des Medikaments ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use). Z. B. ist Nebivolol nicht für NYHA-Klasse IV zugelassen.

Ob die Behandlung zuerst mit ACE-Hemmern oder Betarezeptorenblocker oder mit beiden gleichzeitig begonnen wird, ist individuell zu entscheiden [197].

#### Referenzen:

184. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146):9–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023943>.
185. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283(10):1295–302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714728>.
186. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: Results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289(6):712–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585949>.
187. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22):1651–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386263>.
188. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: Effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4):469–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511434>.
189. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3):215–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642700>.
190. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169):2001–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376614>.
196. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384(9961):2235–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25193873>.
197. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16):2426–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16143696>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-11</b></p> <p><b>Bei Patienten, deren Herzinsuffizienz sich akut verschlechtert (Übergang NYHA III-IV) sollten Betarezeptorenblocker möglichst beibehalten werden.</b></p>	<p>↑</p>

#### Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar. In einem kleinen RCT ([198], zitiert nach 1. Auflage dieser NVL) konnte eine Therapie mit Betarezeptorenblockern auch während einer Episode akuter Dekompensation fortgesetzt werden, ohne sich nachteilig auszuwirken; selektiv eingebrachte neuere Evidenz aus großen Kohortenstudien weist in dieselbe Richtung [199–201]. Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist auch die Verschlechterung von Komorbiditäten kein zwingender Grund, Betarezeptorenblocker abzusetzen.

#### Sicherheit

Als typische Nebenwirkungen von Betarezeptorenblockern können Bradykardie, Hypotension sowie periphere Durchblutungsstörungen auftreten. Obwohl sie mit Bronchuskonstriktion assoziiert sein können, sind Betarezeptorenblocker auch bei herzinsuffizienten Patienten mit COPD indiziert. Auch Asthma bronchiale stellt keine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit  $\beta_1$ -selektiven Betarezeptorenblockern dar (siehe Kapitel 8.5 Atemwegserkrankungen).

Referenzen:

198. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Con-gestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30(18):2186–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717851>.
199. Passos LC, Oliveira MG, Duraes AR, et al. Initiation or maintenance of beta-blocker therapy in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Clin Pharm* 2016; 38(4):802–7. DOI: 10.1007/s11096-016-0265-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138843>.
200. Miro O, Muller C, Martin-Sanchez FJ, et al. BETAWIN-AHF study: Effect of beta-blocker withdrawal during acute decom-pensation in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(12):1021–9. DOI: 10.1007/s00392-016-1014-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27379611>.
201. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2015; 3(8):647–53. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251094>.

### 6.2.1.4 Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
<p><b>6-12</b></p> <p><b>Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitlinien-gerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten emp-fohlen werden.</b></p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung zu Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA, auch: Aldosteronantagonisten) beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen. Der Nutzen von MRA bei chronischer Herzinsuffizienz wurde in mehreren randomisierten Studien belegt:

- Spironolacton 12,5-50 mg/Tag (RALES) [202]: NYHA III/IV, LVEF ≤ 35%, n = 1 663; Follow-up 24 Monate; Gesamtsterblichkeit signifikant reduziert (ARR 11%, NNT = 9); Rate der Krankenhauseinweisungen aufgrund der Herzinsuffizienz signifikant reduziert (ARR 29%, NNT = 4);
- Eplerenon 25-50 mg/Tag (EPHESUS) [203]: Patienten 3-14 Tage nach akutem Myokardinfarkt, LVEF ≤ 40%, mit Herzinsuffizienzsymptomen oder Diabetes mellitus, n = 6 632; Gesamtsterblichkeit signifikant gesenkt (ARR 2,3%, NNT = 43); Komposit-Endpunkt Risiko kardiovaskuläre Sterblichkeit und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduziert (ARR 3%, NNT = 34);
- Spironolacton [204]: NYHA I/II, LVEF ≤ 40%, Follow-up 6 Monate, n = 168; LVEF signifikant erhöht (p < 0,001), positive Effekte auf Remodeling und diastolische Funktion;
- Eplerenon (EMPHASIS-HF) [205]: NYHA II, EF ≤ 30% (≤ 35% bei QRS > 130ms), Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen < 6 Monate oder erhöhte BNP-Werte, Follow-up 21 Monate, n = 2 737; Komposit-Endpunkt Risiko kardiovaskuläre Mortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung signifikant reduziert (ARR 7,7%, NNT = 13), Gesamtsterblichkeit reduziert (ARR 3%, NNT = 33);
- Metaanalyse NYHA I/II, n = 3 929 [206]: Gesamtsterblichkeit reduziert (RR 0,79 (95% KI 0,66; 0,95)), Rehospitalisierungen aus kardialen Gründen reduziert (RR 0,62 (95% KI 0,52; 0,74)).

Bezüglich des Nutzens von MRA speziell bei älteren Patienten weisen Subgruppenanalysen darauf hin, dass Patienten mit NYHA III/IV von Spironolacton (RALES [202]) sowie Patienten mit NYHA II von Eplerenon (EMPHA-SIS-HF [205]) profitieren können. Hingegen war der Effekt von Eplerenon nach akutem Myokardinfarkt bei Patienten ≥ 65 Jahren nicht signifikant (EPHESUS [203]), und für die Studie zu Spironolacton bei NYHA I/II wurden keine gesonderten Auswertungen zum Alter identifiziert (Baseline-Alter im Spironolacton-Arm: 61 ± 13 Jahre) [204].

Bei der Auswahl des MRA ist der jeweilige Zulassungsstatus zu beachten (CAVE: Off-Label-Use, siehe Hinweis zum Off-Label-Use). So besitzt Eplerenon die Zulassung bei Patienten ohne Myokardinfarkt nur für NYHA-Klasse II, und Spironolacton ist nicht explizit für die Behandlung von Herzinsuffizienz zugelassen, sondern nur indirekt (bei Ödemen infolge eines sekundären Hyperaldosteronismus).

Referenzen:

202. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>.
203. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1309–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668699>.
204. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am J Cardiol*. 2010; 106(9):1292–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029826>.
205. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073363>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-13</b></p> <p><b>Auch Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie sollten Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, wenn Nutzen und Schaden kritisch abgewogen werden.</b></p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

In den oben genannten Studien wurde eine Verbesserung der Prognose durch MRA bei Einschluss von Patienten mit initialen Serum-Kreatininwerten  $\leq 2,5$  mg/dl und Serum-Kaliumspiegeln  $\leq 5,0$  mmol/l gesehen. Vor dem Hintergrund einer potenziellen MRA-Unterversorgung von Patienten mit Diabetes mellitus und/oder eingeschränkter Nierenfunktion sieht die Leitliniengruppe keine Hinweise, dass diese Patienten nicht von MRA profitieren können und empfehlen deshalb die gründliche Prüfung der Indikation (siehe auch Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen).

#### Sicherheit

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-14</b></p> <p><b>Das Monitoring von Patienten, die Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, soll aufgrund des Hyperkaliämierisikos in der Einstellungsphase engmaschig, danach mindestens viermonatlich erfolgen.</b></p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

MRA-induzierte Hyperkaliämien wurden in den großen klinischen Studien bei 2-8% (NNH 23-100) [202,203,205], in Zeitreihenuntersuchungen jedoch bei bis zu 36% [152] der Patienten beobachtet und stellen somit unter Alltagsbedingungen eine erhebliche Einschränkung der Therapiesicherheit dar. Insbesondere bei älteren Patienten ist eine engmaschige Kontrolle der Kaliumspiegel erforderlich (siehe Kapitel 3.4 Verlaufskontrolle sowie 8.1 Nierenerkrankungen). Aus Sicht der Leitlinienautoren erfordern geringfügige Anstiege der Serumkaliumspiegel (bis  $\leq 5,5$  mmol/l) innerhalb der ersten Wochen der MRA-Therapie keine Intervention. Bei Kaliumspiegeln zwischen 5,5 und 5,9 mmol/l ist es ratsam, die Dosis zu halbieren und ab  $\geq 6$  mmol/l den MRA abzusetzen, ebenso bei Verschlechterung der Nierenfunktion, einer Episode von Diarrhoe oder Dehydration sowie bei Unterbrechung einer Diuretika-Therapie. Ab einem Serumkalium von  $< 5,0$  mmol/l kann eine niedrigdosierte MRA-Therapie wiederaufgenommen werden (nach [205]).

Die unter Spironolacton [202] häufiger zu Therapieabbrüchen führende Gynäkomastie wurde unter Eplerenon nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet [203,206].

Referenzen:

- 152. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N. Engl. J Med* 2004; 351(6):543–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295047>.
- 202. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471456>.
- 203. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J Med* 2003; 348(14):1309–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668699>.
- 204. Vizzardi E, D'Aloia A, Giubbini R, et al. Effect of spironolactone on left ventricular ejection fraction and volumes in patients with class I or II heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(9):1292–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029826>.
- 205. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073363>.
- 206. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(5):1202–12. DOI: 10.1111/bcp.12012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088367>.

### 6.2.1.5 Diuretika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs- grad
<b>6-15</b> Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.	

#### Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Diuretika stellen die wichtigste medikamentöse Therapieoption zur Kontrolle des Volumenhaushalts dar. Dennoch wird ihr Stellenwert häufig unterschätzt: zum einen, weil sie sich nicht in das gängige pathophysiologische Modell der Herzinsuffizienz einfügen, das die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie der sympathischen Stimulation als wesentliche therapeutische Elemente beinhaltet; zum anderen, weil für Diuretika keine Studien identifiziert werden können, die eine Reduktion der Mortalität nachweisen. Allerdings basiert ein Großteil der Studien, die eine Verbesserung der Langzeitprognose durch ACE-Hemmer, Betarezeptorenblocker, MRA und ARB zeigten, auf einer diuretischen Basismedikation. Unter dieser Prämisse und aufgrund ihrer symptomverbessernden Eigenschaften sind Diuretika zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitlinienautoren und in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien [13] unverzichtbar.

Die Dosierung der Schleifendiuretika orientiert sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion. Zur Durchbrechung einer Diuretika-Resistenz wird international entweder die Aufdosierung der Schleifendiuretika oder eine Kombinationsbehandlung mit Thiazid- und Schleifendiuretikum (sequenzielle Nephronblockade) empfohlen [13,17,34]. Ein direkter Vergleich der beiden Strategien existiert nicht [37,43]. Da die Kombinationsbehandlung jedoch zu starken Kalium- und Magnesiumverlusten führen kann, ist die Indikation für eine dauerhafte Nephron-blockade streng zu prüfen. Die engmaschige Kontrolle der Elektrolytwerte im Verlauf ist wichtig.

#### Sicherheit

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko und sind bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern, ARB oder MRA nicht empfehlenswert und im Einzelfall nur unter engmaschigen Kontrollen der Kalium-Serumkonzentration einzusetzen. In Fall-Kontroll-Studien war Hydrochlorothiazid statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von nichtmelanozytärem Hautkrebs (NMSC) assoziiert; dabei stieg das Risiko mit höherer kumulativer Dosis [207–209]. Eine Therapieumstellung aller mit Hydrochlorothiazid behandelten Patienten (z. B. auf Chlortalidon) ist aus Sicht der Autoren jedoch nicht generell erforderlich, sondern lediglich individuell zu prüfen (z. B. bei Risikopatienten für Hautkrebs und jüngeren Patienten mit voraussichtlich langer Therapiedauer).

Für Informationen zu selbstständiger Gewichtskontrolle und individueller Dosisanpassung von Diuretika siehe Kapitel 5.6 Selbstmanagement.

#### Referenzen:

17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
34. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017; 33(11):1342–433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29111106>.
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute heart failure: diagnosing and managing acute heart failure in adults. 2014 (NICE Clinical Guideline; 187) [cited: 2018-11-09]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg187/resources/acute-heart-failure-diagnosis-and-management-pdf-35109817738693>.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surveillance programme Surveillance proposal consultation document Acute heart failure NICE guideline CG187 – 2017 surveillance review. 2017 (NICE Clinical Guideline; 187) [cited: 2018-11-09].

## 6.2.2 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen

### 6.2.2.1 Sacubitril/Valsartan

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-16</b></p> <p>Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.</p>	

#### Hintergrundinformationen:

In einer systematischen Recherche wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien zu Sacubitril/Valsartan identifiziert, von denen aber nur eine Patienten mit HFrEF einschloss: In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde der Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitor (ARNI) mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen. Die Studie schloss über 8 000 Patienten mit LVEF < 40% (später geändert auf < 35%) und vorwiegend NYHA-Klasse II ein, die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren. Der primäre Komposit-Endpunkt – Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung – wurde nach median 27 Monaten Nachbeobachtungszeit mit 21,8% unter Sacubitril/Valsartan gegenüber 26,5% unter Enalapril signifikant verbessert (HR 0,80 (95% KI 0,73; 0,87);  $p < 0,001$ , ARR 4,7%, NNT 22), zudem ergaben sich signifikante Vorteile bezüglich Gesamtmortalität (ARR 2,8%, NNT 36), kardiovaskulärer Mortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen [210].

Allerdings wird die Studie aufgrund ihres Designs kritisiert: Zum einen wurde die Patientenpopulation über strenge Ausschlusskriterien (z. B. verringerte GFR, erhöhte Serumkaliumspiegel, Nicht-Toleranz von ACE-Hemmern oder ARB) stark vorselektiert. Zum anderen wurden während einer Run-in-Phase, bei der alle Teilnehmer nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, Patienten mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Das Studiendesign führt daher zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patienten in der täglichen Praxis.

Die Patienten in PARADIGM-HF waren – wie häufig in klinischen Studien – im Vergleich zur herzinsuffizienten Gesamtpopulation verhältnismäßig jung. In einer Subanalyse ergaben sich aber keine Hinweise auf einen Einfluss des Alters auf den Effekt von Sacubitril/Valsartan [211].

Der G-BA sah im Rahmen des Verfahrens zur Frühen Nutzenbewertung für Sacubitril/Valsartan „Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen“, allerdings nur bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Die Einschränkung basiert auf einer Subgruppenanalyse in der Nutzenbewertung: Während Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant bezüglich des Gesamtüberlebens profitierten (HR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88);  $p < 0,001$ ), ergab sich für Patienten mit Diabetes mellitus kein signifikanter Effekt (HR 0,97 (95% KI 0,83; 1,14);  $p = 0,727$ ;  $p$  für Interaktion: 0,025). Bezüglich Lebensqualität und Hospitalisierungsrate ergaben sich jedoch positive Effekte, so dass in dieser Patientengruppe der Zusatznutzen als „gering“ eingeschätzt wird [212].

ARNI als Initialtherapie nach akuter Dekompensation von Patienten mit HFrEF ( $n = 881$ ) führten im Vergleich zu Enalapril zu einer signifikant stärkeren Absenkung von NT-proBNP innerhalb der ersten 8 Wochen (-46,7% vs. -25,3%,  $p < 0,001$ ). Klinische Outcomes wurden nur exploratorisch erhoben; aufgrund der mangelnden statistischen Power (geringe Eventanzahl) kann keine diesbezügliche Aussage abgeleitet werden. Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz daher als noch nicht überzeugend genug ein, um eine Empfehlung zur Initialtherapie auszusprechen. [213]

#### Sicherheit

Unter Enalapril kam es in der PARADIGM-HF-Studie häufiger zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln ( $\geq 2,5$  mg/dl) und Husten (jeweils  $p < 0,05$ , NNH 76, 83 bzw. 33) [210]. Das Hypotonierisiko war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43);  $p < 0,001$ , NNH 17) [214]. Milde und moderate Hypotonien kamen unter Sacubitril/Valsartan häufiger vor, wohingegen schwere Hypotonien eher unter Enalapril auftraten, jedoch jeweils ohne statistische Signifikanz [215]. Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigten sich bezüglich der insgesamt aber seltenen (< 2%) Nebenwirkungen Orthostasesyndrom, orthostatischer Schwindel und Stürze [214].

Angioödeme traten in der Zulassungsstudie häufiger auf als unter Enalapril (RR adjudiziert 1,88, n.s.) [214]. Kontraindiziert ist Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB. Aufgrund des erhöhten Angioödem-Risikos darf eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer ACE-Hemmer-Therapie begonnen werden [216].

Zur Langzeitverträglichkeit von Sacubitril/Valsartan lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen treffen. So bestehen Bedenken zum Einfluss von Nephrilysin-Inhibitoren auf den Abbau von Beta-Amyloid-Peptid in der Retina und im Gehirn, auch wenn eine kleine Studie eher für die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/Valsartan spricht [217]. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat daher dem Hersteller auferlegt, die Wirkung von Sacubitril/Valsartan auf kognitive Funktionen bei Patienten mit HFrEF zu untersuchen [218].

Da bislang nur eine Studie zu Sacubitril/Valsartan bei HFREF vorliegt und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten schränken die Autoren die Empfehlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem Zulassungsstatus auf Patienten ein, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind.

Aufgrund der Wirkungsweise von ARNI wird unter Therapie mit Sacubitril/Valsartan der Abbau von BNP gehemmt. Daher verlieren die BNP-Plasmaspiegel ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft (nicht aber die Plasmaspiegel von NT-proBNP).

**Referenzen:**

210. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176015>.

211. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: Insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015; 36(38):2576–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231885>.

212. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Addendum zum Auftrag A15-60. Addendum. Auftrag A16-29. Version 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 394) [cited: 2019-10-01]. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG\\_Sacubitril\\_Valsartan.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1411/Addendum%20zur%20Nutzenbewertung%20des%20IQWiG_Sacubitril_Valsartan.pdf).

213. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415601>.

214. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-60. Version: 1.0. 2016 (IQWiG-Berichte; 379) [cited: 2019-10-01]. [http://www.iqwig.de/download/A15-60\\_Sacubitril-Valsartan\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A15-60_Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

215. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sacubitril/Valsartan (Entres-to®) Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2015 [cited: 2019-10-01]. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21\\_Modul4A\\_Sacubitril-Valsartan.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1312/2015-12-21_Modul4A_Sacubitril-Valsartan.pdf).

216. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.

217. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. *JAMA* 2016; 315(1):25–6. DOI: 10.1001/jama.2015.17632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641736>.

218. Food and Drug Administration (FDA). Entresto Label and Approval History. 2015 [cited: 2019-10-01]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2015/207620Orig1s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/207620Orig1s000ltr.pdf).

## Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-17</b></p> <p>Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung mit eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sollte Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen werden.</p>	<p style="text-align: center;">↓</p>

**Hintergrundinformationen:**

Patienten mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren aus der Zulassungsstudie ausgeschlossen; dennoch ist Sacubitril/Valsartan formell auch für diese Patienten zugelassen. Die systemische Exposition von Sacubitrilat, dem aktiven Metaboliten von Sacubitril, ist bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz erhöht [216,219]. Wenn Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> behandelt werden, soll dies laut Fachinformation „mit Vor-sicht“ erfolgen. Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen wird von einer Anwendung abgeraten [216]. Sacubitril/Valsartan kann die Nierenfunktion (weiter) vermindern; laut Fachinformation soll bei klinisch bedeutsamer Abnahme eine schrittweise Dosisreduktion in Betracht gezogen werden [216].

Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung hatten in der Zulassungsstudie ein erhöhtes Hypotonie-Risiko. [216]

Chronische Nierenerkrankungen führen zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide, die durch die Akkumulation von Sacubitril/Valsartan bzw. Sacubitrilat weiter gesteigert wird. Die klinische Bedeutung dieses Umstandes ist unklar.

Es existieren bislang nur geringe klinische Erfahrungswerte für die Therapie mit Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Die Leitliniengruppe plädiert daher mehrheitlich für eine schwache Nega-tiv-Empfehlung bei dieser Patientengruppe. In Ausnahmefällen, insbesondere bei einer eGFR nahe 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ist eine vorsichtige Anwendung in Absprache mit dem behandelnden Nephrologen zu diskutieren (siehe auch Kapitel 8.1 Nierenerkrankungen).

**Referenzen:**

216. Novartis Pharma, Rote Liste/Fachinfo-Service. Entresto® Filmtabletten. Fachinformation. 2016 [cited: 2017-02-22]. <http://www.fachinfo.de>.

219. Food and Drug Administration (FDA). Entresto. *Clinical Pharmacology Review*. 2014 [cited: 2018-09-06]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207620Orig1s000ClinPharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000ClinPharmR.pdf).

### 6.2.2.2 Ivabradin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-18</b> Symptomatischen Patienten sollte zusätzlich Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF <math>\leq</math> 35%;</li> <li>• stabiler Sinusrhythmus;</li> <li>• Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten;</li> <li>• Ruheherzfrequenz <math>\geq</math> 75/min trotz Zieldosis bzw. maximal tolerierter Betarezeptorenblocker-Dosis.</li> </ul>	
<p><b>6-19</b> Symptomatischen Patienten mit Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF <math>\leq</math> 35%;</li> <li>• stabiler Sinusrhythmus;</li> <li>• Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten;</li> <li>• Ruheherzfrequenz <math>\geq</math> 75/min.</li> </ul>	
<p><b>6-20</b> Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie beendet werden.</p>	

#### Hintergrundinformationen:

Eine systematische Recherche erbrachte drei Metaanalysen, zehn RCTs sowie 24 Subanalysen.

