

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vericiguat (VERQUVO®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: NO-sGC-cGMP-Signalweg bei Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz	8
Abbildung 2: Die zentrale Rolle der sGC in der Entstehung und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	9
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Vericiguat	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cGMP	zyklisches Guanosin Monophosphat (cyclic Guanosine Monophosphate)
GMP	Guanosin Monophosphat
GTP	Guanosin Triphosphat
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
i.v.	Intravenös
MoA	Mode of Action
MoD	Mode of Disease
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
PDE5	Phosphodiesterase-5
PKG	Protein Kinase G
PZN	Pharmazentralnummer
sGC	Lösliche Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase)
UE	Unerwünschtes Ereignis

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vericiguat
Handelsname:	Verquvo®
ATC-Code:	C01DX22

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN) ^a	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16771828	EU/1/21/1561/001	2,5 mg	14 Filmtabletten
16771863	EU/1/21/1561/002	2,5 mg	28 Filmtabletten
16771892	EU/1/21/1561/012	5 mg	14 Filmtabletten
16771917	EU/1/21/1561/013	5 mg	28 Filmtabletten
16771923	EU/1/21/1561/014	5 mg	98 Filmtabletten
16771946	EU/1/21/1561/023	10 mg	14 Filmtabletten
16771975	EU/1/21/1561/025	10 mg	98 Filmtabletten
16771981	EU/1/21/1561/009	2,5 mg	10 Filmtabletten (Klinikpackung)
16771998	EU/1/21/1561/015	5 mg	10 Filmtabletten (Klinikpackung)
16772006	EU/1/21/1561/026	10 mg	10 Filmtabletten (Klinikpackung)
a: Aufgeführt sind die in Deutschland verfügbaren Packungsgrößen			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

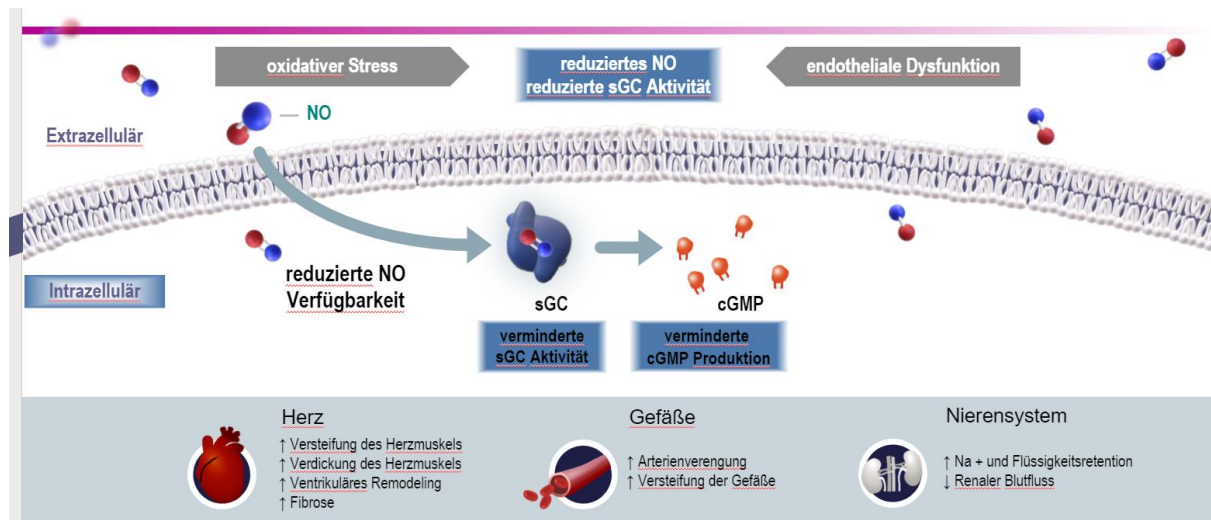
Vericiguat (VERQUVO[®]) ist ein oraler, einmal täglich einzunehmender, direkter Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC), der als erste Substanz seiner Klasse in der Therapie der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz nach einer Dekompensation untersucht wurde (Armstrong et al., 2018). Vericiguat wirkt über einen in der Herzinsuffizienztherapie neuartigen Wirkmechanismus regulierend auf einen der zentralen Signalwege im Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz (Gheorghiade et al., 2013).

