

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vericiguat (VERQUVO®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.09.2021

RESTRICTED

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die Studie VICTORIA.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARR	Absolute Reduktion der Ereignisrate
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cGMP	zyklisches Guanosin Monophosphat (cyclic Guanosine Monophosphate)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EQ-5D	EuroQol 5-dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10 GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision, German Modification)
IRR	Incidence rate ratio
i.v.	Intravenös
KCCQ	Kansas City Kardiomyopathie-Fragebogen
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
NYHA	New-York-Heart-Association
OSS	Overall Summary Score
PDE	Phosphodiesterase
PLS	Physical Limitation Score
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
QLS	Quality of Life Score
RR	Relatives Risiko
SBD	Systolischer Blutdruck

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGB	Sozialgesetzbuch
sGC	Lösliche Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase)
SLS	Social Limitation Score
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51368 Leverkusen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer AG
Anschrift:	51368 Leverkusen Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vericiguat
Handelsname:	Verquvo®
ATC-Code:	C01DX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41550
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 16771828 PZN 16771863 PZN 16771892 PZN 16771917 PZN 16771923 PZN 16771946 PZN 16771975 PZN 16771981 PZN 16771998 PZN 16772006
ICD-10-GM-Code	I11.0, I13.0, I13.2, I50.00, I50.01, I50.03!, I50.04!, I50.05!, I50.12, I50.13, I50.14, I50.19, I50.9
Alpha-ID	I15932

Vericiguat (VERQUVO®) ist ein oraler, einmal täglich einzunehmender, direkter Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC), der als erste Substanz seiner Klasse in der Therapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis untersucht wurde. Vericiguat wirkt dabei über einen in der Herzinsuffizienztherapie neuartigen Wirkmechanismus regulierend auf den Stickstoffmonoxid (NO)-sGC-zyklisches Guanosin Monophosphat (cGMP)-Signalweg, einen der zentralen Signalwege im Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Beeinträchtigung des NO-sGC-cGMP-Signalwegs kann schwerwiegende kardiovaskuläre, aber auch kardiopulmonale und kardiorenale Erkrankungen auslösen. Mögliche langfristige Folgen eines dysfunktionalen NO-sGC-cGMP-Signalwegs und einer defizitären sGC-Aktivität und cGMP-Bildung sind eine Erweiterung der Herzkammern, Umbauvorgänge des Herzmuskels wie Hypertrophie oder Fibrosierung und in der Folge die Ausbildung bzw. Progression einer Herzinsuffizienz.

Die Stimulation der verminderten sGC-Aktivität und die damit verbundene Steigerung der cGMP-Bildung ist ein bisher nicht adressierter therapeutischer Ansatz in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Vericiguat ist der erste sGC-Stimulator seiner Klasse in diesem Anwendungsgebiet, der direkt mit dem intrazellulären Rezeptor für endogenes NO, der sGC, interagiert und so die Produktion des sekundären Botenstoffs cGMP anregt. Dadurch verbessert Vericiguat die myokardiale und vaskuläre Funktion und stellt die Funktionsfähigkeit des molekularen NO-sGC-cGMP-Signalwegs aktiv wieder her, wodurch der Progression der Herzinsuffizienz entgegengewirkt wird.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vericiguat wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine intravenöse (i.v.)-Therapie erforderte, stabilisiert wurden (siehe Abschnitt 5.1).	16.07.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. i.v.: Intravenös		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Entfällt

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vericiguat 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	Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankungen (KHK), Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. i.v.: Intravenös; KHK: koronare Herzerkrankung</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs vom 28. Mai 2020 zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz die in Tabelle 1-6 genannte ZVT vergeben (Vorgangsnummer: 2020-B-066).

Gemäß Zulassung ist Vericiguat indiziert bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Die Zielpopulation von Vericiguat gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet unterscheidet sich demnach geringfügig von der Zielpopulation, für die der G-BA im Beratungsgespräch am

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

28. Mai 2020 die ZVT festgelegt hat. BAYER geht davon aus, dass die vom G-BA benannte ZVT auch im zugelassenen Anwendungsgebiet von Vericiguat die ZVT ist.