Die SHIFT-Studie untersuchte die Wirksamkeit des If-Kanal-Hemmers Ivabradin additiv zur Standardtherapie bei Patienten mit LVEF  $\leq$  35%, einer Ruheherzfrequenz  $\geq$  70/min und Sinusrhythmus, die innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund der Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen wurde mit 24% gegenüber 29% signifikant verringert (HR 0,82 (95% KI 0,75; 0,90);  $p < 0,0001$ , ARR 5%, NNT 20), nicht jedoch bei Patienten, die mindestens 50% der Zieldosis der Betarezeptorenblocker einnahmen [220]. Eine Post-hoc-Analyse bestätigte, dass der Effekt von Ivabradin mit zunehmender Dosis der Betarezeptorenblocker sinkt (bei  $\leq$  25% der Zieldosis:  $p = 0,007$ ; bei 25-50% der Zieldosis:  $p = 0,029$ ;  $> 50\%$ : kein signifikanter Benefit) [221]. Bezüglich des Nutzens von Ivabradin bei Patienten  $\geq$  65 Jahren deutet eine Subgruppenanalyse auf einen nicht signifikanten Effekt hin (HR 0,89 (95% KI 0,77; 1,02)) [220].

Eine weitere Post-hoc-Analyse [222] sowie eine Metaanalyse [223] zeigten weiterhin, dass nur Patienten mit einer Baseline-Herzfrequenz  $\geq$  75/min signifikant von Ivabradin profitierten. Die EMA-Zulassung für Ivabradin bei Herzinsuffizienz [224] basiert auf diesen Ergebnissen. Die Autoren der ESC-Leitlinie 2016 empfehlen Ivabradin abweichend davon für Patienten mit dem in der SHIFT-Studie vordefinierten Cut-off-Wert der Ruheherzfrequenz von 70/min [13].

Basierend auf der vorliegenden Evidenz befürworten die Autoren den Einsatz von Ivabradin erst nach der konsequenten Aufdosierung von Betarezeptorenblockern bis zur Zieldosis (siehe Kapitel 6.2.1.3 Betarezeptorenblocker) bzw. bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen. Da bislang nicht ausreichend nachgewiesen ist, ob auch Patienten mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern von einer Therapie mit Ivabradin profitieren [225–227], ist die Empfehlung auf Patienten mit stabilem Sinusrhythmus eingeschränkt.

#### Sicherheit

Die Ivabradin-Therapie ist mit einem signifikant häufigeren Auftreten symptomatischer Bradykardien, Sehstörungen (Phosphene, verschwommenes Sehen) und Vorhofflimmern verbunden [223,228]. Eine Metaanalyse von RCTs, die viele nicht publizierte Daten miteinschloss, errechnete ein um relativ 15% erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (NNH 208 pro Behandlungsjahr) [229]. Eine regelmäßige klinische Überwachung der Patienten bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern und die regelmäßige Kontrolle der Herzfrequenz werden empfohlen [224,230]; zudem erscheint die vorzugsweise Erstverschreibung von Ivabradin durch Kardiologen sinnvoll [231].

#### Referenzen:

220. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801500>.

221. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(22):1938–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617188>.
222. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: Analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(1):11–22. DOI: 10.1007/s00392-012-0467-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575988>.
223. Fox K, Komajda M, Ford I, et al. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: A pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013; 34(29):2263–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536611>.
224. Servier Deutschland GmbH, Rote Liste/Fachinfo-Service. Procoralan®. Fachinformation. 2015 [cited: 2016-07-17]. <http://www.fachinfo.de>.
225. Kosiuk J, Lindemann F, Hindricks G, et al. Need for further studies on ivabradine in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016; 223:915–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589039>.
226. Cowie MR. Ivabradine and atrial fibrillation: What should we tell our patients? *Heart* 2014; 100(19):1487–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986893>.
227. Kosiuk J, Oebel S, John S, et al. Ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; 179:27–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.062. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464400>.
228. Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Clin Ther* 2016; 38(2):387–95. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.12.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839043>.
229. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100(19):1506–10. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305482. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951486>.
230. Servier Deutschland GmbH. Information für medizinisches Fachpersonal. Procoralan (Ivabradin) - Neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung von kardiovaskulären Ereignissen und schweren Bradykardien. 2014 [cited: 2016-07-17]. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-procoralan.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-procoralan.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
231. Verordnungseinschränkungen für Ivabradin (PROCORALAN) in Frankreich. *Arznei-Telegramm* 2016; 48(6):54.

## 6.2.3 Weitere Medikamente

### 6.2.3.1 Digitalisglykoside

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-21</b></p> <p><b>Patienten im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern), Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch bleiben, können nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside empfohlen werden.</b></p>	

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung beruht auf internationalen Leitlinien [13,17]. Nach Prüfung der dort zitierten Evidenz durch die Leitliniengruppe wurden Inhalt und Empfehlungsgrad übernommen.

Bei HFREF und Sinusrhythmus sehen die Autoren Digoxin oder Digitoxin nur als zusätzliches Reservemittel, wenn die Patienten trotz optimaler Therapie im Stadium III-IV bleiben. Digoxin oder Digitoxin wirken nicht lebensverlängernd, können aber die Symptomatik und Lebensqualität verbessern sowie die Belastungstoleranz erhöhen und die Hospitalisierungsrate senken [232,233]. Bei Frauen sollte die Indikationsstellung für Digoxin oder Digitoxin besonders kritisch erfolgen, da die Evidenzlage zum Nutzen dieser Therapie unklar ist [234].

Die Kontrolle der Ruhefrequenz ist ein vorrangiges Therapieziel. Ist dies bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern mit Betarezeptorenblockern allein nicht möglich, können Digoxin oder Digitoxin bei Patienten mit Herzinsuffizienz (alle NYHA-Klassen) zur Kontrolle der Ruhefrequenz gegeben werden [232,235]. Zur Kontrolle der Frequenz unter Belastung ist dagegen die Therapie mit Betarezeptorenblockern besser geeignet [236], zitiert nach [237].

Obwohl sich sämtliche Studiendaten auf Digoxin beziehen, kommen nach Meinung der Leitlinienautoren auch die halbsynthetischen Digoxin-Derivate (Beta-Acetyldigoxin, Metildigoxin) und Digitoxin für die Therapie der Herzinsuffizienz in Betracht.

Referenzen:

232. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336(8):525–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9036306>.

233. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD002901. DOI: 10.1002/14651858.CD002901.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771511>.

234. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N. Engl. J Med* 2002; 347(18):1403–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409542>.

235. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: Systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351:h4937. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374771>.
236. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(1):1–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468920>.
237. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8):803–69. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712>.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>6-22</b> Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung sollte die Erhaltungsdosis von Digoxin reduziert bzw. auf Digitoxin umgestellt werden.	↑↑

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Digoxin wird ausschließlich renal eliminiert und hat nur eine geringe therapeutische Breite. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und generell bei älteren und weiblichen Patienten ist daher besondere Vorsicht geboten, um toxische Dosierungen zu vermeiden [234,238]. Die Leitliniengruppe empfiehlt Zielserumkonzentrationen im unteren therapeutischen Bereich [234,238,239] oder alternativ den Einsatz des bei Nierenfunktionsstörung hepatisch metabolisierten Digitoxins.

Referenzen:

234. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N. Engl. J Med* 2002; 347(18):1403–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409542>.
238. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: A comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27(2):178–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339157>.
239. Bavendiek U, Aguirre DL, Koch A, et al. Assumption versus evidence: The case of digoxin in atrial fibrillation and heart failure. *Eur Heart J* 2017(0):1–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw577. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065909>.

### 6.2.3.2 Orale Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>6-23</b> Patienten mit Herzinsuffizienz ohne weitere Indikation zur Blutgerinnungshemmung sollen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.	↓↓↓

Hintergrundinformationen:

Die Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar.

Obwohl eine Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für Thrombembolien assoziiert ist, stellt eine Herzinsuffizienz aus Sicht der Leitliniengruppe per se keine Indikation zur Gabe von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern dar:

- Eine orale Antikoagulation ist bei Herzinsuffizienzpatienten nur indiziert, wenn Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz, intrakavitäre Thromben oder Zustand nach Lungenarterienembolie/tiefer Beinvenenthrombose vorliegen [240–242].
- Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern ist bei Herzinsuffizienz nur indiziert, wenn andere Erkrankungen wie KHK, pAVK oder zerebrovaskuläre Insuffizienz dies notwendig machen. Für die Therapie mit oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern existieren spezifische Leitlinien [243,244].

Referenzen:

240. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366(20):1859–69. DOI: 10.1056/NEJMoa1202299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551105>.
241. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(7):681–95. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611046>.
242. Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):CD003336. DOI: 10.1002/14651858.CD003336.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683002>.

243. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Encke A, Haas S, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015 [cited: 2016-06-30]. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-0011\\_S3\\_VTE-Prophylaxe\\_2015-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf).

244. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guide-lines. Chest 2012; 141(2 Suppl):e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315276>.

### **Empfehlungen für medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit HFmrEF**

Für Patienten mit einer geringgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%) („heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF“) ist die Evidenzlage zur medikamentösen Therapie ähnlich unzureichend wie bei der HFpEF. Aus Sicht der Leitlinienautoren ist für diese Patienten, insbesondere wenn sie symptomatisch sind, eher die Therapie wie bei einer HFpEF geeignet.

---

### **National Guideline Centre and National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [10].**

*Developed by the National Guideline Centre, hosted by the Royal College of Physicians*

Chronic Heart Failure in Adults: Diagnosis and Management.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 2009 – Dezember 2017

##### LoE

- The evidence for outcomes from the included RCTs and, where appropriate, non-randomised intervention studies, were evaluated and presented using an adaptation of the ‘Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox’ developed by the international GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). The software (GRADEpro138) developed by the GRADE working group was used to assess the quality of each outcome, taking into account individual study quality and the meta-analysis results.

## GoR

### Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

### Overall level of confidence for a review finding in GRADE-CERQual

Level	Description
High confidence	It is highly likely that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Moderate confidence	It is likely that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Low confidence	It is possible that the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.
Very low confidence	It is not clear whether the review finding is a reasonable representation of the phenomenon of interest.

## Definitions

The Guideline Development Group (GDG) agreed on the following definitions:

- Heart failure with reduced ejection fraction (HFREF)
  - This group of patients is characterised by heart failure with a left ventricular ejection fraction by echocardiography of less than 40%.
- Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF)
  - This group of patients with heart failure have a left ventricular ejection fraction greater than 50%,
  - no alternative cause for the syndrome,
  - the presence of a non-dilated left ventricle; evidence of structural remodelling (left ventricular hypertrophy or dilated left atrium); or diastolic dysfunction through imaging
  - and have abnormal biomarkers.

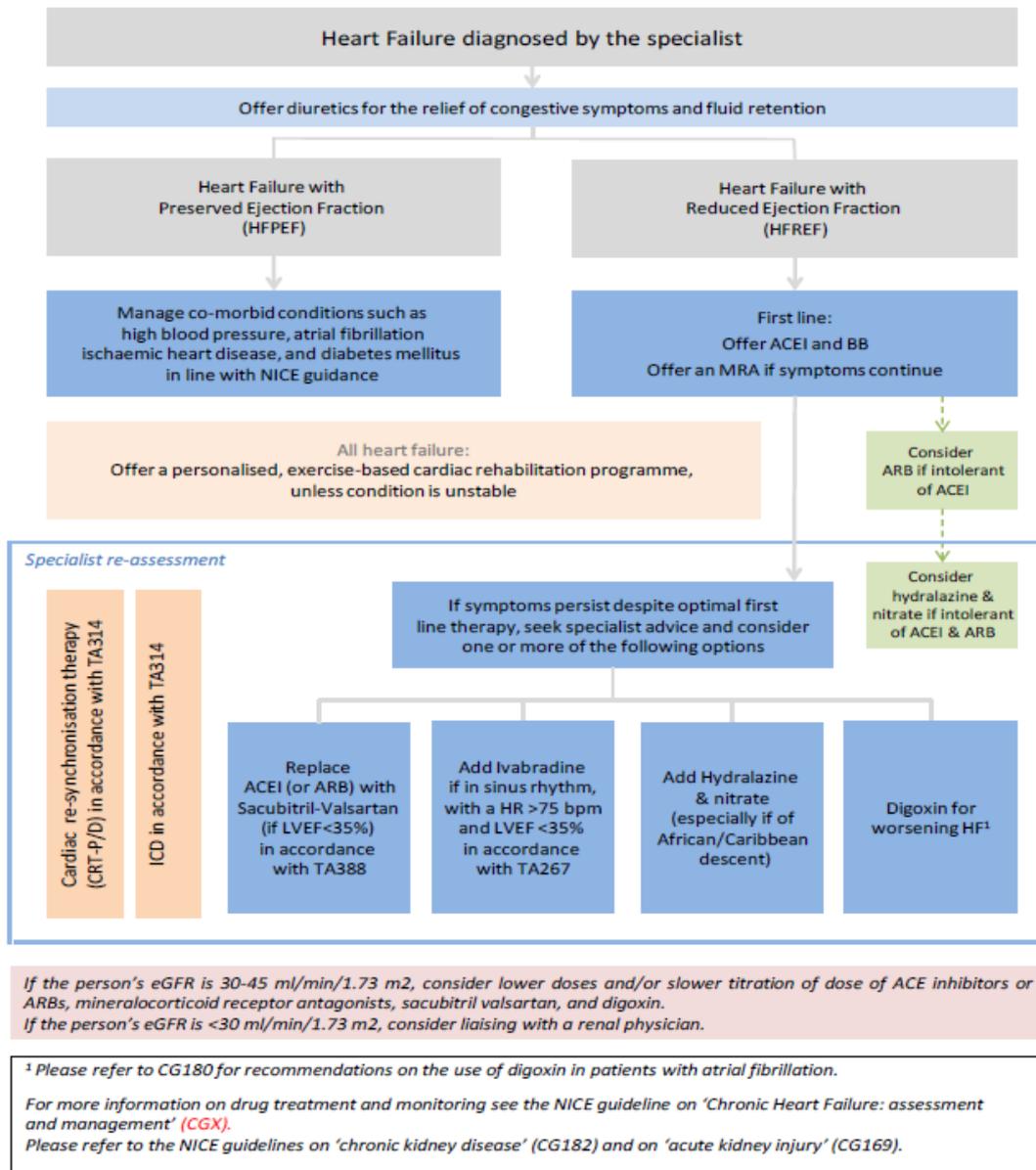
The GDG recognises that the two terms HFREF and HFPEF have several limitations. These include the variability of the left ventricular ejection fraction measured by different imaging modalities, and the lack of universal agreement on the threshold of ejection fraction at which these are defined or the exact definition of HFPEF. The GDG also recognised the proposal of another class as heart failure with mid-range ejection fraction (HFMREF). This proposal has not been fully clinically validated and remains the topic of further research <sup>150, 354</sup>

150. Hsu JJ, Ziaieian B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(11):763-771

354. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation: Heart Failure.* 2017; 10(6)

## Empfehlungen

### Therapeutic algorithm



## 6.2.7 All recommendations for the pharmacological treatment of heart failure

### 6.2.7.1 Diuretics

25. Diuretics should be routinely used for the relief of congestive symptoms and fluid retention in people with heart failure, and titrated (up and down) according to need following the initiation of subsequent heart failure therapies. [2003]

26. People who have heart failure with preserved ejection fraction should usually be offered a low to medium dose of loop diuretics (for example, less than 80 mg furosemide per day). People

whose heart failure does not respond to this treatment will need further specialist advice. [2003, amended 2018]

#### **6.2.7.2 Calcium-channel blockers**

27. Avoid verapamil, diltiazem and short-acting dihydropyridine agents in people who have heart failure with reduced ejection fraction. [2003, amended 2018]

#### **6.2.7.6 ACE inhibitors and beta-blockers**

33. Offer an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and a beta-blocker licensed for heart failure to people who have heart failure with reduced ejection fraction. Use clinical judgement when deciding which drug to start first. [2010 ]

34. Do not offer ACE inhibitor therapy if there is a clinical suspicion of haemodynamically significant valve disease until the valve disease has been assessed by a specialist. [2003]

35. Do not withhold treatment with a beta-blocker solely because of age or the presence of peripheral vascular disease, erectile dysfunction, diabetes, interstitial pulmonary disease or chronic obstructive pulmonary disease. [2010]

##### **6.2.7.6.1 Starting and monitoring ACE inhibitors**

36. Start ACE inhibitor therapy at a low dose and titrate upwards at short intervals (for example, every 2 weeks) until the target or maximum tolerated dose is reached. [2010]

37. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and 1 to 2 weeks after starting an ACE inhibitor, and after each dose increment.[2010,amended 2018]

38. Measure blood pressure before and after each dose increment of an ACE inhibitor. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

39. Once the target or maximum tolerated dose of an ACE inhibitor is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2010, amended 2018]

##### **6.2.7.6.2 Starting and monitoring beta-blockers**

40. Introduce beta-blockers in a 'start low, go slow' manner. Assess heart rate, and clinical status after each titration. Measure blood pressure before and after each dose increment of a beta-blocker. [2010, amended 2018]

41. Switch people whose condition is stable and who are already taking a beta-blocker for a comorbidity (for example, angina or hypertension), and who develop heart failure with reduced ejection fraction, to a beta-blocker licensed for heart failure. [2010]

#### **6.2.7.7 Alternative treatments if ACE inhibitors are not tolerated**

##### **6.2.7.7.1 Angiotensin II receptor antagonists (ARBs)**

42. Consider an angiotensin II receptor blocker (ARB) licensed for heart failure as an alternative to an ACE inhibitor for people who have heart failure with reduced ejection fraction and intolerable side effects with ACE inhibitors. [2010]

43. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and after starting an ARB and after each dose increment.[2010, amended 2018]

44. Measure blood pressure after each dose increment of an ARB. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

45. Once the target or maximum tolerated dose of an ARB is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2010 amended 2018]

#### **6.2.7.7.2 Hydralazine in combination with nitrate**

46. If neither ACE inhibitors nor ARBs are tolerated, seek specialist advice and consider hydralazine in combination with nitrate for people who have heart failure with reduced ejection fraction. [2010]

#### **6.2.7.8 Additional treatments if heart failure remains symptomatic or worsens**

##### **6.2.7.8.1 Mineralcorticoid receptor antagonists (MRAs)**

47. Offer a mineralcorticoid receptor antagonist (MRA) in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE) or ARB and beta-blocker, to people who have heart failure with reduced ejection fraction if they continue to have symptoms of heart failure. [2018]

48. Measure serum sodium and potassium and assess renal function before and after starting an MRA and after each dose increment. [2018]

49. Measure blood pressure before and after each dose increment of MRA. Follow the recommendations on measuring blood pressure, including measurement in people with symptoms of postural hypotension, in the NICE guideline on hypertension in adults. [2018]

50. Once the target, or maximum tolerated, dose of an MRA is reached, monitor treatment monthly for 3 months and then at least every 6 months, and at any time the person becomes acutely unwell. [2018]

##### **6.2.7.8.2 Specialist treatment**

##### **Ivabradine**

6.2.7.8.3 These recommendations are from Ivabradine for treating chronic heart failure (NICE technology appraisal guidance 267).

51. Ivabradine is recommended as an option for treating chronic heart failure for people:

- with New York Heart Association (NYHA) class II to IV stable chronic heart failure with systolic dysfunction and
- who are in sinus rhythm with a heart rate of 75 beats per minute (bpm) or more and
- who are given ivabradine in combination with standard therapy including beta-blocker therapy, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and aldosterone antagonists, or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated and
- with a left ventricular ejection fraction of 35% or less. [2012]

52. Ivabradine should only be initiated after a stabilisation period of 4 weeks on optimised standard therapy with ACE inhibitors, beta-blockers and aldosterone antagonists. [2012]

53. Ivabradine should be initiated by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team. Dose titration and monitoring should be carried out by a heart failure

specialist, or in primary care by either a GP with a special interest in heart failure or a heart failure specialist nurse. [2012]

### **Sacubitril valsartan**

These recommendations are from Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction (NICE technology appraisal guidance 388)a.

54. Sacubitril valsartan is recommended as an option for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, only in people

- With New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms and
- With a left ventricular ejection fraction of 35% or less and
- Who are already taking a stable dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor-blockers (ARBS) [2016]

55. Treatment with sacubitril valsartan should be started by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team. Dose titration and monitoring should be performed by the most appropriate team members as defined in NICE's guideline on chronic heart failure in adults: diagnosis and management. [2016]

56. This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with sacubitril valsartan was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop. [2016]

### **Digoxin**

For recommendations on digoxin for people with atrial fibrillation see the section on rate and rhythm control in the NICE guideline on atrial fibrillation

58. Digoxin is recommended for worsening or severe heart failure with reduced ejection fraction despite first line treatment for heart failureb. Seek specialist advice before initiating.[2010, amended 2018]

59. Routine monitoring of serum digoxin concentrations is not recommended. A digoxin concentration measured within 8–12 hours of the last dose may be useful to confirm a clinical impression of toxicity or non-adherence[2003]

60. the serum digoxin concentration should be interpreted in the clinical context as toxicity may occur even when the concentration is within the 'therapeutic range'. [2003]

---

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 [13].**

Management of chronic heart failure

**Zielsetzung/Fragestellung**

The aim of this guideline is to improve the care of patients with heart failure (HF). This guideline provides recommendations, based on current evidence, for best practice in the management of patients with HF. In particular it focuses on the management of patients with stable HF rather than on in-hospital management of an episode of acute decompensation of HF (acute HF).

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: This guideline was first issued in 2016 and revalidated in 2019. Details can be found in the scoping report [14]. It will be considered again for review in 2023. The review history, and any updates to the guideline in the interim period, are noted in the review report.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2006–2014. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.

LoE

LEVELS OF EVIDENCE	
1 <sup>++</sup>	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 <sup>++</sup>	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

## GoR

RECOMMENDATIONS	
<p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).</p> <p>The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.</p> <p>Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.</p>	
<b>R</b>	<p>For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.</p>
<b>R</b>	<p>For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.</p>
GOOD-PRACTICE POINTS	
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.</p>

## Definitions

- Heart failure can be defined on the basis of left ventricular ejection fraction (LVEF) as heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF) or heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF). Heart failure with reduced ejection fraction (also referred to as HF with systolic dysfunction) is defined as the presence of signs and symptoms of HF with a left ventricular ejection fraction of <40% (although the cut-off level varies from  $\leq 35\%$  to  $\leq 40\%$  or  $\leq 45\%$ ).
- This guideline will focus on the management of HF-REF. The term HF-REF will be used throughout in preference to other terms such as systolic dysfunction or reduced systolic function to refer to patients with heart failure and an ejection fraction of  $\leq 40\%$ , the upper limit for inclusion into the trials underpinning the guideline.

## Empfehlungen

### 5. Pharmacological therapies

#### 5.1 Beta Blockers

<b>R</b>	<p>All patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, should be started on beta blocker therapy as soon as their condition is stable.</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Bisoprolol, carvedilol or nebivolol should be the first choice of beta blocker for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction.</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	<p>If beta blockers are contraindicated consider using ivabradine (<i>see section 5.6</i>).</p>

Hintergrundinformationen:

Many RCTs of beta blockers have been undertaken in patients with HF-REF. In the CIBIS II,<sup>67</sup> MERIT-HF,<sup>68</sup> and COPERNICUS<sup>69</sup> trials a consistent, approximately one third reduction in total mortality was seen with each of bisoprolol, extended release metoprolol succinate and carvedilol. In the SENIORS trial, nebivolol significantly reduced a composite outcome of death or cardiovascular hospitalisations in patients with heart failure aged 70 or older.<sup>70</sup> 1++  
1+

There is consistent evidence for positive benefits from beta blockers in patients with HF, NYHA II-IV, LVEF  $\leq 35\%$ , as risk of mortality from cardiovascular causes reduced by 29% (95% CI 14% to 42%); mortality due to pump failure reduced by 36% (95% CI 9% to 55%); and all-cause mortality reduced by 23% (95% CI 8% to 35%).<sup>71</sup> Benefits were seen with beta blockers with different pharmacological properties, whether  $\beta 1$  selective (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) or non-selective (carvedilol).

Two formulations of metoprolol were used in clinical trials of patients with HF. Only long-acting metoprolol succinate has been shown to perform better than placebo in reducing mortality (in the MERIT-HF trial).<sup>68</sup> Short-acting metoprolol tartrate, given twice daily, was compared to carvedilol in the COMET trial.<sup>72</sup> Carvedilol reduced mortality over five years by 17% compared with patients treated with metoprolol tartrate (33.8% v 39.5%), hazard ratio (HR) 0.83 (0.74 to 0.93), absolute risk reduction (ARR) 5.7%;  $p=0.0017$ . 1+

Extended-release metoprolol succinate is not available in the UK and no evidence was identified for the effectiveness of metoprolol tartrate, the preparation that is available in the UK.

Beta blockers produce benefit in the medium to long term. In the short term they can produce decompensation with worsening of heart failure and hypotension. For that reason, they should be initiated at low dose and only gradually increased, with monitoring, up to their target doses shown to be effective in RCTs. Beta blockers are contraindicated in patients with asthma, second- or third- degree atrioventricular heart block or symptomatic hypotension and should be used with caution in those with low initial blood pressure (BP) (systolic BP  $< 90$  mm Hg). There is some evidence that cardioselective beta blockers can be used safely in patients with chronic obstructive pulmonary disease and HF.<sup>73</sup> 1+

A meta-analysis confirms that beta blockers also reduce mortality in patients with diabetes and HF (relative risk (RR) 0.84, 95% CI 0.73% to 0.96%;  $p=0.011$ ).<sup>74</sup> 1++

Referenzen:

67. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
68. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA Intern Med* 2000;283(10):1295-302.
69. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
70. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25.
71. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail* 2003;9(5):354-63.
72. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.
73. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Respir Med* 2003;97(10):1094-101.
74. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of largescale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146(5):848-53.

## 5.2 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

**R** Patients with heart failure with reduced ejection fraction of all NYHA functional classes, should be given angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Hintergrundinformationen:

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors were first shown to be effective in patients with HF in the 1980s. Since then, many RCTs have confirmed their benefit on mortality and morbidity, not only in HF itself,<sup>52,53</sup> but also in patients with left ventricular systolic dysfunction, HF or both after myocardial infarction (MI)<sup>54-56</sup> and in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction.<sup>57</sup> Meta-analysis of these and other major trials (n=7,105 patients) has shown that, in HF, treatment with an ACE inhibitor reduces RR of mortality by 23% (odds ratio (OR) 0.77, 95% CI 67 to 88; ARR 6.1%) and admission for HF is reduced by 35% (95% CI 26 to 43%, ARR 10.2%).<sup>58</sup> In a further meta-analysis in patients with reduced ejection fraction, heart failure or both after MI, and LVEF ≤40%, the relative risk of mortality was reduced by 26% (95% CI 17 to 34%, ARR 5.7%) and hospital admission by 27% (95% CI 15 to 37%, ARR 3.6%).<sup>59</sup>

1++

Important adverse effects are cough, hypotension, renal impairment and hyperkalaemia.<sup>5,60</sup> A key but rare adverse effect, which can be life threatening (due to laryngeal involvement), is angioedema. Any patient who experiences angioedema should have the ACE inhibitor withdrawn immediately and be prescribed an alternative agent. Renal impairment is likely to occur in those with unsuspected (bilateral) renovascular disease. ACE inhibitor-induced renal dysfunction is a possible indicator of renovascular disease and may warrant magnetic resonance imaging (MRI) renal scan.

A systematic review of six RCTs of concomitant ACE inhibitor and aspirin use did not show any significant reduction in efficacy of ACE-inhibitor therapy in patients also taking aspirin.<sup>61</sup> A randomised trial of aspirin versus warfarin in patients with HF-REF did not raise any concerns about a detrimental interaction between aspirin and ACE inhibitors.<sup>62</sup> This combination of drugs can be considered to be safe and effective in reducing cardiovascular disease events in patients with HF.

1++

Annex 2 provides practical guidance on the use of ACE inhibitors.

### Referenzen:

5. Joint Formulary Committee. Guidance on prescribing. In: British National Formulary (online) London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. [cited 22 Jan 2016]. Available from url: <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP97234-guidance-on-prescribing.htm>
52. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
53. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
54. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342(8875):821-8.
55. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6.
56. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327(10):669-77.
57. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327(10):685-91.
58. Garg R, Yusuf S. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273(18):1450-6.
59. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or leftventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet* 2000;355(9215):1575-81.
60. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7(5):710-21.
61. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-convertingenzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360(9339):1037-43.
62. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366(20):1859-69.

### 5.3 Angiotensin Receptor Blockers

- R** Patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, who are intolerant of angiotensin-converting enzyme inhibitors should be given an angiotensin receptor blocker.
- R** An angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor should be considered in patients with heart failure with reduced ejection fraction NYHA class II-IV, who are unable to tolerate a mineralocorticoid receptor antagonist.

Hintergrundinformationen:

Angiotensin II type 1 receptor blockers (ARBs) block the biological effect of angiotensin II. Unlike ACE inhibitors they do not produce cough as a side effect and should be used in patients who cannot tolerate an ACE inhibitor due to cough. In the CHARM-Alternative trial, 2,028 patients, NYHA class II-IV, LVEF  $\leq$ 40%, intolerant to an ACE inhibitor were randomised to placebo or candesartan, there was a RR reduction of 23% (95% CI 11% to 33%,  $p=0.0004$ ) in the primary composite outcome of cardiovascular death or hospitalisation for HF in patients receiving candesartan (ARR of seven fewer patients experiencing this outcome per 100 treated).<sup>63</sup>

1++

Angiotensin receptor blockers can also be added to ACE-inhibitor therapy in patients with HF. In the ValHeFT trial, in which 93% of patients were already taking an ACE inhibitor and 35% using a beta blocker, adding the ARB valsartan had no effect on mortality, but it did significantly reduce HF hospitalisation and mortality combined (RR 0.87, 97.5% CI, 0.77 to 0.97,  $p=0.009$ ).<sup>64</sup> The CHARM-Added trial showed a 15% RR reduction (95% CI 4% to 25%,  $p=0.01$ , ARR 4.4%; NNT=27) for cardiovascular death or hospitalisation for HF in patients receiving candesartan in addition to an ACE inhibitor.<sup>65</sup> The overall effect of ARBs on hospitalisations for heart failure was HR 0.81, 95% CI 0.74 to 0.89 in meta-analysis.<sup>66</sup>

1+  
1++

The use of ARB in addition to an ACE inhibitor increased the risk of, and elevation in, serum creatinine (7.8% in the candesartan group versus 4.1% in the placebo group,  $p=0.0001$ ) in the CHARM-Added trial. In the ValHeFT trial the use of valsartan increased serum creatinine by 7.8 micromol/l more than placebo ( $p<0.001$ ). Valsartan increased serum potassium by 0.05 mmol/l compared to placebo ( $p<0.001$ ) in ValHeFT. In CHARM-Added hyperkalaemia was more common in the candesartan group (3.4%) than the placebo group (0.7%),  $p<0.0001$ . Rates of hypotension were not increased by the addition of an ARB in ValHeFT or CHARM-Added.<sup>66</sup>

1++

Referenzen:

63. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6.

64. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.

65. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-71.

66. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4.

### 5.4 Mineralocorticoid Receptor Antagonists

- R** Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-IV, LVEF  $\leq$ 35%, despite optimal treatment, should be given mineralocorticoid receptor antagonists unless contraindicated by the presence of renal impairment (chronic kidney disease stage  $\geq$ 4-5) and/or elevated serum potassium concentration ( $K^+ >5.0$  mmol/l).

✓ Eplerenone can be substituted for spironolactone in patients who develop gynaecomastia.

Hintergrundinformationen:

Aldosterone produces many adverse extrarenal effects, for example on vascular function and myocardial fibrosis. The RALES trial demonstrated that adding the mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) spironolactone to an ACE inhibitor reduced all-cause mortality by 30% (RR 0.70, 95% CI 0.60% to 0.82%, p<0.001, ARR 11%; NNT=9) and cardiac mortality by 31% (RR 0.69, 95% CI 0.58% to 0.82%, p<0.001) in patients with HF-REF NYHA class II-IV, LVEF ≤35%.<sup>75</sup> The frequency of hospitalisation for worsening HF was 35% lower in the spironolactone group than in the placebo group (RR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.77, p<0.001). 1++

In the EMPHASIS-HF study, which included patients with less symptomatic but still severe HF (NYHA II and LVEF <30% or ≤35% with a QRS>130) on optimal therapy, who had either been hospitalised in the last six months for a cardiovascular event or had an elevated level of BNP or NT-proBNP, eplerenone reduced the risk of any-cause death by 24% (HR 0.76, 95% CI 0.62 to 0.93) and total hospitalisation by 23% (HR 0.77, 95% CI 0.67 to 0.88) compared to placebo.<sup>76</sup> 1++

The EPHEsus study, carried out in patients with LVEF ≤40% following MI and either diabetes or clinical signs of HF, on optimal therapy, found a 13% reduction (95% CI 5% to 21%, p=0.002, ARR 3.3%, NNT=30) in the rate of mortality from cardiovascular causes or hospitalisation due to cardiovascular events in patients taking eplerenone.<sup>77</sup> 1+

A systematic review comparing eplerenone to other MRAs reported the rate of gynecomastia to be lower in patients taking eplerenone (RR 0.74, 95% CI 0.43 to 1.27) than other MRAs (RR 6.26, 95% CI 3.38 to 11.57).<sup>78</sup> 1+

The SMC reported that the use of eplerenone as adjunctive therapy to standard optimal therapy compared to standard optimal therapy alone in patients with NYHA class II HF and left ventricular systolic dysfunction (LVEF ≤30%) is cost effective. The base case cost-effectiveness ratio was a cost per quality-adjusted life year (QALY) of £3,140 based on a QALY gain of 1.21 and an incremental cost of £3,822.

Referenzen:

75. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
76. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
77. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21.
78. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med* 2012;125(8):817-25.

## 5.5 Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitors

R	<p>Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-III, LVEF ≤40% despite optimal treatment should be given sacubitril/valsartan instead of their ACE inhibitor or ARB, unless contraindicated. It may be considered in patients with NYHA class IV symptoms.</p> <p>If the patient is already on an ACE inhibitor, the ACE inhibitor should be stopped for 36 hours before initiating sacubitril/valsartan to minimise the risk of angioedema.</p>
✓	<p>Patients should be seen by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team before starting treatment with sacubitril/valsartan.</p>

Scoping Report 2019 [14]:

1.4.22 Sacubitril valsartan is recommended as an option for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, only in people: with New York Heart Association (NYHA) class II to IV symptoms and with a left ventricular ejection fraction of 35% or less and who are already taking a stable dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or ARBs. [2016]

Section 5.5  
SIGN recommends NYHA class 2-3 (and may be considered in class 4), LVEF 40% or less.  
May wish to consider changing wording

Hintergrundinformationen:

A large multicentre RCT (PARADIGM) has reported benefit from sacubitril/valsartan in comparison with enalapril. Patients (n=8,399) had HF-REF with NYHA class II, III or IV with an LVEF  $\leq$ 40% (changed to  $\leq$ 35% in a protocol amendment). Patients were required to have a plasma BNP level of at least 150 pg/ml (or NT-pro BNP >600 pg/ml), or, if they had been hospitalised for HF within the previous 12 months, a BNP of at least 100 pg/ml (or NT-pro BNP >400 pg/ml). Excluded patients included those with a history of angioedema, low blood pressure, renal dysfunction or an elevated serum potassium.<sup>79</sup>

A run-in phase involved all patients receiving enalapril 10 mg twice daily for two weeks followed by sacubitril/valsartan for four to six weeks (target dose 200 mg twice daily). Patients with no unacceptable side effects were then randomised to either enalapril (10 mg twice daily) or sacubitril/valsartan (200 mg twice daily). To minimise the risk of angioedema caused by overlapping ACE inhibitor and neprilysin inhibition, patients stopped treatment 36 hours before initiating sacubitril/valsartan.

1<sup>++</sup>

The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or a first hospitalisation for HF. The study was terminated early because of overwhelming benefit with a median follow up of 27 months. During the run-in phase, 12% of patients withdrew with a higher rate of withdrawal in the enalapril group.<sup>79</sup>

The primary outcome occurred in 21.8% of sacubitril/valsartan patients versus 26.5% of enalapril patients (HR 0.80, 95% CI 0.73 to 0.87, p<0.001). Cardiovascular deaths were 13.3% versus 16.5% in sacubitril/valsartan versus enalapril (HR 0.80, CI 0.71 to 0.89, p<0.001). Hospitalisations for HF were 12.8% versus 15.6% for sacubitril/valsartan versus enalapril (HR 0.79, 95% CI 0.71 to 0.89, p<0.001). Total deaths were 17% for sacubitril/valsartan versus 19.8% for enalapril (HR 0.84, 95% CI 0.76 to 0.93, p<0.001). Over the trial duration, the NNT was 21 to prevent one death from cardiovascular causes or hospitalisation for HF and 32 to prevent one cardiovascular death.<sup>79</sup>

A subsequent publication showed that the mortality benefit of sacubitril/valsartan compared to enalapril was the same irrespective of the mode of death; there was a similar reduction in both sudden cardiac deaths (20%) and in deaths due to worsening HF (21%).<sup>80</sup>

The benefit of sacubitril/valsartan over enalapril was consistent over all age subgroups and over all categories of risk.<sup>81,82</sup> Only 60 patients in the study had HF-REF class IV, so efficacy in this group is less certain.<sup>79</sup>

Reported adverse events of symptomatic hypotension was more common with sacubitril/valsartan than enalapril (14% v 9.2%) whereas cough, serum potassium >6.0mmol/L, and an elevated creatinine (>2.5 mg/dl) were more common with enalapril. Angioedema was non-significantly more common with sacubitril/valsartan (0.45% v 0.24%).<sup>79</sup>

1<sup>++</sup>

SMC has accepted sacubitril/valsartan for use in NHS Scotland in adult patients for treatment of HF-REF (see ...)

Referenzen:

79. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004.

80. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J 2015;36(30):1990-7.

**5.6 Ivabradine**

R	Patients with a diagnosis of heart failure with reduced ejection fraction of NYHA class II-IV, LVEF $\leq$ 35%, who have had a previous hospital admission for heart failure in the preceding 12 months but have stabilised on standard therapy for at least four weeks should be given ivabradine. Patients must have a sinus rhythm heart rate $\geq$ 75 beats/minute despite maximum tolerated dose of beta blockers.
✓	Specialist advice should be sought before initiating ivabradine.

Hintergrundinformationen:

Ivabradine is a new class of drug which targets the sinoatrial node and therefore only acts in patients in sinus rhythm. In a trial of 6,558 participants, when ivabradine was added to usual care for patients with HF-REF, NYHA class II-IV, LVEF  $\leq 35\%$ , heart rate  $\geq 70$  beats per minute and with a previous hospitalisation for HF in the previous 12 months, stabilised on treatment for at least four weeks, the primary end point of cardiovascular death or hospitalisations for HF was reduced (24% in the ivabradine group compared to 29% in the placebo group had an event over 22.9 months; NNT 24). Cardiovascular deaths and all cause mortality were not significantly reduced with ivabradine but there was a reduction in deaths due to HF (3% with ivabradine v 5% with placebo; HR 0.74, 95% CI 0.58 to 0.94).<sup>83</sup> 1++

Ivabradine had an increased risk of symptomatic and asymptomatic bradycardia compared with placebo (5% v 1% for symptomatic; 6% v 1% for asymptomatic), and an increased risk of phosphenes (3% v 1%).<sup>83</sup> 1++

An assessment by SMC found that ivabradine, in addition to standard care, was cost effective compared to standard care alone in patients whose resting heart rate remained  $\geq 75$  beats per minute despite optimal standard therapy (see section 10.4). The estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was £6,002 per QALY based on an incremental cost of £1,875 and a QALY gain of 0.3. This result was supported by a further cost-utility analysis undertaken in the UK comparing ivabradine added to standard therapy with standard care which found an ICER of £8,498 for patients whose heart rate remained  $\geq 75$  bpm and £13,764 for those whose heart rate remained  $\geq 70$  bpm.<sup>84</sup> Probabilistic sensitivity analysis showed a 95% probability that ivabradine would be considered cost effective at a £20,000 per QALY threshold.<sup>84</sup>

Referenzen:

83. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-85.

84. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the UK National Health Service perspective. *Heart* 2014;100(13):1031-6.

### 5.7 Diuretics/Loop Diuretics

**R** Patients with heart failure and clinical signs or symptoms of fluid overload or congestion should be considered for diuretic therapy.

**✓** The dose of diuretic should be individualised to reduce fluid retention without overtreating which may cause dehydration or renal dysfunction.

Hintergrundinformationen:

In the majority of patients with heart failure fluid retention occurs, causing ankle oedema, pulmonary oedema or both, contributing to the symptom of dyspnoea. Diuretic treatment relieves oedema and dyspnoea.