BAYER folgt demnach der vom G-BA festgelegten ZVT und stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Vericiguat gegenüber einer *„optimierten Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“* dar.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Nutzenbewertung liegt Evidenz aus der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie VICTORIA vor. Die Behandlung mit Vericiguat bzw. Placebo erfolgte dabei jeweils vor dem Hintergrund einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie. Die Studie schloss insgesamt 5.050 erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz ein, die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen.

Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets (vgl. Tabelle 1-4) erfolgt die Darstellung der Ergebnisse sowie die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Nutzendossier anhand der Teilpopulation der VICTORIA-Studie, die eine reduzierte Ejektionsfraktion von <40% aufweist.

Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse der VICTORIA-Studie sowie den resultierenden Zusatznutzen zusammen.

Dabei zeigt sich in allen Endpunkten der Nutzendimension **Mortalität** ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Vericiguat, welcher nicht statistisch signifikant ist.

In der Nutzendimension **Morbidität** zeigen sich klinisch relevante Vorteile für eine Behandlung mit Vericiguat in den Endpunkten

- *Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (Hazard ratio [HR]: [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,008)*
- *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,029)*
- *Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,010)*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; p=0,022)
- *Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)* (HR [95%-KI]: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,001)
- *Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen* (Incidence rate ratio [IRR]: [95%-KI]: 0,86 [0,75; 0,99]; p=0,031)
- *Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung* (HR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p=0,005)

Klinisch relevante Vorteile für eine Behandlung mit Vericiguat zeigen sich auch in der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** anhand des Kansas City Kardiomyopathie-Fragebogens (*KCCQ*) – Overall Summary Score (*OSS*) bezüglich der Verbesserung (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,15] bzw. Verschlechterung RR [95%-KI]: 0,83 [0,73; 0,94] des Scores um mindestens 5 Punkte im Vergleich zu Baseline.

Für die Nutzendimension **unerwünschte Ereignisse** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtraten der UE zwischen den Behandlungen. Dies gilt für die Gesamtraten jeglicher UE, der milden, moderaten und schweren UE, ebenso wie für die Gesamtraten der SUE und der UE, die zum Tod oder zum Therapieabbruch führen. *Milde symptomatische Hypotonien* (RR [95%KI]: 1,55 [1,14; 2,11]; p=0,005), *schwere hepatische UE von speziellem Interesse* (RR [95%KI]: 2,36 [1,00; 5,57]; p=0,049) und der Preferred Term (PT) *gastroösophageale Refluxerkrankung* (RR [95%-KI]: 4,15 [2,11; 8,14]; p<0,001) traten unter einer Behandlung mit Vericiguat häufiger auf, sind aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen sowie der klinischen Handhabbarkeit jedoch nicht bewertungsrelevant. Die System Organ Class (SOC) *Herzerkrankungen* bei Behandlung mit Vericiguat trat hingegen seltener auf (RR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p<0,001).