A meta-analysis of diuretic therapy found a 75% reduction in mortality (OR 0.25, 95% CI 0.07% to 0.84%,  $p=0.03$ , ARR 8.2%, NNT=12) and a 63% improvement in exercise capacity (OR 0.37, 95% CI 0.1% to 0.64%).<sup>85</sup> Although studies included in this meta-analysis were small and of poor quality they were reasonably consistent. The evidence supports the view that there is benefit in diuretic therapy for patients with dyspnoea or oedema. 1+

In most cases the agent of choice will be a loop diuretic although a thiazide might suffice where the fluid retention is very mild.

Care should be taken to select the dose of the loop diuretic on an individual basis, so that the dose chosen or reached should eliminate ankle or pulmonary oedema without dehydrating the patient and placing them at risk of renal dysfunction or hypotension.

The tendency of loop diuretics to cause hypokalaemia is offset by ACE inhibitors, ARBs and spironolactone. Serum potassium should be monitored to maintain its concentration in the range 4–5 mmol/l and adjustments in therapy should be made to prevent both hypokalaemia and hyperkalaemia.

Referenzen:

85. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82(2):149-58.

### 5.8 Digoxin

<b>R</b>	<b>Digoxin should be considered as an add-on therapy for patients with heart failure in sinus rhythm who are still symptomatic after optimum therapy.</b>
✓	If excessive bradycardia occurs with concurrent beta blockade and digoxin therapy, digoxin should be stopped.

#### Scoping Report 2019 [14]:

1.4.26 Digoxin is recommended for worsening or severe heart failure with reduced ejection fraction despite first-line treatment for heart failure. Seek specialist advice before initiating.

Section 5.8  
May wish to include 'seek specialist advice before initiating'.

#### Hintergrundinformationen:

A Cochrane review found a 64% improvement in symptoms (OR 0.31, 95% CI 0.21% to 0.43%, ARR 11.5%, NNT=9) and a 23% reduction in hospitalisation (OR 0.68, 95% CI 0.61% to 0.75%, ARR 5.7%, NNT=18) for patients receiving digoxin (digitalis). Digoxin did not improve survival.<sup>86</sup> This review is dominated by one large trial (the DIG study) which was carried out before the introduction of beta blockers and spironolactone for the treatment of patients with HF, which may have influenced the conclusions.<sup>87</sup> Evidence of benefit must be weighed against the possibility of an increase in sudden deaths associated with digoxin. The risk of digoxin toxicity is increased by hypokalaemia.

1++

In patients with HF and atrial fibrillation a beta blocker is preferred for control of the ventricular rate, although digoxin may be used initially while the beta blocker is being introduced. If excessive bradycardia occurs with both drugs, digoxin should be stopped (*see the SIGN guideline on cardiac arrhythmias in coronary heart disease*).<sup>88</sup>

In patients with HF and sinus rhythm, digoxin may reduce symptoms and hospital admission for worsening HF although it has not been tested in addition to optimum therapy and is usually only reserved for patients with severe HF who have not responded to other treatments.<sup>86</sup> In two smaller and shorter studies of digoxin withdrawal in patients with stable HF, the PROVED and RADIANCE trials, withdrawal of digoxin was associated with a decline in exercise capacity, deterioration in left ventricular systolic function, and significantly increased risk of hospitalisation for worsening HF.<sup>89,90</sup>

1++  
1+

Referenzen:

86. Hood WJ, Dans A, Guyatt G, Jaeschke R, McMurray J. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.

87. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33.

88. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Cardiac arrhythmias in coronary heart disease*. Edinburgh: SIGN; 2007. (SIGN publication number 94). [cited 21 Jan 2016]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/94/index.html>

89. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomised study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):955-62.

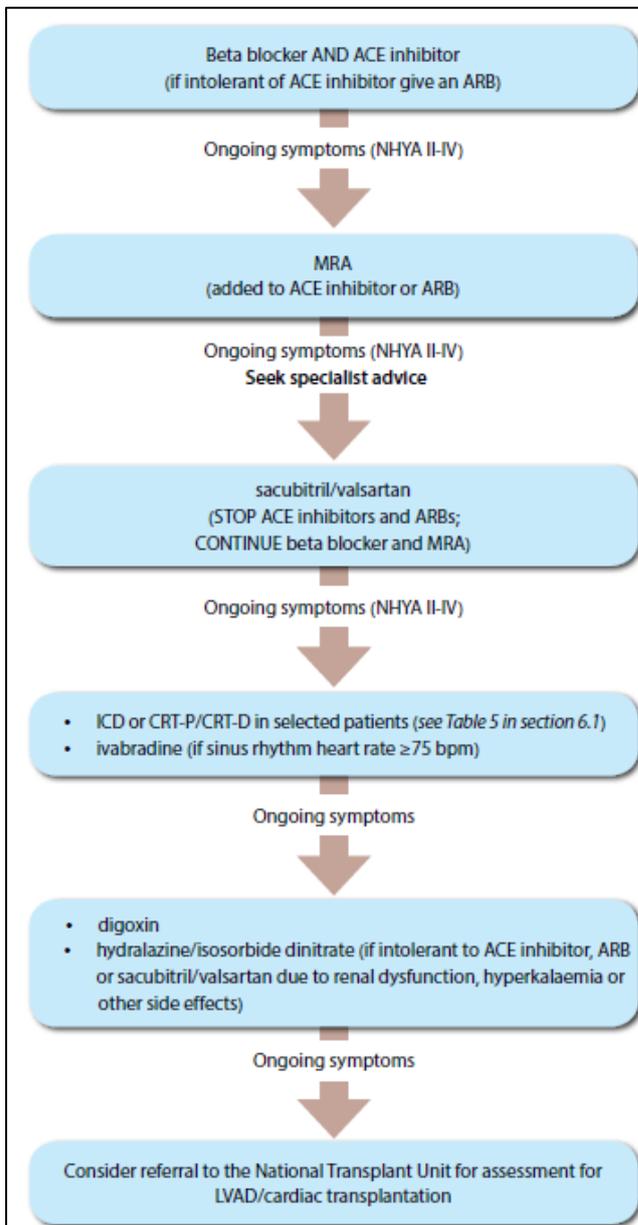
90. Packer M, Gheorghade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;329(1):1-7.

### Summary of the use of major drug classes for treatment of heart failure

Unless contraindicated, all patients with HF-REF should be started on an ACE inhibitor and a beta blocker (and a diuretic, in most cases). For those who remain symptomatic, the addition of an MRA may be considered. No patient should receive three drugs which block the renin-angiotensin-aldosterone system as hyperkalaemia and renal dysfunction will be common. Figure 2 provides a flowchart for sequence of therapy.

✓	The safety and efficacy of combining an ACE inhibitor, an ARB and MRA is uncertain and the use of these three drugs together is not recommended.
---	--

Figure 2: Algorithm for pharmacotherapy and device therapy in patients with HF-REF, NYHA class II-IV



---

**Yancy CW et al., 2017 [18].**

*American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Failure Society of America. Developed in Collaboration with the American Academy of Family Physicians, American College of Chest Physicians, and International Society for Heart and Lung Transplantation*

ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America

Siehe auch: Yancy CW et al., 2013 [17]. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

**Zielsetzung /Fragestellung**

The scope of the focused update includes revision to the sections on biomarkers; new therapies indicated for stage C HF with reduced ejection fraction (HFrEF); updates on HF with preserved ejection fraction (HFpEF); new data on important comorbidities, including sleep apnea, anemia, and hypertension; and new insights into the prevention of HF.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- To identify key data that influence guideline recommendations, the Task Force and members of the 2013 HF guideline writing committee reviewed clinical trials that were presented at the annual scientific meetings of the ACC, AHA, and European Society of Cardiology and other scientific meetings and that were published in peer-reviewed format from April 2013 through November 2016.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

## LoE/GoR

**Table 1.** Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care\* (Updated August 2015)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE†‡
<b>CLASS I (STRONG)</b> <span style="float: right;">Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is recommended</li> <li>■ Is indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should be performed/administered/other</li> <li>■ Comparative-Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ Treatment A should be chosen over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT</li> <li>■ Meta-analyses of high-quality RCTs</li> <li>■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies</li> </ul>
<b>CLASS IIa (MODERATE)</b> <span style="float: right;">Benefit &gt;&gt; Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is reasonable</li> <li>■ Can be useful/effective/beneficial</li> <li>■ Comparative-Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL B-R (Randomized)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs</li> <li>■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs</li> </ul>
<b>CLASS IIb (WEAK)</b> <span style="float: right;">Benefit ≥ Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ May/might be reasonable</li> <li>■ May/might be considered</li> <li>■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established</li> </ul>	<b>LEVEL B-NR (Nonrandomized)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> </ul>
<b>CLASS III: No Benefit (MODERATE)</b> <span style="float: right;">Benefit = Risk</span> <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is not recommended</li> <li>■ Is not indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-LD (Limited Data)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> <li>■ Physiological or mechanistic studies in human subjects</li> </ul>
<b>CLASS III: Harm (STRONG)</b> <span style="float: right;">Risk &gt; Benefit</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Potentially harmful</li> <li>■ Causes harm</li> <li>■ Associated with excess morbidity/mortality</li> <li>■ Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-EO (Expert Opinion)</b> Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).  
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.  
 \* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).  
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.  
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.  
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

## Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angabe zu systematischer Suche.
- Auswahl der Evidenz online verfügbar, Bewertung der Evidenz nicht dargelegt.
- Konsensusprozess nicht dargelegt.

## Definitions of HFrEF and HFpEF (aus Yancy CW et al 2013 [17])

Classification	EF (%)	Description
I. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	≤40	Also referred to as systolic HF. Randomized controlled trials have mainly enrolled patients with HFrEF, and it is only in these patients that efficacious therapies have been demonstrated to date.
II. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	≥50	Also referred to as diastolic HF. Several different criteria have been used to further define HFpEF. The diagnosis of HFpEF is challenging because it is largely one of excluding other potential noncardiac causes of symptoms suggestive of HF. To date, efficacious therapies have not been identified.
a. HFpEF, borderline	41 to 49	These patients fall into a borderline or intermediate group. Their characteristics, treatment patterns, and outcomes appear similar to those of patients with HFpEF.
b. HFpEF, improved	>40	It has been recognized that a subset of patients with HFpEF previously had HFrEF. These patients with improvement or recovery in EF may be clinically distinct from those with persistently preserved or reduced EF. Further research is needed to better characterize these patients.

EF indicates ejection fraction; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; and HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

### 7.3.2 Pharmacological Treatment for Stage C HF With Reduced Ejection Fraction: Recommendation

#### 7.3.2.10 Renin-Angiotensin System Inhibition With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker or ARNI: Recommendations

##### Recommendations for Renin-Angiotensin System Inhibition With ACE Inhibitor or ARB or ARNI

COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
I	ACE-I: A ARB: A ARNI: B-R	<b>The clinical strategy of inhibition of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors (Level of Evidence: A) (128–133), OR ARBs (Level of Evidence: A) (134–137), OR ARNI (Level of Evidence: B-R) (138) in conjunction with evidence-based beta blockers (9,139,140), and aldosterone antagonists in selected patients (141,142), is recommended for patients with chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality.</b>	NEW: New clinical trial data prompted clarification and important updates.
See Online Data Supplements 1, 2, 18–20.		<p>Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce morbidity and mortality in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Randomized controlled trials (RCTs) clearly establish the benefits of ACE inhibition in patients with mild, moderate, or severe symptoms of HF and in patients with or without coronary artery disease (128–133). ACE inhibitors can produce angioedema and should be given with caution to patients with low systemic blood pressures, renal insufficiency, or elevated serum potassium. ACE inhibitors also inhibit kininase and increase levels of bradykinin, which can induce cough but also may contribute to their beneficial effect through vasodilation.</p> <p>Angiotensin receptor blockers (ARBs) were developed with the rationale that angiotensin II production continues in the presence of ACE inhibition, driven through alternative enzyme pathways. ARBs do not inhibit kininase and are associated with a much lower incidence of cough and angioedema than ACE inhibitors; but like ACE inhibitors, ARBs should be given with caution to patients with low systemic blood pressure, renal insufficiency, or elevated serum potassium. Long-term therapy with ARBs produces hemodynamic, neurohormonal, and clinical effects consistent with those expected after interference with the renin-angiotensin system and have been shown in RCTs (134–137) to reduce morbidity and mortality, especially in ACE inhibitor-intolerant patients.</p> <p>In ARNI, an ARB is combined with an inhibitor of neprilysin, an enzyme that degrades natriuretic peptides, bradykinin, adrenomedullin, and other vasoactive peptides. In an RCT that compared the first approved ARNI, valsartan/sacubitril, with enalapril in symptomatic patients with HFrEF tolerating an adequate dose of either ACE inhibitor or ARB, the ARNI reduced the composite endpoint of cardiovascular death or HF hospitalization significantly, by 20% (138). The benefit was seen to a similar extent for both death and HF hospitalization and was consistent across subgroups. The use of ARNI is associated with the risk of hypotension and renal insufficiency and may lead to angioedema, as well.</p>	

(continued on next page)



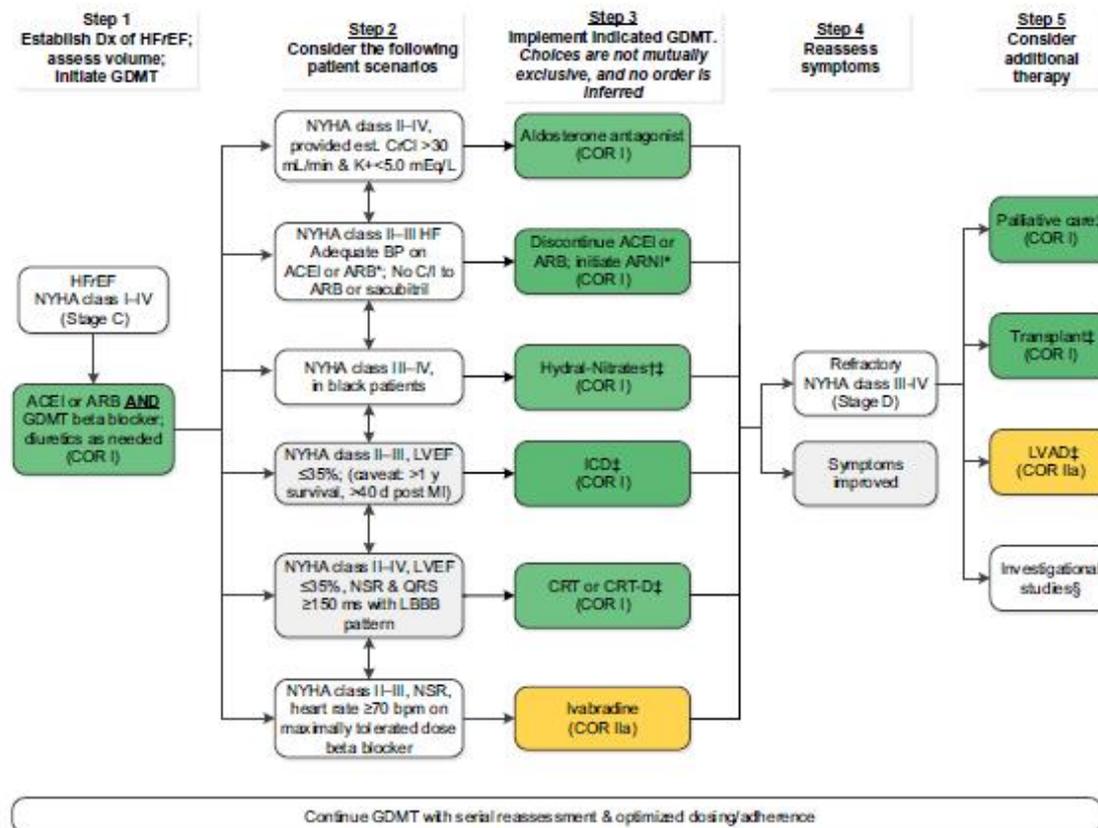
Recommendations for Renin-Angiotensin System Inhibition With ACE Inhibitor or ARB or ARNI (Continued)

COR	LOE	Recommendations	Comment/Rationale
I	ACE-I: A	<b>The use of ACE inhibitors is beneficial for patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality (128–133,143).</b> ACE inhibitors have been shown in large RCTs to reduce morbidity and mortality in patients with HFrEF with mild, moderate, or severe symptoms of HF, with or without coronary artery disease (128–133). Data suggest that there are no differences among available ACE inhibitors in their effects on symptoms or survival (143). ACE inhibitors should be started at low doses and titrated upward to doses shown to reduce the risk of cardiovascular events in clinical trials. ACE inhibitors can produce angioedema and should be given with caution to patients with low systemic blood pressures, renal insufficiency, or elevated serum potassium (>5.0 mEq/L). Angioedema occurs in <1% of patients who take an ACE inhibitor, but it occurs more frequently in blacks and women (144). Patients should not be given ACE inhibitors if they are pregnant or plan to become pregnant. ACE inhibitors also inhibit kininase and increase levels of bradykinin, which can induce cough in up to 20% of patients but also may contribute to beneficial vasodilation. If maximal doses are not tolerated, intermediate doses should be tried; abrupt withdrawal of ACE inhibition can lead to clinical deterioration and should be avoided. Although the use of an ARNI in lieu of an ACE inhibitor for HFrEF has been found to be superior, <i>for those patients for whom ARNI is not appropriate, continued use of an ACE inhibitor for all classes of HFrEF remains strongly advised.</i>	2013 recommendation repeated for clarity in this section.
See Online Data Supplement 18.			
I	ARB: A	<b>The use of ARBs to reduce morbidity and mortality is recommended in patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACE inhibitors because of cough or angioedema (134–137,145,146).</b> ARBs have been shown to reduce mortality and HF hospitalizations in patients with HFrEF in large RCTs (134–137). Long-term therapy with ARBs in patients with HFrEF produces hemodynamic, neurohormonal, and clinical effects consistent with those expected after interference with the renin-angiotensin system (145,146). Unlike ACE inhibitors, ARBs do not inhibit kininase and are associated with a much lower incidence of cough and angioedema, although kininase inhibition by ACE inhibitors may produce beneficial vasodilatory effects. Patients intolerant to ACE inhibitors because of cough or angioedema should be started on ARBs; patients already tolerating ARBs for other indications may be continued on ARBs if they subsequently develop HF. ARBs should be started at low doses and titrated upward, with an attempt to use doses shown to reduce the risk of cardiovascular events in clinical trials. ARBs should be given with caution to patients with low systemic blood pressure, renal insufficiency, or elevated serum potassium (>5.0 mEq/L). Although ARBs are alternatives for patients with ACE inhibitor–induced angioedema, caution is advised because some patients have also developed angioedema with ARBs. Head-to-head comparisons of an ARB versus ARNI for HF do not exist. <i>For those patients for whom an ACE inhibitor or ARNI is inappropriate, use of an ARB remains advised.</i>	2013 recommendation repeated for clarity in this section.
See Online Data Supplements 2 and 19.			
I	ARNI: B-R	<b>In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACE inhibitor or ARB, replacement by an ARNI is recommended to further reduce morbidity and mortality (138).</b> Benefits of ACE inhibitors with regard to decreasing HF progression, hospitalizations, and mortality rate have been shown consistently for patients across the clinical spectrum, from asymptomatic to severely symptomatic HF. Similar benefits have been shown for ARBs in populations with mild-to-moderate HF who are unable to tolerate ACE inhibitors. In patients with mild-to-moderate HF (characterized by either 1) mildly elevated natriuretic peptide levels, BNP [B-type natriuretic peptide] >150 pg/mL or NT-proBNP [N-terminal pro-B-type natriuretic peptide] ≥600 pg/mL; or 2) BNP ≥100 pg/mL or NT-proBNP ≥400 pg/mL with a prior hospitalization in the preceding 12 months) who were able to tolerate both a target dose of enalapril (10 mg twice daily) and then subsequently an ARNI (valsartan/sacubitril; 200 mg twice daily, with the ARB component equivalent to valsartan 160 mg), hospitalizations and mortality were significantly decreased with the valsartan/sacubitril compound compared with enalapril. The target dose of the ACE inhibitor was consistent with that known to improve outcomes in previous landmark clinical trials (129). This ARNI has been approved for patients with symptomatic HFrEF and is intended to be substituted for ACE inhibitors or ARBs. HF effects and potential off-target effects may be complex with inhibition of the neprilysin enzyme, which has multiple biological targets. Use of an ARNI is associated with hypotension and a low-frequency incidence of angioedema. To facilitate initiation and titration, the approved ARNI is available in 3 doses that include a dose that was not tested in the HF trial; the target dose used in the trial was 97/103 mg twice daily (147). Clinical experience will provide further information about the optimal titration and tolerability of ARNI, particularly with regard to blood pressure, adjustment of concomitant HF medications, and the rare complication of angioedema (14).	NEW: New clinical trial data necessitated this recommendation.
See Online Data Supplements 1 and 18.			
III: Harm	B-R	<b>ARNI should not be administered concomitantly with ACE inhibitors or within 36 hours of the last dose of an ACE inhibitor (148,149).</b> Oral neprilysin inhibitors, used in combination with ACE inhibitors can lead to angioedema and should be avoided. A medication that represented both a neprilysin inhibitor and an ACE inhibitor, omapatrilat, was studied in both hypertension and HF, but its development was terminated because of an unacceptable incidence of angioedema (148,149) and associated significant morbidity. This adverse effect was thought to occur because both ACE and neprilysin break down bradykinin, which directly or indirectly can cause angioedema (149,150). An ARNI should not be administered within 36 hours of switching from or to an ACE inhibitor.	NEW: Available evidence demonstrates a potential signal of harm for a concomitant use of ACE inhibitors and ARNI.
See Online Data Supplement 3.			
III: Harm N/A	C-EO	<b>ARNI should not be administered to patients with a history of angioedema.</b> Omapatrilat, a neprilysin inhibitor (as well as an ACE inhibitor and aminopeptidase P inhibitor), was associated with a higher frequency of angioedema than that seen with enalapril in an RCT of patients with HFrEF (148). In a very large RCT of hypertensive patients, omapatrilat was associated with a 3-fold increased risk of angioedema as compared with enalapril (149). Blacks and smokers were particularly at risk. The high incidence of angioedema ultimately led to cessation of the clinical development of omapatrilat (151,152). In light of these observations, angioedema was an exclusion criterion in the first large trial assessing ARNI therapy in patients with hypertension (153) and then in the large trial that demonstrated clinical benefit of ARNI therapy in HFrEF (138). ARNI therapy should not be administered in patients with a history of angioedema because of the concern that it will increase the risk of a recurrence of angioedema.	NEW: New clinical trial data.

7.3.2.11 *Ivabradine: Recommendation*

Recommendation for Ivabradine			
COR	LOE	Recommendation	Comment/Rationale
<b>IIa</b>	<b>B-R</b>	<b>Ivabradine can be beneficial to reduce HF hospitalization for patients with symptomatic (NYHA class II-III) stable chronic HFrEF (LVEF ≤35%) who are receiving GDEM*, including a beta blocker at maximum tolerated dose, and who are in sinus rhythm with a heart rate of 70 bpm or greater at rest (154-157).</b>	<b>NEW:</b> New clinical trial data.
See Online Data Supplement 4.		Ivabradine is a new therapeutic agent that selectively inhibits the $I_f$ current in the sinoatrial node, providing heart rate reduction. One RCT demonstrated the efficacy of ivabradine in reducing the composite endpoint of cardiovascular death or HF hospitalization (155). The benefit of ivabradine was driven by a reduction in HF hospitalization. The study included patients with HFrEF (NYHA class II-IV, albeit with only a modest representation of NYHA class IV HF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤35%, in sinus rhythm with a resting heart rate of ≥70 beats per minute. Patients enrolled included a small number with paroxysmal atrial fibrillation (<40% of the time) but otherwise in sinus rhythm and a small number experiencing ventricular pacing but with a predominant sinus rhythm. Those with a myocardial infarction within the preceding 2 months were excluded. Patients enrolled had been hospitalized for HF in the preceding 12 months and were on stable GDEM* for 4 weeks before initiation of ivabradine therapy. The target of ivabradine is heart rate slowing (the presumed benefit of action), but only 25% of patients studied were on optimal doses of beta-blocker therapy (9,139,140,155). Given the well-proven mortality benefits of beta-blocker therapy, it is important to initiate and up titrate these agents to target doses, as tolerated, before assessing the resting heart rate for consideration of ivabradine initiation (155).	

\*In other parts of the document, the term "GDMT" has been used to denote guideline-directed management and therapy. In this recommendation, however, the term "GDEM" has been used to denote this same concept in order to reflect the original wording of the recommendation that initially appeared in the "2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure" (10).



**Figure 2.** Treatment of HFrEF Stage C and D  
 Colors correspond to COR in Table 1. For all medical therapies, dosing should be optimized and serial assessment exercised.  
 \*See text for important treatment directions.  
 †Hydral-Nitrates green box: The combination of ISDN/HYD with ARNI has not been robustly tested. BP response should be carefully monitored.  
 ‡See 2013 HF guideline (9).  
 §Participation in investigational studies is also appropriate for stage C, NYHA class II and III HF.  
 ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor-blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BP, blood pressure; bpm, beats per minute; C/I, contraindication; COR, Class of Recommendation; CrCl, creatinine clearance; CRT-D, cardiac resynchronization therapy–device; Dx, diagnosis; GDMT, guideline-directed management and therapy; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; ISDN/HYD, isosorbide dinitrate hydral-nitrates; K+, potassium; LBBB, left bundle-branch block; LVAD, left ventricular assist device; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NSR, normal sinus rhythm; and NYHA, New York Heart Association.

Referenzen:

128. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
129. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
130. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312–8.
131. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
132. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821–8.
133. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670–6.
134. Cohn JN, Tognoni G, Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
135. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906.
136. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840–8.
137. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
138. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
139. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
140. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
141. Eschaliér R, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1585–93.
142. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
143. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–6.
144. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, et al. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:532–6.
145. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
146. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–83.
147. Entresto [package insert]. Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015.
148. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920–6.
149. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103–11.
154. Böhm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol* 2015;116:1890–7.
155. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
156. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091–9.
157. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16.

**Ponikowski P et al., 2016 [12].**

*The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*

2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Members of this Task Force were selected by the ESC to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: erhebliche finanzielle Abhängigkeiten. Diese wurden in Stollberger et al. [15] untersucht und kritisiert: *„Of the 21 authors only 2 (10%) indicated no COI in the years 2014–2015. Among the authors, the chairperson of the task force had the second most COIs (33) and the co-chairperson the fourth most COIs (21). Among the 87 reviewers only 18 (21%) were without COIs.”*
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management (including diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation) of a given condition according to ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) policy.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

LoE

<b>Level of evidence A</b>	<b>Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.</b>
<b>Level of evidence B</b>	<b>Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.</b>
<b>Level of evidence C</b>	<b>Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.</b>

## GoR

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
<b>Class I</b>	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
<b>Class II</b>	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
<b>Class III</b>	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective; and in some cases may be harmful.	Is not recommended

## Sonstige methodische Hinweise

- Keine Angabe zu systematischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozess wurde durchgeführt, es liegen aber keine Angaben zu Vorgehen und Formalisierung vor.
- Kein externes Begutachtungsverfahren beschrieben.
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität und Gültigkeitsdauer der LL.

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund von Therapieempfehlungen für Patienten mit HFmrEF, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

## Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

**Table 3.1** Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
<b>CRITERIA</b>	<b>1</b>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
	<b>2</b>	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	<b>3</b>	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).
			1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

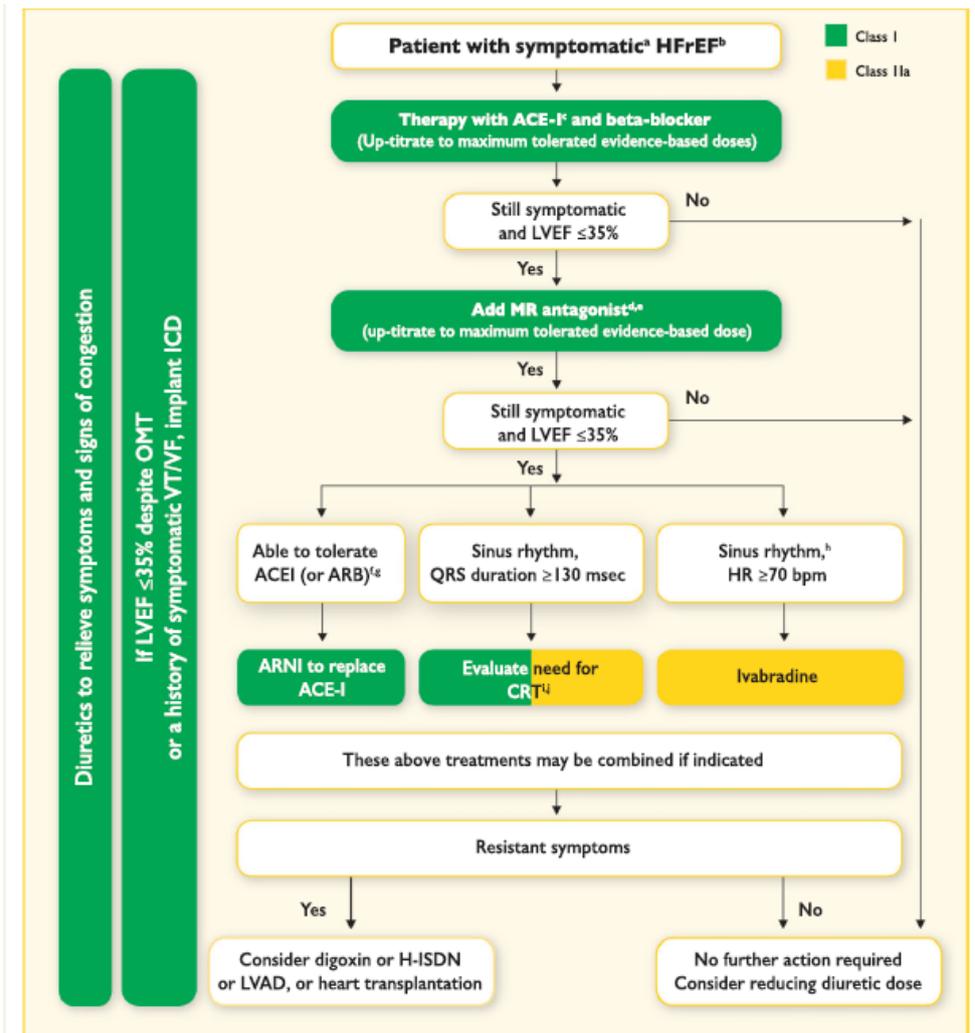
<sup>a</sup>Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

<sup>b</sup>BNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

## Empfehlungen

### 7. Pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction

#### 7.2 Treatments recommended in all symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction



**Figure 7.1** Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia. <sup>a</sup>Symptomatic = NYHA Class III-IV. <sup>b</sup>HFrEF = LVEF < 40%. <sup>c</sup>If ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. <sup>d</sup>If MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. <sup>e</sup>With a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP > 250 pg/ml or NT-proBNP > 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). <sup>f</sup>With an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL). <sup>g</sup>In doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. <sup>h</sup>With a hospital admission for HF within the previous year. <sup>i</sup>CRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in a sinus rhythm). <sup>j</sup>CRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

### Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
An ACE-I <sup>d</sup> is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	2, 163–165
A beta-blocker is recommended, in addition an ACE-I <sup>d</sup> , for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	167–173
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-I <sup>d</sup> and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	174, 175

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

<sup>d</sup>Or ARB if ACEI is not tolerated/contraindicated

Hintergrundinformationen:

#### 7.2.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

ACEIs have been shown to reduce mortality and morbidity in patients with HFrEF [2,5,163 – 165] and are recommended unless contraindicated or not tolerated in all symptomatic patients. ACEIs should be up-titrated to the maximum tolerated dose in order to achieve adequate inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). There is evidence that in clinical practice the majority of patients receive suboptimal doses of ACEI. [166] ACEIs are also recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of HF development, HF hospitalization and death.

#### 7.2.2 Beta-blockers

Beta-blockers reduce mortality and morbidity in symptomatic atients with HFrEF, despite treatment with an ACEI and, in most cases, a diuretic, [167,168,170,172,173] but have not been tested in congested or decompensated patients. There is consensus that beta-blockers and ACEIs are complementary, and can be started together as soon as the diagnosis of HFrEF is made.

There is no evidence favouring the initiation of treatment with a beta-blocker before an ACEI has been started. [176] Betablockers should be initiated in clinically stable patients at a low dose and gradually up-titrated to the maximum tolerated dose. In patients admitted due to acute HF (AHF) beta-blockers should be cautiously initiated in hospital, once the patient is stabilized.

An individual patient data meta-analysis of all the major betablocker trials in HFrEF has shown no benefit on hospital admissions and mortality in the subgroup of patients with HFrEF who are in AF. [177] However, since this is a retrospective subgroup analysis, and because beta-blockers did not increase the risk, the guideline committee decided not to make a separate recommendation according to heart rhythm. Beta-blockers should be considered for rate control in patients with HFrEF and AF, especially in those with high heart rate (see Section 10.1 for details).

Beta-blockers are recommended in patients with a history of myocardial infarction and asymptomatic LV systolic dysfunction to reduce the risk of death (see Section 6).

#### 7.2.3 Mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists

MRAs (spironolactone and eplerenone) block receptors that bind aldosterone and, with different degrees of affinity, other steroid hormone (e.g. corticosteroids, androgens) receptors. Spironolactone or eplerenone are recommended in all symptomatic patients (despite treatment with an ACEI and a beta-blocker) with HFrEF and LVEF ≤35%, to reduce mortality and HF hospitalization. [174,175]

Caution should be exercised when MRAs are used in patients with impaired renal function and in those with serum potassium levels 5.0 mmol/L. Regular checks of serum potassium levels and renal function should be performed according to clinical status.

Referenzen:

2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.163. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450–1456.
164. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF, Ryde´n L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
165. SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293–302.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstro¨m U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
167. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, EIAlaf D, Vi´tovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Ja´nosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
168. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
170. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
172. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bo¨hm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
174. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
175. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
177. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384:2235–2243.

### 7.3 Other treatments recommended in selected symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

#### Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Diuretics</b>			
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion.	I	B	178, 179
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion.	IIa	B	178, 179
<b>Angiotensin receptor neprilysin inhibitor</b>			
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and an MRA <sup>d</sup>	I	B	162
<b>If-channel inhibitor</b>			
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35%, in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B	180
Ivabradine should be considered to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤35% in sinus rhythm and a resting heart rate ≥70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and an MRA (or ARB).	IIa	C	181
<b>ARB</b>			
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).	I	B	182
An ARB may be considered to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients who are symptomatic despite treatment with a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA.	IIb	C	-
<b>Hydralazine and isosorbide dinitrate</b>			
Hydralazine and isosorbide dinitrate should be considered in self-identified black patients with LVEF ≤35% or with an LVEF <45% combined with a dilated LV in NYHA Class III-IV despite treatment with an ACE-I a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIa	B	183
Hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither an ACE-I nor an ARB (or they are contra-indicated) to reduce the risk of death.	IIb	B	184
<b>Other treatments with less-certain benefits</b>			
<b>Digoxin</b>			
Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations).	IIb	B	185
<b>N-3 PUFA</b>			
An n-3 PUFA <sup>e</sup> preparation may be considered in symptomatic HF patients to reduce the risk of cardiovascular hospitalization and cardiovascular death.	IIb	B	186

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BNP = B-type natriuretic peptide; bpm = beats per minute; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PUFA = polyunsaturated fatty acid. OMT = optimal medical therapy (for HFrEF this mostly comprises an ACEI or sacubitril/valsartan, a beta-blocker and an MRA).

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

<sup>d</sup>Patient should have elevated natriuretic peptides (plasma BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within the last 12 months, plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL) and able to tolerate enalapril 10 mg b.i.d.

<sup>e</sup>Applies only to preparation studied in cited trial.

Hintergrundinformationen:

#### 7.3.1 Diuretics

Diuretics are recommended to reduce the signs and symptoms of congestion in patients with HFrEF, but their effects on mortality and morbidity have not been studied in RCTs. A Cochrane meta-analysis has shown that in patients with chronic HF, loop and thiazide diuretics appear to reduce the risk of death and worsening HF compared with placebo, and compared with an active control, diuretics appear to improve exercise capacity. [178,179] Loop diuretics produce a more intense and shorter diuresis than thiazides, although they act synergistically and the combination may be used to treat resistant oedema. However, adverse effects are more likely and these combinations should only be used with care. The aim of diuretic therapy is to achieve and maintain euvoelaemia with the lowest achievable dose. The dose of the diuretic must be adjusted according to the individual needs over time. In selected asymptomatic euvoelaemic/hypovolaemic patients, the use of a diuretic drug might be (temporarily) discontinued. Patients can be trained to self-adjust their diuretic dose based on monitoring of symptoms/signs of congestion and daily weight measurements.

### 7.3.2 Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

A new therapeutic class of agents acting on the RAAS and the neutral endopeptidase system has been developed [angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)]. The first in class is LCZ696, which is a molecule that combines the moieties of valsartan and sacubitril (neprilysin inhibitor) in a single substance. By inhibiting neprilysin, the degradation of NPs, bradykinin and other peptides is slowed. High circulating A-type natriuretic peptide (ANP) and BNP exert physiologic effects through binding to NP receptors and the augmented generation of cGMP, thereby enhancing diuresis, natriuresis and myocardial relaxation and anti-remodelling. ANP and BNP also inhibit renin and aldosterone secretion. Selective AT1-receptor blockade reduces vasoconstriction, sodium and water retention and myocardial hypertrophy. [187,188]

A recent trial investigated the long-term effects of sacubitril/valsartan compared with an ACEI (enalapril) on morbidity and mortality in patients with ambulatory, symptomatic HFrEF with LVEF  $\leq 40\%$  (this was changed to  $\leq 35\%$  during the study), elevated plasma NP levels (BNP  $\geq 150$  pg/mL or NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL or, if they had been hospitalized for HF within the previous 12 months, BNP  $\geq 100$  pg/mL or NT-proBNP  $\geq 400$  pg/mL), and an estimated GFR (eGFR)  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> of body surface area, who were able to tolerate separate treatment periods with enalapril (10 mg b.i.d.) and sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) during a run-in period. [162] In this population, sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d.) was superior to ACEI (enalapril 10mg b.i.d.) in reducing hospitalizations for worsening HF, cardiovascular mortality and overall mortality. [162] Sacubitril/valsartan is therefore recommended in patients with HFrEF who fit this profile.

Despite the superiority of sacubitril/valsartan over enalapril in the PARADIGM-HF trial, some relevant safety issues remain when initiating therapy with this drug in clinical practice. Symptomatic hypotension was more often present in the sacubitril/valsartan group (in those  $\geq 75$  years of age, it affected 18% in the sacubitril/valsartan group vs. 12% in the enalapril group), although there was no increase in the rate of discontinuation. [162] The risk of angioedema in the trial was reduced by recruiting only those who tolerated therapy with enalapril 10 mg b.i.d. and an sacubitril/valsartan during an active run-in phase of 5–9 weeks (it resulted in a 0.4% rate of angioedema in sacubitril/valsartan group vs. 0.2% in an enalapril group). Also, the number of African American patients, who are at a higher risk of angioedema, was relatively small in this study. To minimize the risk of angioedema caused by overlapping ACE and neprilysin inhibition, the ACEI should be withheld for at least 36 h before initiating sacubitril/valsartan. Combined treatment with an ACEI (or ARB) and sacubitril/valsartan is contraindicated. There are additional concerns about its effects on the degradation of beta-amyloid peptide in the brain, which could theoretically accelerate amyloid deposition. [189 – 191] However, a recent small 14-day study with healthy subjects showed elevation of the beta-amyloid protein in the soluble rather than the aggregable form, which if confirmed over longer time periods in patients with HFrEF may indicate the cerebral safety of sacubitril/valsartan. [192] Long-term safety needs to be addressed.

### 7.3.3 If-channel inhibitor

Ivabradine slows the heart rate through inhibition of the If channel in the sinus node and therefore should only be used for patients in sinus rhythm. Ivabradine reduced the combined endpoint of mortality or hospitalization for HF in patients with symptomatic HFrEF or LVEF  $\leq 35\%$ , in sinus rhythm and with a heart rate  $\geq 70$  beats per minute (bpm) who had been hospitalized for HF within the previous 12 months, receiving treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose), an ACEI (or ARB) and an MRA. [180] The European Medicines Agency (EMA) approved ivabradine for use in Europe in patients with HFrEF with LVEF  $\leq 35\%$  and in sinus rhythm with a resting heart rate  $\geq 75$  bpm, because in this group ivabradine conferred a survival benefit [193] based on a retrospective subgroup analysis requested by the EMA.

### 7.3.4 Angiotensin II type I receptor blockers

ARBs are recommended only as an alternative in patients intolerant of an ACEI. [182] Candesartan has been shown to reduce cardiovascular mortality. [182] Valsartan showed an effect on hospitalization for HF (but not on all-cause hospitalizations) in patients with HFrEF receiving background ACEIs. [194] The combination of ACEI/ARB for HFrEF was reviewed by the EMA, which suggested that benefits are thought to outweigh risks only in a select group of patients with HFrEF in whom other treatments are unsuitable. Therefore, ARBs are indicated for the treatment of HFrEF only in patients who cannot tolerate an ACEI because of serious side effects. The combination of ACEI/ARB should be restricted to symptomatic HFrEF patients receiving a beta-blocker who are unable to tolerate an MRA, and must be used under strict supervision.