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die Studie VICTORIA

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
Mortalität				
Gesamtmortalität	443/2.158 (20,5)	464/2.158 (21,5)	HR: 0,94 [0,83; 1,07]; p=0,363	Zusatznutzen nicht belegt
Kardiovaskulär- bedingter Tod	358/2.158 (16,6)	384/2.158 (17,8)	HR: 0,92 [0,80; 1,06]; p=0,256	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
Morbidität				
<i>Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</i>				
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär- bedingter Tod und Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung	773/2.158 (35,8) 34,0	851/2.158 (39,4) 39,3	HR: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,008 ARR: 5,3	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung	602/2.158 (27,9) 26,5	659/2.158 (30,5) 30,4	HR: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,029 ARR: 3,9	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<i>Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</i>				
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung	825/2.158 (38,2) 36,3	902/2.158 (41,8) 41,6	HR: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,010 ARR: 5,3	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<i>Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite</i>				
Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz- bedingte Visite	634/2.158 (29,4) 28,3	697/2.158 (32,3) 32,7	HR: 0,88 [0,79; 0,98]; p=0,022 ARR: 4,4	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Dringende Herzinsuffizienz- bedingte Visite	100/2.158 (4,6)	106/2.158 (4,9)	HR: 0,94 [0,71; 1,23]; p=0,655	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen</i>				
Herzinsuffizienz- bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)	1.049 ^c	1.203 ^c	HR: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,001	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anzahl an Herzinsuffizienz- bedingten Hospitalisierungen	1.049 ^c	1.203 ^c	IRR: 0,86 [0,75; 0,99]; p=0,031	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
<i>Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung</i>				
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	413/2.158 (19,1)	430/2.158 (19,9)	HR: 0,95 [0,83; 1,08]; p=0,414	Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	39/2.158 (1,8)	37/2.158 (1,7)	HR: 1,04 [0,66; 1,63]; p=0,863	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	32/2.158 (1,5)	31/2.158 (1,4)	HR: 1,02 [0,62; 1,68]; p=0,930	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung</i>				
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	823/2.158 (38,1) 39,5	899/2.158 (41,7) 46,2	HR: 0,87 [0,79; 0,96]; p=0,005 ARR: 6,7	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<i>EQ-5D VAS^d</i>				
Klinisch bedeutsame Verschlechterung der EQ-5D VAS um mind. 15 Punkte (ergänzende Analyse)	216/1.753 (12,3)	259/1.739 (14,9)	RR: 0,82 [0,70; 0,98]; p=0,024	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d				
Klinisch bedeutsame Verbesserung des KCCQ – OSS um mind. 5 Punkte	953/1.655 (57,6)	865/1.628 (53,1)	RR: 1,08 [1,02; 1,15]; p=0,010	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – OSS um mind. 5 Punkte	341/1.655 (20,6)	404/1.628 (24,8)	RR: 0,83 [0,73; 0,94]; p=0,004	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Ergänzende Darstellung: Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – PLS um mind. 5 Punkte	431/1.726 (25,0)	486/1.718 (28,3)	RR: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,028	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
Ergänzende Darstellung: Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – <i>QLS</i> um mind. 5 Punkte	457/1.760 (26,0)	509/1.751 (29,1)	RR: 0,89 [0,80; 1,00]; p=0,041	-
Ergänzende Darstellung: Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – <i>QLS</i> um mind. 15 Punkte (ergänzende Analyse)	266/1.760 (15,1)	312/1.751 (17,8)	RR: 0,85 [0,73; 0,99]; p=0,032	-
Ergänzende Darstellung: Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – <i>SLS</i> um mind. 15 Punkte (ergänzende Analyse)	232/1.669 (13,9)	317/1.642 (19,3)	RR: 0,72 [0,62; 0,84]; p<0,001	-
UE				
<i>Gesamtraten jeglicher UE</i>				
Jegliche UE	1.726/2.152 (80,2)	1.741/2.151 (80,9)	RR: 0,99 [0,96; 1,02]; p=0,543	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	702/2.152 (32,6)	743/2.151 (34,5)	RR: 0,94 [0,87; 1,03]; p=0,182	
Milde UE	1.441/2.152 (67,0)	1.459/2.151 (67,8)	RR: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,544	
Moderate UE	941/2.152 (43,7)	954/2.151 (44,4)	RR: 0,99 [0,92; 1,05]; p=0,680	
Schwere UE	701/2.152 (32,6)	728/2.151 (33,8)	RR: 0,96 [0,88; 1,05]; p=0,376	
UE, die zum Tod führen	71/2.152 (3,3)	70/2.151 (3,3)	RR: 1,01 [0,73; 1,40]; p=0,934	
UE, die zum Therapieabbruch führen	139/2.152 (6,5)	134/2.151 (6,2)	RR: 1,04 [0,82; 1,30]; p=0,758	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
<p>a: Die Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko wird dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt.</p> <p>b: Die absolute Reduktion der Ereignisrate wird dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt.</p> <p>c: Gesamtzahl an Ereignissen.</p> <p>d: Dargestellt werden die Operationalisierungen der EQ-5D VAS und des KCCQ, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab.</p> <p>ARR: Absolute Reduktion der Ereignisrate; EQ-5D: EuroQol 5-dimension; HR: Hazard Ratio; IRR: Incidence rate ratio; KCCQ: Kansas City Kardiomyopathie-Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; OSS: Overall Summary Score; PLS: Physical Limitation Score; PT: Preferred Term; QLS: Quality of Life Score; RR: Relatives Risiko; SLS: Social Limitation Score; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vericiguat 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	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>i.v.: Intravenös</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit der VICTORIA-Studie liegt eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT vor. Die VICTORIA-Studie erfüllt dabei alle Anforderungen auf Basis der gewonnenen Daten, um Aussagen zum Zusatznutzen mit der **Aussagesicherheit eines Belegs** ableiten zu können.