### 7.3.5 Combination of hydralazine and isosorbide dinitrate

There is no clear evidence to suggest the use of this fixed-dose combination therapy in all patients with HFrEF. Evidence on the clinical utility of this combination is scanty and comes from one relatively small RCT conducted exclusively in men and before ACEIs or beta-blockers were used to treat HF. [184] A subsequent RCT conducted in self-identified black patients (defined as being of African descent) showed that addition of the combination of hydralazine and isosorbide dinitrate to conventional therapy (ACEI, beta-blocker and MRA) reduced mortality and HF hospitalizations in patients with HFrEF and NYHA Classes III–IV. [183] The results of this study are difficult to translate to patients of other racial or ethnic origins. Additionally, a combination of hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither ACEI nor ARB (or they are contraindicated) to reduce mortality. However, this recommendation is based on the results of the Veterans Administration Cooperative Study, which recruited symptomatic HFrEF patients who received only digoxin and diuretics. [184]

Referenzen:

178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
180. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
184. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314:1547–1552.

187. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823–837.
188. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886–893.
189. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay J-M, Hugon J, Cohen-Solal A. Nephilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015;36:902–905.
190. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and nephilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001;919:115–121.
191. Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M, Vepsäläinen S, Helisalmi S, Mannermaa A, Pirttilä T, Soininen H, Hiltunen M. Combined risk effects of IDE and NEP gene variants on Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1268–1270.
192. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin M-A, Hinder M, Jhee S, Gevorkyan H, Rajman I. The effect of LCZ696 on amyloid- $\beta$  concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Dec 12. doi:10.1111/bcp.12861 [Epub ahead of print]
193. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.
194. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.

#### 7.4 Other treatments with less certain benefits in symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction

This section describes treatments that have shown benefits in terms of symptomatic improvement, reduction in HF hospitalizations or both, and are useful additional treatments in patients with HFrEF.

##### 7.4.1 Digoxin and other digitalis glycosides

Digoxin may be considered in patients in sinus rhythm with symptomatic HFrEF to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF hospitalizations), [185] although its effect on top of betablockers has never been tested. The effects of digoxin in patients with HFrEF and AF have not been studied in RCTs, and recent studies have suggested potentially higher risk of events (mortality and HF hospitalization) in patients with AF receiving digoxin. [195,196] However, this remains controversial, as another recent meta-analysis concluded on the basis of non-RCTs that digoxin has no deleterious effect on mortality in patients with AF and concomitant HF, most of whom had HFrEF.[197]

In patients with symptomatic HF and AF, digoxin may be useful to slow a rapid ventricular rate, but it is only recommended for the treatment of patients with HFrEF and AF with rapid ventricular rate when other therapeutic options cannot be pursued. [196,198 – 201] Of note, the optimal ventricular rate for patients with HF and AF has not been well established, but the prevailing evidence suggests that strict rate control might be deleterious. A resting ventricular rate in the range of 70– 90 bpm is recommended based on current opinion, although one trial suggested that a resting ventricular rate of up to 110 bpm might still be acceptable.[202] This should be tested and refined by further research.

Digitalis should always be prescribed under specialist supervision. Given its distribution and clearance, caution should be exerted in females, in the elderly and in patients with reduced renal function. In the latter patients, digitoxin should be preferred.

##### Referenzen:

185. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533. ESC Guidelines 2199 Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/37/27/2129/1748921> by Charité - Med. Bibliothek user on 31 May 2019
195. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, Zhou J, Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901–906.
196. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–1838.
197. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351:h4451.
198. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
199. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188:99–101.
200. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8:49–58.
201. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Mahaffey KW, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Fox KAA, Califf RM, Piccini JP, Patel MR. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363–2370.

202. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Groeneweld HF, Van den Berg MP, Van Gelder IC, RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1311–1318.

## 9. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction

Patients with **HFmrEF** have generally been included in trials of HFpEF. Accordingly, the guidance in this section applies to patients with both HFmrEF and HFpEF. As new data and analyses become available, it might be possible to make recommendations for each phenotype separately.

In clinical practice and clinical trials, compared with HFrEF patients, only slightly fewer patients with HFpEF and HFmrEF currently appear to receive diuretics, beta-blockers, MRAs and ACEIs or ARBs. [166,300–302] This may reflect treatment of cardiovascular co-morbidities, such as hypertension, CAD and AF, or extrapolation of results from trials conducted for these conditions showing a reduction in new-onset HF, [127] or failure to distinguish between guideline recommendations for HFrEF and HFmrEF/HFpEF or a belief that existing clinical trials provide some evidence of benefit with these agents. The pathophysiology underlying HFpEF and HFmrEF is heterogeneous, and they are associated with different phenotypes including diverse concomitant cardiovascular diseases (e.g. AF, arterial hypertension, CAD, pulmonary hypertension) and non-cardiovascular diseases [diabetes, chronic kidney disease (CKD), anaemia, iron deficiency, COPD and obesity]. [303,304] Compared with HFrEF patients, hospitalizations and deaths in patients with HFmrEF/HFpEF are more likely to be non-cardiovascular. [305,306] Therefore patients should be screened for cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which if present should be managed with interventions that have been shown to improve symptoms, well-being or outcome related to that co-morbidity and not to exacerbate HF.

No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity or mortality in patients with HFpEF or HFmrEF. However, since these patients are often elderly and highly symptomatic, and often have a poor quality of life, [307] an important aim of therapy may be to alleviate symptoms and improve well-being. [308]

**Recommendations for treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with mid-range ejection fraction**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
it is recommended to screen patients with HFpEF or HFmrEF for both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities, which, if present, should be treated provided safe and effective interventions exist to improve symptoms, well-being and/or prognosis.	I	C	
Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF or HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	B	178, 179

HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

Hintergrundinformationen:

### 9.1 Effect of treatment on symptoms in heart failure with preserved ejection fraction

Diuretics will usually improve congestion, if present, thereby improving symptoms and signs of HF. The evidence that diuretics improve symptoms is similar across the spectrum of LVEF. [178,179] Evidence that beta-blockers and MRAs improve symptoms in these patients is lacking. There is inconsistent evidence for an improvement in symptoms in those treated with ARBs (only for candesartan was there an improvement in NYHA class) [309,310] and ACEIs. [311]

### 9.2 Effect of treatment on hospitalization for heart failure in heart failure with preserved ejection fraction

For patients in sinus rhythm, there is some evidence that nebivolol, [173,312,313] digoxin, [314] spironolactone [301] and candesartan [310] might reduce HF hospitalizations. For patients in AF, beta-blockers do not appear to be effective and digoxin has not been studied. The evidence in support of either ARBs [315] or ACEIs [311] is inconclusive.

### 9.3 Effect of treatment on mortality in heart failure with preserved ejection fraction

Trials of ACEIs, ARBs, beta-blockers and MRAs have all failed to reduce mortality in patients with HFpEF or HFmrEF. However, in older patients with HFrEF, HFpEF or HFmrEF, nebivolol reduced the combined endpoint of death or cardiovascular hospitalization, 173,312 with no significant interaction between treatment effect and baseline LVEF. [313]

### 9.4 Other considerations

Patients in AF should receive an anticoagulant to reduce the risk of thromboembolic events (for details, see the ESC guidelines of AF [316]. Antiplatelet agents are ineffective for this purpose. Renal dysfunction, which is common in this population, may contraindicate or increase the risk of haemorrhage with NOACs.

The optimal ventricular rate in patients with HFmrEF/HFpEF and AF is uncertain, and aggressive rate control might be deleterious. Whether digoxin, beta-blockers or rate-limiting CCBs, or a combination of these, should be preferred is unknown. Verapamil or diltiazem should not be combined with a beta-blocker. There are insufficient data to recommend ablation strategies (either pulmonary venous or AV node) for HFpEF and HFmrEF. Circumstantial evidence suggests that treating hypertension, often predominantly systolic, is important in HFmrEF/HFpEF. [127,317]

Diuretics, ACEIs, ARBs and MRAs all appear appropriate agents, but beta-blockers may be less effective in reducing SBP. A recent study suggests that patients with hypertension and HFpEF or HFmrEF should not receive an ARB (olmesartan) if they are receiving ACEIs and beta-blockers. [318]

The first-line oral hypoglycaemic drug for patients with HFpEF and HFmrEF should be metformin [319] Recently, a trial of empagliflozin showed a reduction in blood pressure and body weight, probably by inducing glycosuria and osmotic diuresis. Its use was associated with a reduction in hospitalization for HF and in cardiovascular mortality. [130] However, aggressive management of dysglycaemia may be harmful. [153,320]

Myocardial ischaemia may contribute to symptoms, morbidity and mortality and should be considered when assessing patients. However, there is only anecdotal evidence that revascularization improves symptoms or outcome. Patients with angina should follow the same management route as patients with HFrEF. [112] Patients with HFpEF and HFmrEF have impaired exercise tolerance, commonly accompanied by an augmented blood pressure response to exercise and chronotropic incompetence. Combined endurance/resistance training appears safe for patients with HFpEF and HFmrEF and improves exercise capacity (as reflected by an increase in peak oxygen consumption), physical functioning score and diastolic function. [307,321]

Referenzen:

112. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
127. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
153. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucoselowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356–366.
166. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavaliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
173. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
178. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
179. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
300. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1387–1395.
301. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
302. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra

- JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268–1277.
303. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CSP, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghide M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797–2815.
304. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17:665–671.
307. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:78–85.
308. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83–91.
309. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359: 2456–2467.
310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
311. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
312. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1171–1178.
313. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150–2158.
314. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
315. McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
316. Kirchhof P, Benussi S et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
317. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
318. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–923.
319. Ryde'n L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.
320. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107–2117.
321. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen H-D, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Topper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity

**Web Table 9.1** Phase II and III clinical trials performed in patients with heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction

Trial	Intervention	Major inclusion criteria	Mean follow-up	Primary endpoints
PEP-CHF <sup>220</sup>	Perindopril vs placebo.	LV wall motion index $\geq 1.4$ (corresponding to LVEF $\geq 40\%$ ), symptomatic HF treated with diuretic, diastolic dysfunction in echocardiography, age $\geq 70$ y.	2.1 y	No difference in combined all-cause mortality or cardiovascular hospitalization (36% vs 37%, $P=0.35$ ).
I-PRESERVE <sup>318</sup>	Irbesartan vs placebo.	LVEF $\geq 45\%$ , NYHA III–IV with corroborative evidence, or NYHA II with HF hospitalization in recent 6 months, age $\geq 60$ y.	4.1 y	No difference in combined all-cause mortality or HF hospitalization (24% vs 25%, $P=0.54$ ).
CHARM-Preserved <sup>319</sup>	Candesartan vs placebo.	LVEF $>40\%$ , NYHA II–IV, history of cardiac hospitalization.	3.0 y	Trend towards a reduction in combined cardiovascular mortality or HF hospitalization by 11% (22% vs 24%, unadjusted $P=0.12$ , adjusted $P=0.051$ ).
Aldo-DHF <sup>330</sup>	Spironolactone vs placebo.	LVEF $\geq 50\%$ , NYHA II–III, peak $VO_2 \leq 25$ mL/min/kg, diastolic dysfunction on echocardiography or atrial fibrillation, age $\geq 50$ y.	1.0 y	Reduction in E/e' by $-1.5$ ( $P < 0.001$ ) No change in peak $VO_2$ ( $P=0.81$ ).
TOPCAT <sup>310</sup>	Spironolactone vs placebo.	LVEF $\geq 45\%$ , $\geq 1$ HF sign, $\geq 1$ HF symptom, HF hospitalization within recent 12 months, or BNP $\geq 100$ pg/mL or NT-proBNP $\geq 360$ pg/mL, age $\geq 50$ y.	3.3 y	No difference in combined cardiovascular death, aborted cardiac arrest, or HF hospitalization (19% vs 20%, $P=0.14$ ).
SENIORS <sup>173</sup>	Nebivolol vs placebo.	HF confirmed as HF hospitalization in recent 12 months and/or LVEF $\leq 35\%$ in recent 6 months, age $\geq 70$ y, 36% with LVEF $>35\%$ .	1.8 y	Reduction in combined all-cause mortality or cardiovascular hospitalization by 14% (31% vs 35%, $P=0.04$ ).
DIG-PEF <sup>323</sup>	Digoxin vs placebo.	HF with LVEF $>45\%$ , sinus rhythm.	3.1 y	No difference in combined HF mortality or HF hospitalization (21% vs 24%, $P=0.14$ ).
PARAMOUNT <sup>309</sup>	Sacubitril/valsartan vs valsartan.	HF with LVEF $\geq 45\%$ , NYHA II–III, NT-proBNP $>400$ pg/mL.	12 w	Reduction in NT-proBNP: ratio of change sacubitril/valsartan 0.77, 95% CI 0.64–0.92 ( $P=0.005$ ).
RELAX <sup>311</sup>	Sildenafil vs placebo.	HF with LVEF $\geq 45\%$ , NYHA II–IV, peak $VO_2 < 60\%$ of reference values, NT-proBNP $>400$ pg/mL or high LV filling pressures.	24 w	No change in peak $VO_2$ ( $P=0.90$ ).

Aldo-DHF = Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure; BNP = B-type natriuretic peptide; CHARM-Preserved = Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality; DIG-PEF = ancillary Digitalis Investigation Group trial; HF = heart failure; I-PRESERVE = Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study; LAVI = left atrial volume index; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVMI = left ventricular mass index; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PARAMOUNT = LCZ696 Compared to Valsartan in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction; Peak  $VO_2$  = peak oxygen uptake; PEP-CHF = Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure; RELAX = Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure; SENIORS = Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure; TOPCAT = Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist; w = week; y = year.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)  
am 26.03.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	((cardiac OR heart OR myocardial) NEAR/3 (failure* OR decompensat*)):ti
3	(HFref):ti,ab,kw OR (HFmrEF):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.03.2020

#	Suchfrage
1	"heart failure/therapy"[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti]))
3	HFref[tiab] OR HFmrEF[tiab]
4	((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	(#2 OR #3) AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND

	(search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
8	(#7) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.03.2020

#	Suchfrage
1	heart failure[MeSH Major Topic]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti]))
3	HFrEF[tiab] OR HFmrEF[tiab]
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B.** Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open* 2018;8(7):e021108.
2. **Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al.** Renin-Angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10(2).
3. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-006. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2019. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-3aufl-vers1-lang.pdf>.
4. **Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJ, Deschaseaux C, et al.** Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10(1).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V: Anlage 3 Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen im Katalog gem. § 116b Abs. 3 SGB V; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL\\_2011-12-15\\_WZ-Seite-38\\_39\\_43-45\\_63\\_rot.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-38_39_43-45_63_rot.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (MM-pul-art-Druck-Herzinsuff); zuletzt geändert am 21. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1812/Erp-RL\\_MM-pul-art-Druck-Herzinsuff\\_2019-02-21\\_iK-2019-05-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1812/Erp-RL_MM-pul-art-Druck-Herzinsuff_2019-02-21_iK-2019-05-04.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL); zuletzt geändert am 27. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL\\_2019-01-17\\_iK-2019-04-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf).

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Sacubitril/Valsartan [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-213/2016-06-16\\_Geltende-Fassung\\_Sacubitril\\_Valsartan\\_D-207.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-213/2016-06-16_Geltende-Fassung_Sacubitril_Valsartan_D-207.pdf).
9. **Hartmann C, Bosch NL, de Aragao Miguita L, Tierie E, Zytinski L, Baena CP.** The effect of ivabradine therapy on heart failure patients with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2018;40(6):1443-1453.
10. **National Guideline Centre, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic heart failure in adults: Diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 27.03.2020]. (NICE Guideline; Band 106). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/evidence/full-guideline-pdf-6538850029>.
11. **Pei H, Miao W, Xie WZ, Wang W, Zhao D, Su GH, et al.** Ivabradine improves cardiac function and increases exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Int Heart J* 2019;60(4):899-909.
12. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69(12):1167.
13. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 27.03.2020]. (SIGN Publication; Band 147). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>.
14. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: SIGN 147 (2014) [online]. SIGN Publication: 3-year scoping report. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 27.03.2020]. URL: [https://www.sign.ac.uk/assets/sign147\\_scoping\\_report.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign147_scoping_report.pdf).
15. **Stollberger C, Schneider B.** Concerns about the ESC heart failure guidelines. *Int J Cardiol* 2017;228:707-708.
16. **Tai C, Gan T, Zou L, Sun Y, Zhang Y, Chen W, et al.** Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):257.
17. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr., Drazner MH, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
18. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al.** 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23(8):628-651.

## Anhang

### Al Gobari M et al, 2018 [1].

#### Abbildung 1: Summary of characteristics of included studies of HF

Table 1 Summary of characteristics of included studies of HF (ordered by intervention)							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Al-Gobari et al (2013), France <sup>14</sup>	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <45% except one study <62%; I-IV.	RCTs n=30; n=24779.	Mean: 11.51.	Beta-blockers significantly reduced SCD, cardiovascular death and all-cause mortality.	6
Chatterjee et al (2013), USA <sup>15</sup>	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; beta-blocker; 'usual care'.	HF; <45%; II-IV.	RCTs n=21; n=23 122.	Median: 12.	The study confirmed mortality benefits of BBs compared with placebo or usual care in HF with reduced ejection fraction.	8
Brophy et al (2001), Canada <sup>17</sup>	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	CHF; <45%; I-IV.	RCTs n=22; n=10 135.	Range: 3-23.	This study reported a reduction in mortality and morbidity in CHF.	4
Lee et al (2001), USA <sup>18</sup>	Systematic review and meta-analysis.	Beta-blockers/placebo.	HF; <30%; II-III.	RCTs n=6; n=9335.	Range : 12-23.	The authors recommended use of beta-blockers in HF with reduced ejection fraction and NYHA II-III.	4
Bonnet et al (2000), USA <sup>19</sup>	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=21; n=5849.	Median: 6.	Beta-blockers reduce total mortality by reducing pump failure and SCD events. Vasodilating beta-blockers have perhaps greater effects on overall mortality than non-vasodilating agents.	4
Heidenreich et al (1997), USA <sup>20</sup>	Meta-analysis.	Beta-blockers/placebo; 'usual care'.	HF; <30%; I-IV	RCTs n=17; n=3039.	Range: 3-24.	Beta-blockers significantly reduced all-cause mortality but showed a trend towards better reduction in non-SCD compared with SCD.	5
Le et al (2016), France <sup>21*</sup>	Systematic review and meta-analysis.	Anti-aldosterone/placebo; 'usual care'.	HF, post-MI; <40%→50%; I-IV.	RCTs n=25; n=19 333.	Range: 3-39.6.	In HF, antialdosterones or mineralocorticoid receptor blockers reduced SCD (subgroup analysis: 5 RCTs), all-cause mortality (subgroup analysis: 10 RCTs) and cardiovascular, all-cause and cardiovascular hospitalisation. Adverse effects (hyperkalaemia, degradation of renal function and gynaecomastia) were, however, significantly higher in the treated group compared with placebo.	7
Bapoje et al (2013), USA <sup>24</sup>	Systematic review and meta-analysis.	Antialdosterone/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I-IV.	RCTs n=8; n=11 875.	Range: 3-24.	Mineralocorticoid receptor antagonists (or aldosterone antagonists) reduced the risk of SCD in patients with left ventricular dysfunction.	8
Wei et al (2010), China <sup>22</sup>	Meta-analysis.	Antialdosterone/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=6 (two are not double blind); n=00 000.	Range: 2-24.	Two <sup>67,68</sup> of the six included studies showed a significant reduction of SCD in the group of spironolactone versus placebo and the group of eplerenone versus placebo cited respectively.	5
Solomon et al (2016), USA <sup>23*</sup>	Meta-analysis.	Sacubitril; valsartan/ACE-i.	HF; <30%; II-IV.	RCTs n=3; n=14 742.	Range: 6-27.	The authors concluded that combined neprilysin/RAS inhibition reduced all-cause mortality in HFREF.	7
Flather et al (2000), Canada <sup>25</sup>	Systematic review.	ACE-i/placebo.	CHF; post-MI <45%; NA.	RCTs n=5; n=12 763.	Range: 15-42.	This meta-analysis showed a lower risk of death in ACE-i treated group compared with placebo.	NA
Garg et al (1995), Canada <sup>26**</sup>	Systematic review and meta-analysis.	ACE-i/placebo.	CHF; <45%; I-IV.	RCTs n=32; n=7 105.	Range: 3-42.	Overall, this study reported a significant reduction of total mortality (attributed mainly to less progressive HF deaths) and hospitalisation for worsening HF.	2

Table 1 Continued							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Rain and Rada (2015), Chile <sup>26</sup>	Systematic review.	ARB/ACE-I.	HF; <45%–<35%; II–IV.	RCTs n=8; n=5201.	NA	The authors concluded that ARBs are probably as effective in mortality reduction as ACE-I with probably less withdrawal rate due to adverse effects.	NA
Heran <i>et al</i> (2012), Canada <sup>27*</sup>	Systematic review and meta-analysis (Cochrane).	ARB (or ARB+ACE-I)/ placebo; ACE-I.	HF; <40%; II–IV.	RCTs n=24; n=25 051.	Range: 1–49.5.	Compared with placebo or in addition to ACE-I, ARBs did not reduce all-cause mortality.	10
Shibata <i>et al</i> (2008), Canada <sup>28</sup>	Systematic review and meta-analysis	ARB/placebo; ACE-I.	HF; <40%; I–IV.	RCTs n=7; n=27 495.	Range: 11–41.	Compared with ACE-I or used in combination, ARBs provided no beneficial effects on mortality. A 17% reduction in hospitalisations was observed.	4
Lee <i>et al</i> (2004), USA <sup>29</sup>	Meta-analysis.	ARB/placebo; ACE-I.	CHF, AMI; <45%; II–IV.	RCTs n=24; n=38 080.	Range: 1–41.	Compared with ACE-I, ARBs do not differ in efficacy for reducing all-cause mortality in CHF and AMI patients.	7
Dimopoulos <i>et al</i> (2004), UK <sup>30</sup>	Meta-analysis.	ARB/placebo; ACE-I.	CHF; <40%; II–IV.	RCTs n=4; n=7666.	Mean: 31.	ARBs can be used to prevent events in ACE-I-treated HF patients who are not suitable for beta-blockers.	3
Jong <i>et al</i> (2002), Canada <sup>31</sup>	Systematic review and meta-analysis.	ARB (or ARB+ACE-I)/ placebo ; ACE-I.	HF; <35%–<45%; II–IV.	RCTs n=17; n=12 469.	Range: 1–23.	The authors could not conclude any superiority of ARBs versus controls, stating this might be due to the use of ACE-I as a comparator or background treatment in the majority of included trials.	8
Rain and Rada (2017), Chile <sup>27</sup>	Systematic review.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=25; n=NR.	NA	The authors summarised that statins do not decrease mortality in chronic HF and might lead to a small reduction in hospital admissions for HF.	NA
Al-Gobari <i>et al</i> (2017), Switzerland <sup>32*</sup>	Systematic review and meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF, ischaemic/non-ischaemic; NA; I–IV NA.	RCTs n=24; n=11 463.	Range: 1–46.8.	Statins do not significantly reduce SCD and all-cause mortality. They may or may not reduce hospitalisations due to worsening HF.	7
Bonsu <i>et al</i> (2015), Malaysia <sup>33</sup>	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=10 966.	Range: 3–46.8.	Lipophilic statins showed significant decrease in all-cause mortality, cardiovascular mortality and hospitalisation for worsening HF.	8
Wang <i>et al</i> (2014), China <sup>34</sup>	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; NA; NA.	RCTs n=6 (9: observational studies); n=10 016.	Range: 12–46.8.	The authors concluded that statins reduce SCD and all-cause mortality in HF.	5
Liu <i>et al</i> (2014), China <sup>35</sup>	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=15 32.	Range: 3–35.5.	The authors reported significant decrease in all-cause mortality but recommended cautious interpretation and further research.	7
Rahimi <i>et al</i> (2012), UK <sup>36</sup>	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF, MI, primary prevention, diabetes, ACS, CHD; NA; NA.	RCTs n=37; n=155 020.		Statins have a modest effect on SCD but no substantial protective effect on ventricular arrhythmic events.	6
Zhang <i>et al</i> (2011), China <sup>36</sup>	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=13; n=10 447.	Range: 2–46.8.	This meta-analysis concluded of no difference between treatment groups but benefits may occur in some specific populations and with a specific statin.	7

Table 1 Continued							
Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Xu <i>et al</i> (2010), China <sup>37</sup>	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=7; n=540.	Range: 3–31.	The authors suggested that atorvastatin treatment is effective and reduce all-cause mortality and hospitalisation for worsening HF.	6
Lipinski (2009), USA <sup>38</sup>	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; I–IV.	RCTs n=10; n=10 192.	Range: 3–47.	The authors stated that statins are safe and improve LVEF and decrease hospitalisation for worsening HF.	7
Levantese <i>et al</i> (2007), Italy <sup>39</sup>	Meta-analysis.	Statins/placebo; 'usual care'.	Secondary prevention; NA; NA.	RCTs n=10; n=22 275.	Range: 6–73.2.	Statins were associated with a significant risk reduction for SCD (in secondary prevention settings).	3
Claro <i>et al</i> (2015), Chile <sup>40*</sup>	Systematic review and meta-analysis (Cochrane).	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Subanalysis: HF; NA; NA.	RCTs n=11; n=5006.	NA	In HF subpopulation, amiodarone showed a statistically significant reduction for SCD but not for all-cause mortality. Authors judged the quality of the evidence for the whole population (primary prevention) as low to moderate and for secondary prevention population as very low.	10
Santangeli <i>et al</i> (2012), USA <sup>42</sup>	Systematic review.	Amiodarone/placebo.	Cardiovascular disease; NA; NA.	NA	NA	Amiodarone has less favourable net clinical benefits for prophylaxis of SCD because of adverse effects.	5
Piccini <i>et al</i> (2009), USA <sup>43</sup>	Meta-analysis.	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	HF, AMI; <45%; II–IV.	RCTs n=15; n=8522.	Range: 2–12.	In HF subpopulation, amiodarone showed a statistically significant reduction for SCD but not all-cause mortality.	7
ATMA Investigators (1997) <sup>44</sup>	Meta-analysis.	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Post-MI and CHF; 31%; NA.	NA	Range: 4.8–25.8.	Amiodarone reduced arrhythmic/sudden death in high-risk patients with recent MI or CHF. All-cause mortality decreased by 13%.	NA
Sim <i>et al</i> (1997), USA <sup>45</sup>	Meta-analysis	Amiodarone/placebo; 'usual care'.	Subgroup: HF; <45%; NA.	RCTs n=5; n=4125.	Range: 6–45.6.	Amiodarone reduced all-cause mortality in high SCD risk groups.	5
Das <i>et al</i> (2010), USA <sup>46</sup>	Narrative review.	Antiarrhythmics/placebo; 'usual care'.	Subgroup: HF; NA; NA.	NA	NA	Class I antiarrhythmic drugs (AADs) increased all-cause mortality and SCD in post-MI patients. Amiodarone (class III AADs) decreased or have neutral effect on SCD. Caution is warranted to outweigh risks of proarrhythmia and other adverse effects.	NA
Hilleman <i>et al</i> (2001), USA <sup>47</sup>	Narrative review.	Antiarrhythmics/placebo; 'usual care'.	HF; <45%; NA.	RCTs n=6; n=10 440.	Range: 6.5–45.	Beta-blockers (bisoprolol, carvedilol and metoprolol) reduced total mortality and SCD in HF. Class I antiarrhythmics increased mortality and SCD in a post hoc analysis of SPAF-I study. Amiodarone had mixed results, and dofetilide did not reduce mortality or SCD.	NA
Rizos <i>et al</i> (2012), Greece <sup>48</sup>	systematic review and meta-analysis.	Omega 3 Fatty acids/ placebo; 'usual care'.	Cardiovascular diseases; NA; NA.	RCTs n=20; n=68 680.	NA	Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation were not associated with a lower risk of all-cause mortality or SCD.	8
Kotwal <i>et al</i> (2012), Australia <sup>49</sup>	Systematic review and meta-analysis.	Omega 3 Fatty acids/ placebo; 'usual care'.	Cardiovascular diseases, HF admissions; NA; NA.	RCTs n=20; n=62 851.	Range: 6–72.	The authors concluded that there is no clear effect on total mortality and sudden death outcomes.	7



Table 1 Continued

Author (year), country	Review type	Intervention/comparator	Population type; ejection fraction (%); NYHA	Study design n; participants n	Mean follow-up/range (months)	Authors' findings summary	AMSTAR score
Kwak <i>et al</i> (2012), Korea <sup>50</sup>	Meta-analysis.	Omega 3 fatty acids/placebo; 'usual care'.	Secondary prevention of cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=14; n=20485.	NA	This meta-analysis concluded of insufficient evidence.	8
Chen <i>et al</i> (2011), China <sup>51</sup>	Meta-analysis.	Omega 3 fatty acids/placebo; 'usual care'.	Cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=10; n=33429.	NA	Omega-3 fatty acids did not appear to reduce SCD under guideline-adjusted treatment for CVD secondary prevention.	7
Marik <i>et al</i> (2009), USA <sup>52</sup>	Systematic review.	Omega t3 dietary supplements/placebo; olive oil; corn oil, sunflower oil; 'usual care'.	Cardiovascular disease; NA; NA.	RCTs n=11; n=39044.	Range: 12-55.2.	Dietary supplementation with omega-3 fatty acids reduced SCD and all-cause mortality.	4
Wang <i>et al</i> (2006), USA <sup>53</sup>	Systematic review.	n-3 Fatty acids/placebo/olive oil; corn oil, sunflower oil; 'usual care'.	Primary and secondary prevention; NA; NA.	RCTs n=12; n=32981.	Range: 12-48.	The authors concluded of a significant reduction in all-cause mortality and SCD with n-3 fatty acids from fish or fish oil supplements but not $\alpha$ -linolenic acid.	6

ACE-I, angiotensin-converting enzyme ACE inhibitors; ACS, acute coronary syndrome; AMI, acute myocardial infarction; AMSTAR, assessing the methodological quality of systematic reviews; ARBs, angiotensin receptor blockers; BBs, beta-blockers; HF, heart failure; CHD, coronary heart disease; CHF, Chronic heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NR, not reported; NYHA, New York Heart Association classification; RAS, renin-angiotensin system; RCTs, randomized clinical trials; SCD, sudden cardiac death; SPAF-I, stroke prevention atrial fibrillation study



Pei H et al, 2019 [11].

Abbildung 2: Basic characteristics of the Study

Table I. Basic Characteristics of the Study

Study	Year	Patients	Agents used	Ivabradine Dose	Follow-up duration
Komajda M	2017	CHF patients in NYHA classes II and III, in sinus rhythm, with HR $\geq$ 70bpm, NT-proBNP $\geq$ 220 pg/mL (BNP $\geq$ 80 pg/mL) and LVEF $\geq$ 45%.	ACEI and/or ARBs: 88.4%, Beta-blockers: 74.7%, MRAs: 31.6%, Diuretic (excluding MRAs): 58.9%, CCB: 37.9%	7.5-10 mg b.i.d.	8-month
			ACEI and/or ARBs: 85.7%, Beta-blockers: 73.8%, MRAs: 26.2%, Diuretic (excluding MRAs): 70.2%, CCB: 35.7%	0	
Sisakian H	2016	Patients in NYHA classes II and III with moderate to severe CHF and pseudonormal/restrictive type of diastolic dysfunction with LVEF $\leq$ 40% and resting HR $\geq$ 70 beats per minute (bpm) in sinus rhythm	MRAs: 96.3%, ACEI and/or ARBs: 85.2%, Beta-blockers: 81.5%, Diuretic: 77.8%, Digitalis: 25.9%	2.5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			MRAs: 92.6%, ACEI and/or ARBs: 85.2%, Beta-blockers: 77.8%, Diuretic: 70.4%, Digitalis: 22.2%	0	
Tsutsui H	2016	Japanese patients resting HR $\geq$ 75 bpm in sinus rhythm, CHF of NYHA class II or higher, LVEF $\leq$ 35%, and under optimal, stable treatment according to the Japanese Guideline for Treatment of Chronic Heart Failure (JCS 2010).	Beta-blockers: 92.9%, ACEI and/or ARBs: 70.2%, Diuretic: 84.5%, MRAs: 54.8%, Digitalis: 9.5%	2.5-5 mg b.i.d.	2-month
			Beta-blockers: 92.9%, ACEI and/or ARBs: 71.4%, Diuretic: 76.2%, MRAs: 54.4%, Digitalis: 0%	0	
Abdel-Salam Z	2015	Patients with dilated cardiomyopathy of no apparent cause, LVEF $<$ 40%, NYHA class $\geq$ II, sinus HR $\geq$ 70 bpm, and symptomatic for at least 4 weeks.	Beta-blockers: 100%, ACEI: 100%, MRAs: 100%,	2.5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			Beta-blockers: 100%, ACEI: 100%, MRAs: 100%,	0	
Kosmala W	2013	CHF patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), exercise capacity $<$ 80%, E/e $>$ 13 after exercise, and NYHA class II or III.	ACEI and/or ARBs: 97%, Beta-blockers: 57%, Diuretic: 76%, CCB: 37%, Hypoglycemic: 40%	5 mg b.i.d.	7-day
			ACEI and/or ARBs: 97%, Beta-blockers: 52%, Diuretic: 67%, CCB: 39%, Hypoglycemic: 29%	0	
Volterrani M	2011	HF at least 12 months prior to selection, NYHA functional class II to III, and clinically stable for 3 weeks. Patients were either not receiving $\beta$ -blockers or were receiving beta-blockers but in combination with a suboptimal dose of ACEI.	ACEI: 93%, Diuretic (excluding MRAs): 83%, Beta-blockers: 55%, MRAs: 45%, Cardiac glycosides: 36%, ARBs: 7%	5 mg b.i.d.	3-month
			ACEI: 100%, Diuretic (excluding MRAs): 84%, Beta-blockers: 58%, MRAs: 37%, Cardiac glycosides: 32%, ARBs: 3%	0	
Mansour S	2011	CHF patients with NYHA class III or IV and LVEF $<$ 40%, HR $>$ 70 bpm in sinus rhythm at rest, as measured on a 12-lead ECG performed after at least a 5-minute rest.	ACEI (% of target): 66.1 $\pm$ 23.7%, Carvedilol (mg/day): 18.0 $\pm$ 13.6	5-7.5 mg b.i.d.	3-month
			ACEI (% of target): 74.0 $\pm$ 25.5%, Carvedilol (mg/day): 12.8 $\pm$ 10.0	0	
Sarullo FM	2010	Patients with documented clinical signs and symptoms of heart failure, LVEF $\leq$ 40%, NYHA classes II to III, and sinus rhythm with a resting HR $>$ 70 bpm were eligible to participate.	Diuretic: 100%, ACEI: 83.3%, Beta-blockers: 56.6%, Nitrates: 46.6%, Amiodarone: 23.3%	5 mg b.i.d.	3-month
			Diuretic: 96.6%, ACEI: 86.6%, Beta-blockers: 63.3%, Nitrates: 50.0%, Amiodarone: 20.0%	0	

**Table I.** Basic Characteristics of the Study (continued)

Study	Year	Patients	Agents used	Ivabradine Dose	Follow-up duration
Swedberg K	2010	CHF patients with resting HR > 70 bpm in sinus rhythm, as measured on 12-lead ECG after at least a 5-minute rest, with stable symptomatic CHF of 4 or more weeks' duration, a previous admission to a hospital for worsening heart failure within the previous 12 months, and LVEF < 35%.	Beta-blockers: 89%, Diuretic (excluding MRAs): 84%, ACEI: 79%, Antialdosterone: 61%, Cardiac glycosides: 22%, ARBs: 14%  Beta-blockers: 90%, Diuretic (excluding MRAs): 83%, ACEI: 78%, Antialdosterone: 59%, Cardiac glycosides: 22%, ARBs: 14%	2.5-7.5 mg b.i.d.	32-month
Fox K	2008	Patients with CAD, LVEF < 40% and an end-diastolic short-axis internal dimension of greater than 56 mm by ECG, resting HR > 60 bpm in sinus rhythm, heart failure for at least 3 months and appropriate conventional cardiovascular medication for at least 1 month.	ACEI and/or ARBs: 89%, Beta-blockers: 83%, Diuretic (excluding MRAs): 63%, Antialdosterone: 29%,  ACEI and/or ARBs: 90%, Beta-blockers: 84%, Diuretic (excluding MRAs): 63%, Antialdosterone: 30%,	5-7.5 mg b.i.d.	24-month

CHF indicates chronic heart failure; NYHA, New York Heart Association; b.i.d., twice a day; BNP, brain natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; ECG, electrocardiogram; E/e, peak early diastolic mitral flow velocity/peak early diastolic mitral annular velocity; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blocker; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; CCB, calcium channel blocker; and CAD, coronary artery disease.

## Burnett H et al., 2017 [4].

### Abbildung 3: Study design and baseline patient characteristics of included RCTs

Trial/ Author year	Study design	# centers/ location	Study duration	N	Interventions	LVEF inclusion criteria	mean LVEF (%)	% male	mean age	NYHA class 1 (%)	NYHA class 2 (%)	NYHA class 3 (%)	NYHA class 4 (%)	duration of HF (months)	Ischaemic HF (%)	Prior MI (%)
CASSIS 1995 <sup>1</sup>	DB, MC, PC	18/ Czech and Slovak Rep	104 weeks	152 48 48	Spirapril Enalapril Placebo	≤40%	28%	83%	58	0%	25%	56%	19%	NR	70%	46%
CONSENSUS 1987 <sup>2</sup>	DB, MC, PC	35/ Finland, Norway, Sweden	52 weeks	126 127	Enalapril Placebo	Reduced	NR	71%	70	0%	0%	0%	100%	NR	NR	48%
FEST 1995 <sup>3</sup>	DB, MC, PC	42/ EU (8 countries)	12 weeks	155 153	Fosinopril Placebo	≤35%	26%	75%	63	0%	65%	36%	0%	NR	71%	NR
MHFT 1991 <sup>4</sup>	DB, SC, PC	1/ Germany	2.7 years (median)	83 87	Captopril Placebo	≤35%	35%	78%	62	26%	50%	24%	0%	NR	58%	69%
SOLVD-prevent 1992 <sup>5</sup>	DB, MC, PC	23/ US, Canada, Belgium	37.4 months (mean)	2111 2117	Enalapril Placebo	≤35%	28%	89%	59	0%	67%	33%	0%	NR	83%	80%
SOLVD-treat 1991 <sup>6</sup>	DB, MC, PC	23/ US, Canada, Belgium	48 months	1285 1284	Enalapril Placebo	≤35%	25%	80%	61	11%	57%	30%	2%	NR	71%	66%
Beller 1995 <sup>7</sup>	DB, MC, PC	12/ US	12 weeks	130 63	Lisinopril Placebo	<45%	28%	75%	60	0%	35%	56%	9%	36	NR	0%
Brown 1995 <sup>8</sup>	DB, MC, PC	41/ US	24 weeks	116 125	Fosinopril Placebo	≤35%	25%	80%	62	0%	37%	54%	9%	NR	NR	NR
Chalmers 1987 <sup>9</sup>	DB, MC, PC	13/ 10 countries	12 weeks	87 43	Lisinopril Placebo	<45%	NR	69%	58	0%	22%	65%	13%	45	NR	NR
Colfer 1992 <sup>10</sup>	DB, MC, PC	22/ US	12 weeks	114 58	Benazepril Placebo	≤35%	25%	83%	62	0%	54%	45%	1%	48	56%	NR
Goldstein 1988 <sup>11</sup>	DB, SC, PC	NR/ NA	26 weeks	104 100	Captopril Placebo	≤40%	25%	82%	56	4%	85%	11%	1%	35	63%	NR