Insgesamt ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen im Rahmen der untersuchten Subgruppen. Daher sind die für die gesamte Zielpopulation beobachteten Ergebnisse auch für alle Subgruppen gültig.

Mortalität

Für die beiden Endpunkte *Gesamtmortalität* und *kardiovaskulär-bedingter Tod* ergab sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Vericiguat, welcher nicht statistisch signifikant ist. Daher wird für die **Nutzendimension Mortalität kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Die chronische Herzinsuffizienz geht mit einer hohen Morbidität für den Patienten einher. So muss jeder zweite Patient aufgrund der Erkrankung mindestens einmal pro Jahr stationär versorgt werden. Die Anzahl der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen nimmt typischerweise im Verlauf der Erkrankung zu und ist Ausdruck der Progredienz der Erkrankung und eines zunehmenden Mortalitätsrisikos.

Durch die Behandlung mit Vericiguat wurde das Risiko für das Auftreten eines *kardiovaskulär-bedingten Todes und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung* statistisch signifikant reduziert (primärer Endpunkt). Der therapierelevante Nutzen von Vericiguat wurde zudem in sechs weiteren Endpunkten der Nutzendimension Morbidität aufgezeigt (Tabelle 1-7).

Die gezeigten Vorteile sind vor dem Hintergrund des hohen Risikos der Patienten trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie weitere Dekompensationen zu erleiden, als klinisch äußerst relevant einzustufen. Dies stellt eine **bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung** des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar.

Somit ergibt sich für die **Nutzendimension Morbidität ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für Patienten mit Herzinsuffizienz von enormer Relevanz, da die Erkrankung mit einer hohen Symptomlast und den damit verbundenen Einschränkungen im Alltag einhergeht.

Durch die Behandlung mit Vericiguat wurde ein klinisch relevanter Vorteil sowohl für die *Verbesserung* als auch für die *Verschlechterung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erreicht. Die statistisch signifikanten Ergebnisse der ergänzend dargestellten Einzelskalen des KCCQ – OSS (Tabelle 1-7) stützen den im Rahmen der aggregierten Skala beobachteten Vorteil. Vor dem Hintergrund einer bereits optimierten Standardtherapie bedeutet dies, dass die zusätzliche Gabe von Vericiguat die Lebensqualität der betroffenen Patienten bei gleichzeitig gesteigerter Effektivität der Behandlung verbessert. Dies stellt eine **bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung** des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar.

Somit ergibt sich für die **Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Unerwünschte Ereignisse

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich bezogen auf die Gesamtraten der UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Vericiguat und dem Vergleichsarm. Dies gilt für die Gesamtraten jeglicher UE, der milden, moderaten und schweren UE, ebenso wie für die Gesamtraten der SUE und der UE, die zum Tod oder zum Therapieabbruch führen.

Das Auftreten von *milden symptomatischen Hypotonien* sowie von *schweren hepatischen UE von speziellem Interesse* wurde unter einer Therapie mit Vericiguat häufiger beobachtet. Beiden Endpunkten liegen dabei geringe Fallzahlen zugrunde. Das Auftreten der *milden symptomatischen Hypotonie* war zudem überwiegend auf die Titrationsphase zu Studienbeginn begrenzt.

Für den PT *gastroösophageale Refluxerkrankung* ergibt sich ein Ergebnis zuungunsten für die Therapie mit Vericiguat. Dabei handelt es sich jedoch um sehr gut behandelbare Ereignisse.

Demgegenüber zeigt sich für die SOC *Herzkrankungen* ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat.

In der Gesamtschau stellt Vericiguat eine sichere und gut verträgliche Add-On-Therapie zur optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz dar. Es wird daher für die **Nutzendimension UE kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen in der Gesamtschau