Lewis 1989 <sup>12</sup>	DB, MC, PC	13/ AUS, EU, SA, NA, Africa (10 countries)	12 weeks	87 43	Lisinopril Placebo	NR	38%	NR	NR	0%	22%	64%	14%	48	NR	NR
Shettigar 1999 <sup>13</sup>	DB, MC, PC	28/ US	12 weeks	102 104	Fosinopril Placebo	≤35%	24%	75%	62	0%	39%	52%	31%	NR	43%	34%
Veldhuisen 1999 <sup>14</sup>	DB, MC, PC	25/ Ntherlnds, Germany, Belgium	12 weeks	182 62	Imidapril Placebo	<45%	34%	77%	61	0%	77%	23%	0%	35	63%	NR
SPICE 2000 <sup>15</sup>	DB, MC, PC	270/ NA, EU	12 weeks	179 91	Candesartan Placebo	≤35%	27%	69%	66	0%	54%	41%	6%	NR	71%	62%
STRETCH 1999 <sup>16</sup>	DB, MC, PC	86/ Germany, Czech Rep, Slovenia	12 weeks	633 211	Candesartan Placebo	30-45%	39%	69%	62	0%	81%	19%	0%	39	NR	NR
Mitrovic 2003 <sup>17</sup>	DB, MC, PC	EU	12 weeks	174 44	Candesartan Placebo	≤40%	28%	85%	54	0%	61%	39%	0%	40	NR	NR
ELITE I 1997 <sup>18</sup>	DB, MC	125/ US, SA, EU	48 weeks	352 370	Losartan Captopril	≤40%	30%	67%	73	0%	65%	34%	2%	NR	68%	50%
ELITE II 2000 <sup>19</sup>	DB, MC	289/ NA, SA, EU	700 days	1578 1574	Losartan Captopril	≤40%	31%	70%	71	0%	52%	43%	5%	NR	79%	58%
REPLACE 2001 <sup>20</sup>	DB, MC	NR/ EU, Israel	12 weeks	301 77	Telmisartan Enalapril	<40%	26%	89%	64	0%	64%	36%	0%	NR	NR	69%
Dickstein 1995 <sup>21</sup>	DB, MC	19/ Denmark, Finland, Norway, Sweden	8 weeks	108 58	Losartan Enalapril	≤35%	23%	78%	64	0%	0%	84%	16%	46	69%	63%
Lang 1997 <sup>22</sup>	DB, MC	16/ NA	12 weeks	78 38	Losartan Enalapril	≤45%	25%	78%	58	0%	47%	51%	2%	53	47%	NR
CIBIS III 2008 <sup>23</sup>	OL, MC	128/ EU and AUS and Tunisia	30 months	505 505	Bisoprolol Enalapril	≤35%	29%	68%	72	0%	49%	51%	0%	19	NR	49%
CARMEN 2004 <sup>24</sup>	DB, MC, PC	65/ EU	18 months	191 190 191	Carvedilol + Placebo Enalapril + Placebo Carvedilol + Enalapril	<40%	30%	81%	62	8%	65%	27%	0%	NR	67%	52%
CHARM- alternative 2003 <sup>25</sup>	DB, MC, PC	618/ NA, EU	3.5 years	1013 1015	Candesartan Placebo	≤40%	30%	68%	67	0%	48%	49%	4%	NR	68%	61%
HEAVEN 2002 <sup>26</sup>	DB, MC, PC	NR/ Sweden	12 weeks	70 71	Valsartan Enalapril	≤45%	NR	53%	67	0%	70%	30%	0%	47	43%	NR
RALES 1999 <sup>27</sup>	DB, MC, PC	195/ 15 countries	24 months (mean)	822 841	Spirolactone Placebo	≤35%	25%	73%	65	0%	0%	70%	29%	NR	54%	NR
Val-HeFT 2001 <sup>28</sup>	DB, MC, PC	302/ US, EU, Africa	23 months (mean)	2511 2499	Valsartan Placebo	<40%	27%	80%	63	0%	62%	36%	2%	NR	NR	NR
Hanroff 1999 <sup>29</sup>	DB, MC	4/ NR	6 months	16 17	Losartan Placebo	Reduced	26%	49%	61	NR	NR	NR	NR	NR	30%	NR
BEST 2008 <sup>30</sup>	DB, MC, PC	90/ US and Canada	3 years	1354 1354	Bucindolol Placebo	≤35%	23%	78%	60	0%	0%	92%	8%	37	42%	NR
CIBIS I 1994 <sup>31</sup>	DB, MC, PC	NR/ EU	2 years	320 321	Bisoprolol Placebo	< 40%	17%	83%	60	0%	0%	95%	5%	38	54%	47%
CIBIS II 1999 <sup>32</sup>	DB, MC, PC	47/ Western and Eastern EU	1.3 years (mean)	1327 1320	Bisoprolol Placebo	≤35%	28%	81%	61	0%	0%	83%	17%	43	50%	NR
CELICARD 2000 <sup>33</sup>	DB, MC, PC	NR/ France, Poland	1 year	62 62	Celiprolol Placebo	<40%	26%	90%	57	0%	57%	43%	1%	NR	NR	40%
COPERNICUS 2001 <sup>34</sup>	DB, MC, PC	334/ NA, EU, AUS	28.7 months	1156 1133	Carvedilol Placebo	<25%	20%	79%	63	0%	NR	NR	NR	NR	67%	NR
ENECA 2005 <sup>35</sup>	DB, MC, PC	70/ NR	48 weeks	134 126	Nebivolol Placebo	≤35%	26%	73%	72	0%	49%	47%	5%	NR	NR	58%



MERIT-HF 1999 <sup>26</sup>	DB, MC, PC	14/ US, EU	18 months	1990 2001	Metroproprlol Placebo	≤40%	28%	78%	64	0%	41%	55%	4%	NR	66%	49%
MERIT-HF (pilot) 1999 <sup>27</sup>	DB, MC, PC	NR	6 months	42 19	Metroproprlol Placebo	≤40%	27%	75%	NR	0%	56%	41%	3%	NR	NR	NR
MIC 2000 <sup>28</sup>	DB, MC, PC	NR/ Germany, Sweden	6 months	26 26	Metroproprlol Placebo	<40%	28%	71%	54	0%	58%	42%	0%	NR	NR	NR
MOCHA 1996 <sup>29</sup>	DB, MC, PC	NR/ US	6 months	261 84	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	76%	60	0%	53%	60%	2%	57	52%	NR
PRECISE 1996 <sup>40</sup>	DB, MC, PC	31/ US	6 months	133 145	Carvedilol Placebo	≤35%	22%	73%	60	0%	40%	56%	4%	NR	52%	NR
SYMPOXYDEX 2004 <sup>41</sup>	DB, MC, PC	NR/ France	6 months	28 22	Carvedilol Placebo	≤40%	26%	84%	59	0%	78%	22%	0%	NR	40%	NR
Cohn 1997 <sup>42</sup>	DB, MC, PC	42 / US	6 months	70 35	Carvedilol Placebo	<35%	22%	58%	60	0%	1%	86%	13%	49	45%	NR
Colucci 1996 <sup>43</sup>	DB, MC, PC	NR/ US	12 months	232 134	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	85%	54	0%	85%	14%	0%	48	41%	NR
de Milliano 2002 <sup>44</sup>	DB, MC, PC	Netherlands	8 months	43 11	Metroproprlol Placebo	<35%	25%	67%	65	0%	54%	46%	0%	NR	56%	NR
Dubach 2002 <sup>45</sup>	DB, PC	NR	1 year	13 15	Bisoprolol Placebo	<40%	26%	NR	58	0%	NR	NR	0%	NR	57%	NR
Krum 1995 <sup>46</sup>	DB, PC	NR/ US	14 weeks	33 16	Carvedilol Placebo	≤35%	16%	78%	55	0%	27%	63%	10%	NR	10%	NR
Packer 1996 <sup>47</sup>	DB, MC, PC	NR/ US	6/12 months	696 398	Carvedilol Placebo	≤35%	23%	77%	58	0%	53%	44%	3%	NR	NR	NR
Palazzuoli 2005 <sup>48</sup>	DB, PC	Italy	12 months	33 25	Carvedilol Placebo	<40%	32%	66%	71	0%	0%	57%	43%	NR	69%	NR
Palazzuoli 2005 <sup>49</sup>	DB, PC	Italy	12 months	32 27	Carvedilol Placebo	<40%	32%	64%	71	0%	0%	58%	42%	NR	69%	NR
Sturm 2000 <sup>50</sup>	DB, SC, PC	1/ Austria	2 years	51 49	Atenolol + Enalapril Placebo + Enalapril (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Metoprolol (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Placebo	≤25%	17%	88%	52	0%	78%	20%	2%	NR	28%	NR
RESOLVD 2000 <sup>51, 52</sup>	DB, MC, PC	60/ NA, Italy	43 weeks	214 212	Atenolol + Enalapril Placebo + Enalapril (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Metoprolol (Candesartan, Enalapril, or Candesartan + Enalapril) + Placebo	<40%	28%	82%	61	7%	69%	23%	1%	NR	69%	64%
CHARM-added 2003 <sup>53</sup>	DB, MC, PC	618/ NA, EU	3.5 years	1276 1272	Candesartan Placebo	≤40%	28%	79%	64	0%	24%	73%	0%	NR	62%	56%
AREA-IN CHF 2009 <sup>54</sup>	DB, MC, PC	46/ Italy	12 months	231 236	Canrenone Placebo	≤45%	40%	84%	63	0%	100%	0%	0%	NR	52%	NR
EMPHASIS-HF 2011 <sup>55</sup>	DB, MC, PC	278/ US, EU, AUS	3 years	1364 1373	Eplerenone Placebo	≤30%	26%	78%	69	0%	100%	0%	0%	58	69%	50%
Cicoira 2002 <sup>56</sup>	OL	Italy	12 months	54 52	Spirolactone Placebo	≤45%	33%	87%	62	NR	NR	NR	NR	NR	64%	NR
Vizzardì 2014 <sup>57</sup>	SB, SC, PC	1/Italy	44 months (mean)	65 65	Spirolactone Placebo	<40%	36%	NR	63	18%	82%	0%	0%	NR	NR	NR
PARADIGM-HF 2014 <sup>58</sup>	DB, MC	1043/ 46 countries	27 months (median)	4187 4212	Valsartan/ sacubitril Enalapril	≤40%	29%	78%	64	5%	70%	24%	1%	NR	60%	43%

Abbreviations: AUS = Australia; d = day(s); DB = double-blind; EU = Europe; heart failure = heart failure; MC = multicentre; mos = months; MI = myocardial infarction; NA = North America; NYHA = New York heart association; LVEF = left ventricular ejection fraction; mo = month(s); NR = not reported; OL = open label; PC = placebo controlled; SB = single blind; SC = single centre; US = United States; yrs= years; wk = week(s); yr = year(s)



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6**

**2020\_B-066**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 21.04.2020

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz.

**Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45 % nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz?**

In den 2016 aktualisierten und in Deutschland als Standard akzeptierten „Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“ der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird eine Einteilung der Herzinsuffizienz vorgenommen in

- Heart Failure with reduced Ejection Fraction < 40 % (HFrEF)
- Heart Failure with mid-range Ejection Fraction 40 % bis 49 % (HFmrEF) und
- Heart Failure with preserved Ejection Fraction  $\geq$  50 % (HFpEF)

Insofern ist die Fragestellung („Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45 % nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz?“) schwer nachvollziehbar, da der Grenzwert willkürlich erscheint.

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das durch verschiedene kardiale Erkrankungen hervorgerufen wird. Prinzipiell sollte bei einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz die zugrunde liegende Pathophysiologie erneut evaluiert werden, da hiervon die Therapie abhängt.

Vermutlich standen die Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45 % vor dem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz unter einer Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betablocker? Wenn ja, besteht die Standardtherapie in

- **Optimierung der Dosis von ACE-Hemmer und Betablocker**, wenn weitere Symptome
- Gabe eines **Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten** bei  $EF \leq 35 \%$
- **Diuretika** bei Zeichen der Kongestion
- wenn weitere Symptome trotz optimierter medikamentöser Therapie,  $EF \leq 35 \%$  und ACE-Hemmer gut toleriert wurden: Gabe von **Sacubitril/Valsartan** in aufsteigender Dosierung anstelle eines ACE-Hemmers

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45 % nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz“, die regelhaft**

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 21.04.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz.

**berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

- **Unverträglichkeit von ACE-Hemmern:** stattdessen Gabe eines **Angiotensin Rezeptor Blockers**
- **Sinustachykardie in Ruhe  $\geq 70/\text{min}$  (EMA:  $\geq 75/\text{min}$ )** trotz maximal tolerierter Betablockerdosis, ACE-Hemmer und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist und bei  $\text{EF} \leq 35\%$ : Gabe von **Ivabradin**
- **Diabetes mellitus:** Einstellung des Diabetes vorzugsweise mit **SGLT2 Inhibitoren und GLP1-Rezeptor Antagonisten**, ggf. Metformin
- **Eisenmangel:** intravenöse Eisensubstitution
- **Vorhofflimmern mit schneller Überleitung:** Betablocker, ggf. Amiodaron, Digoxin, ggf. elektrische Kardioversion
- **Linksschenkelblock, QRS-Dauer  $\geq 150$  ( $\geq 130$ ) msec** und  $\text{EF} \leq 35\%$ : Implantation eines **CRT-Systems**
- **Ventrikuläre Arrhythmien mit hämodynamischer Instabilität:** Implantation eines **ICD zur Sekundärprävention**
- **$\text{EF} \leq 35\%$  und ischämische Herzerkrankung oder dilatative CMP:** Implantation eines **ICD zur Primärprävention**
- **Aortenklappenstenose:** bei signifikanter Stenose TAVI
- **Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz:** bei  $\text{EF} \leq 30\%$  und hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz interventionelle Therapie

**Ist eine Aufteilung der Patientenpopulation in „Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion von 40 bis < 45 % (Patienten mit HFmrEF)“ und „Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion von < 40 % (Patienten mit HFrEF)“ angezeigt?**

Der Begriff „**Heart Failure with mid-range Ejection Fraction**“ (**HFmrEF**) wurde von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in die 2016 aktualisierten Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure neu aufgenommen. Er ist definiert als eine Herzinsuffizienz mit einer **linksventrikulären Ejektionsfraktion zwischen 40 % und 49 %**. Von dieser Definition abweichend eine Patientenpopulation mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 40 % bis < 45 % abzugrenzen ergibt klinisch keinen Sinn, zumal die meist echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion eine deutliche Intra- und Interobserver-Variabilität aufweist und sich die Ejektionsfraktion außerdem unter der Herzinsuffizienztherapie ändern kann.

Die Therapie der Herzinsuffizienz richtet sich nicht nach der Ejektionsfraktion, sondern nach der Symptomatik (NYHA-Stadium) und den klinischen Befunden. Neben der systolischen linksventrikulären Funktion, gemessen als Ejektionsfraktion, sind für das klinische Syndrom Herzinsuffizienz weitere Parameter wie diastolische linksventrikuläre Funktion, Dyssynchronie, Herzklappenfehler, Arrhythmien und die Ätiologie der kardialen Grunderkrankung sowie Begleiterkrankungen verantwortlich.

Die Herzinsuffizienz-Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology von 2013 und 2017 nehmen keine Einteilung in „Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF)“

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 21.04.2020

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz.

vor.

**Literatur (1-4)**

1. Branca L, Sbolli M, Metra M, Fudim M: Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. ESC Heart Fail 2020; 7: 381-399.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al.: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255-323.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al.: 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation 2017; 136: e137-e161.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020\_B-066

**Für die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**

*Erstellt unter Beteiligung der DGK und mit Zustimmung der DGIM.*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz.

**Vorbemerkung:** die Formulierung ist unpräzise:

1. ...nach einem Ereignis: dies impliziert, dass ein Ereignis stattgefunden hat, nun aber wieder Stabilität eingetreten ist.
2. ...einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz: welche Art der Verschlechterung ist hier gemeint? Die technisch gemessene (z.B. Abnahme der EF) oder die klinische Verschlechterung? Die Formulierung muss also in beiden Aspekten präzisiert werden.

**Frage 1:** Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45 % nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz?

**Antwort:** Es existiert kein „Behandlungsstandard“, vielmehr wird in dem individuellen Fall auf der Basis *klinischer* Symptomatik entschieden, ob der Patientin/dem Patienten über die Behandlung der Grunderkrankungen hinaus weitere herzinsuffizienzspezifische medikamentöse Therapiemaßnahmen angeboten werden, als ob ihre/seine EF <40% betragen würde.

**Begründung:** Eine EF <45% erfüllt bei Symptomen / klinischen Zeichen die Bedingungen der kürzlich eingeführten Kategorie „Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF)“ mit EF >40% bis 49%.(1) Für diese hinsichtlich ihrer Prävalenz abnehmende Patientengruppe mit HFmrEF (von 15% auf 13%, (1, 2)) existiert keine hinreichende Evidenz hinsichtlich wirksamer Therapiemaßnahmen. Daher wurden in der NVL ‚Chronische Herzinsuffizienz‘ keine konsentierten Empfehlungen für Patienten mit HFmrEF verabschiedet. Als alleiniger Hinweis findet sich im Hintergrundtext die folgende Formulierung: „Aus Sicht der Leitlinienautoren ist für diese Patienten, insbesondere wenn sie symptomatisch sind, eher[sic!] die Therapie wie bei einer HFReF geeignet.“(1)

**Für die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**

*Erstellt unter Beteiligung der DGK und mit Zustimmung der DGIM.*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz.

Vom Charakter ist dies also einem individuellen Behandlungsversuch, nicht jedoch einer klaren Behandlungsempfehlung gleichzusetzen. Zudem verweist die NVL ‚Chronische Herzinsuffizienz‘ (2019) auf die „mögliche durch das [bildgebende] Messverfahren bedingte Über- oder Unterschätzung der LVEF, patienten- und untersucherabhängige inter- und intraindividuelle sowie zeitliche intraindividuelle Varianzen“. (1) Dieser Verweis findet sich im Übrigen in den Tragenden Gründen zum DMP ‚Herzinsuffizienz‘ unter Nummer 1.2 ‚Diagnostische Kriterien zur Abgrenzung der Zielgruppe zum DMP‘: „Der Einschluss einer LVEF  $\leq$  40% gegenüber der Vorgängerversion als Modul erfolgte wegen der bekannten Problematik der Rundung von Werten bei gegebener Messunschärfe.“ (3)

**Frage 2:** Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

**Antwort:** Es wird regelhaft die *klinische* Symptomatik, d.h. das NYHA-Stadium berücksichtigt. Die Therapieoptionen für Patienten mit HFmrEF bestehen in erster Linie in der Therapie der Grunderkrankung. Unter Berücksichtigung individueller Risiken (z.B. bestehende Ko- und Multimorbidität) können den betroffenen Patient\*innen darüber hinaus im Sinne eines individuellen Therapieversuchs (bei fehlender Evidenz) dieselben Therapieoptionen angeboten werden, wie bei Vorliegen einer EF < 40%.

**Begründung:** vgl. Begründung unter Frage 1.

**Frage 3:** Ist eine Aufteilung der Patientenpopulation in „Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion von 40 bis < 45 % (Patienten mit HFmrEF)“ und „Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion von < 40 % (Patienten mit HFrEF)“ angezeigt?

**Antwort:** Die Unterteilung in Patienten mit HFmrEF und HFrEF unter Beibehaltung des cut-offs von >40% vs. <40% ist angezeigt.

**Für die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**

*Erstellt unter Beteiligung der DGK und mit Zustimmung der DGIM.*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz.

**Begründung:** Wie in der Begründung zu Frage 1 dargestellt, existiert keine hinreichende Evidenz für wirksame Therapien bei Patienten mit HFmrEF (Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) ‚Chronische Herzinsuffizienz‘, 2019). Viele der randomisierten kontrollierten Studien mit Patienten mit HFrEF wendeten Einschlusskriterien mit cut-offs von EF < 35% an. Die auf deren Ergebnissen beruhenden Empfehlungen der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurden daher bereits für einen cut-off von <40% adaptiert, um Messungenauigkeiten der bildgebenden Verfahren zu berücksichtigen. Eine Gleichbehandlung von Patienten mit HFmrEF und Patienten mit HFrEF würde daher einer unzulässigen Indikationsausweitung gleichkommen, da der Nutzenbeleg nur für Patienten mit HFrEF erbracht wurde, für Patienten mit HFmrEF jedoch (noch) aussteht, wohingegen für beide Gruppen aber derselbe potentielle Schaden (z.B. unerwünschte Arzneimittelwirkungen) angenommen werden muss. Würde man die Patientenpopulation nicht in die genannten Gruppen aufteilen, würde man Patienten mit HFmrEF in gleicher Weise behandeln wie Patienten mit HFrEF und damit bei unbekanntem Nutzen einem potentiellen Schaden aussetzen, würde man den ersten ethischen Behandlungsgrundsatz *nil nocere* verletzen.

**Ergänzung DGK:** Anders zu werten sind allerdings Patienten, bei denen sich unter einer leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion von < 40% auf > 40% verbessert hat. Hier existieren belastbare Hinweise, dass eine Reduktion bzw. ein Pausieren der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nachteilig ist und insofern eine Fortführung der evidenzbasierten HFrEF-Therapie geboten ist.

## Zitierte Literatur

## References

1. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Langfassung. 3. Auflage, 2019. Version 1. AWMF-Register-Nr.: nvl-006.2019 [last access: 26.03.2020]. Available from: [www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de](http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de).
2. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, 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.
3. Bundesausschuss G. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 11. Änderung der DMP-Anforderungen - Richtlinie: Änderung der Anlagen 2 und 5, Ergänzung der Anlage 13 (DMP Herzinsuffizienz) und Anlage 14 (Herzinsuffizienz Dokumentation) vom 19. April 2018 [last access: 26.03.2020]. Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3299/>.