Die VICTORIA-Studie ist die erste klinische Studie, die sich ausschließlich auf eine Patientenpopulation mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis konzentrierte. Das Patientenkollektiv repräsentiert damit Hochrisikopatienten mit stark erhöhtem Risiko für weitere Dekompensationen und erneute Hospitalisierungen, die einen besonders hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf aufweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Behandlung mit Vericiguat zeigen sich ausschließlich klinisch relevante Vorteile bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit. Somit steht dieser spezifischen Patientenpopulation erstmalig ein neuer, prognoseverbessernder Wirkansatz zusätzlich zur optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz zur Verfügung. Die kürzlich veröffentlichte ESC Leitlinie berücksichtigt bereits den Wirkstoff Vericiguat und spricht erstmalig eine spezifische Empfehlung für Patienten aus, die trotz leitliniengerechter Therapie eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz erleiden. Vericiguat stellt damit die einzig empfohlene Therapie dar, die explizit für diese Hochrisikopopulation aufgeführt ist.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich eine **bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT**. Somit ergibt sich für die Behandlung mit Vericiguat im Vergleich zur ZVT insgesamt ein **Beleg für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens gering ist**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Vericiguat umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit symptomatischer (New-York-Heart-Association [NYHA]-Klassen II bis IV), chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.

Die Herzinsuffizienz wird verursacht durch eine strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalie, was zu einem verringerten Herzzeitvolumen und/oder einer verringerten Herzleistung führt. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, den Organismus mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen, um einen stabilen Stoffwechsel unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen zu gewährleisten. Sie ist mit einer substantiellen Einschränkung der Lebensqualität sowie einer hohen Sterblichkeit verbunden und bedarf einer aufwendigen und kostenintensiven medizinischen Versorgung.

Der chronisch progrediente Verlauf ist bei vielen Patienten durch episodisch auftretende, plötzliche Verschlechterungen der Herzleistung (akute Dekompensation) charakterisiert. Die Fähigkeit des Herzens, sich nach einem Dekompensationsereignis zu erholen, nimmt mit jeder Episode weiter ab, wodurch das Risiko einer erneuten Hospitalisierung und das Risiko zu versterben weiter ansteigen. Letztendlich führt die immer weiter fortschreitende Verschlechterung der Herzfunktion häufig zum Tod der Patienten.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich explizit auf Patienten nach einem kürzlich erlittenen Dekompensationsereignis und somit auf Patienten mit besonders hohem Risiko für ein Folgeereignis sowie einem rasch fortschreitenden und schweren Verlauf der Erkrankung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Mit einer 5-Jahres-Mortalitätsrate von 50-75% ist die chronische Herzinsuffizienz eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und stellt zudem den häufigsten Grund für einen Krankenhausaufenthalt dar. Das höchste Mortalitätsrisiko ist dabei mit dem Zeitraum unmittelbar nach der Entlassung aus dem Krankenhaus verbunden. Darüber hinaus verkürzt sich die erwartete Überlebenszeit nach dem Krankenhausaufenthalt mit jeder weiteren Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung.

Es ist wichtig zu betonen, dass diese hohe Sterblichkeit und Morbidität auch trotz des Einsatzes modernster Therapieansätze immer noch den typischen Verlauf der Erkrankung abbilden. Gerade für Hochrisikopatienten, wie sie von der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst werden, die nach einem Dekompensationsereignis ein hohes Risiko für ein Folgeereignis und einen rasch fortschreitenden schweren Verlauf aufweisen, ist der Bedarf nach neuen, gut verträglichen Therapien deshalb sehr hoch.

Mit Vericiguat steht dieser spezifischen Patientenpopulation erstmalig ein neuer Wirkansatz zusätzlich zur optimierten Standardtherapie zur Verfügung. Die Vorteile einer Behandlung mit Vericiguat zeigen sich insbesondere in einem verringerten Risiko für das Auftreten von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen sowie in einer reduzierten Symptomlast mit klinisch relevanter Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit. Da die Patienten im Anwendungsgebiet von Vericiguat trotz leitliniengerechter Therapie häufig weitere Dekompensationen erleiden, decken die gezeigten Vorteile somit den therapeutischen Bedarf derjenigen Herzinsuffizienz-Patienten, die ein hohes Risiko für eine weitere Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes aufweisen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vericiguat 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	74.547 – 527.618
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. i.v.: Intravenös		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vericiguat 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	gesamte Zielpopulation	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	74.547 – 527.618
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. i.v.: Intravenös				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vericiguat 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	1.538,44 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. i.v.: Intravenös		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Vericiguat 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	Optimierte Standardtherapie ^b	Gesamte Zielpopulation	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: gemäß der in Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen.</p> <p>i.v.: Intravenös</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Vericiguat wird zusammen mit anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet.

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

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

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

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

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

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

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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