Die chronische Herzinsuffizienz verursacht eine enorm hohe Krankheitslast in der deutschen Bevölkerung (Holstiege et al., 2018) und stellt trotz moderner Therapieansätze eine der häufigsten Todesursachen sowie den häufigsten Grund für einen Krankenhausaufenthalt dar (Pieske et al., 2014; DeStatis, 2020a; DeStatis, 2020b). Das Risiko zu versterben oder stationär behandelt werden zu müssen ist bei Patienten mit einer symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz nach einem Dekompensationsereignis besonders hoch (Butler et al., 2019). Folglich besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an zusätzlichen Behandlungsstrategien, die das Risiko von Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz nach einer Dekompensation reduzieren können (Gheorghiade et al., 2013; Ponikowski et al., 2016).

Die Herzinsuffizienz zeichnet sich durch eine kardiale Funktionsstörung aus, aufgrund derer der Herzmuskel nicht mehr in der Lage ist, den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen. Klinisch äußert sich die Herzinsuffizienz als Syndrom diverser typischer Symptome wie Dyspnoe, Leistungsabfall, Müdigkeit und Ödeme. Die chronische Herzinsuffizienz ist das Resultat verschiedener Erkrankungen, wobei in den allermeisten Fällen das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, einer arteriellen Hypertonie oder eine Kombination beider Erkrankungen die Ursache ist. Die daraus resultierende Unterversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff bzw. die Überlastung des Herzens durch die Notwendigkeit, Blut gegen einen erhöhten Widerstand in den Kreislauf zu pumpen, kann in der Folge zu Umbauvorgängen im Herzmuskel führen. Diese umfassen vor allem eine Hypertrophie oder Fibrosierung des Herzmuskels oder die Erweiterung der Herzkammern. Langfristig führen diese Umbauvorgänge zu einer starken Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels (Stasch & Evgenov, 2013; Bundesärztekammer et al., 2020).

Ein zentrales Element im Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz und somit ein idealer Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien stellt der Stickstoffmonoxid (NO)-sGC-zyklisches Guanosin Monophosphat (cyclic Guanosine Monophosphate; cGMP)-Signalweg dar, der eine wichtige Rolle bei der Regulation der Funktion des Herzmuskels spielt (Gheorghiade et al., 2013; Greene et al., 2013). In Endothelzellen unterschiedlicher Gewebe, wie z. B. kardialen Gefäßen, kommt es als Antwort auf physikalische oder hormonelle Stimuli zur Bildung von NO aus L-Arginin durch die endotheliale NO-Synthase (Gheorghiade et al., 2013; Sandner, 2018). Als gasförmiges Molekül kann das so gebildete NO leicht in benachbarte Zellen, wie z. B. die glatten Muskelzellen des Myokards, diffundieren. Der endogene Rezeptor des NO in den glatten Muskelzellen ist die sGC, welche nach Bindung des Liganden NO die Bildung von cGMP aus Guanosintriphosphat katalysiert (Stasch & Evgenov, 2013; Sandner, 2018). cGMP wiederum reguliert eine Vielzahl wichtiger Prozesse in unterschiedlichen Gewebe- und Zelltypen, vor allem im kardiovaskulären System (Stasch & Evgenov, 2013; Armstrong et al., 2018). Als nachgelagerte Ziele der cGMP-Regulation wurden dabei unter anderem Proteinkinasen G, Phosphodiesterasen und cGMP-abhängige Ionenkanäle beschrieben, die ihrerseits zahlreiche wichtige Funktionen für eine normale Funktion des Herzmuskels und der Gefäße haben. Diese umfassen häufig antiproliferative, antifibrotische und antiinflammatorische Effekte (Stasch & Evgenov, 2013; Armstrong et al., 2018; Sandner, 2018).

Nach heutigem Stand ist es unstrittig, dass eine Beeinträchtigung des NO-sGC-cGMP-Signalwegs schwerwiegende kardiovaskuläre, aber auch kardiopulmonale und kardiorenale Erkrankungen auslösen kann (Umar & van der Laarse, 2010; Stasch et al., 2011; Leineweber et al., 2017). Mögliche langfristige Folgen eines dysfunktionalen NO-sGC-cGMP-Signalwegs sind dabei eine Erweiterung der Herzkammern sowie Umbauvorgänge des Herzmuskels wie Hypertrophie oder Fibrosierung. Ursächlich für eine Beeinträchtigung des NO-sGC-cGMP-Signalwegs sind häufig eine endotheliale Dysfunktion bzw. oxidativer Stress und die daraus folgende reduzierte Bioverfügbarkeit von NO sowie Veränderungen im Redox-Zustand der sGC, welche das Enzym weniger sensitiv gegenüber NO machen (Abbildung 1) (Gheorghiade et al., 2013; Sandner, 2018).

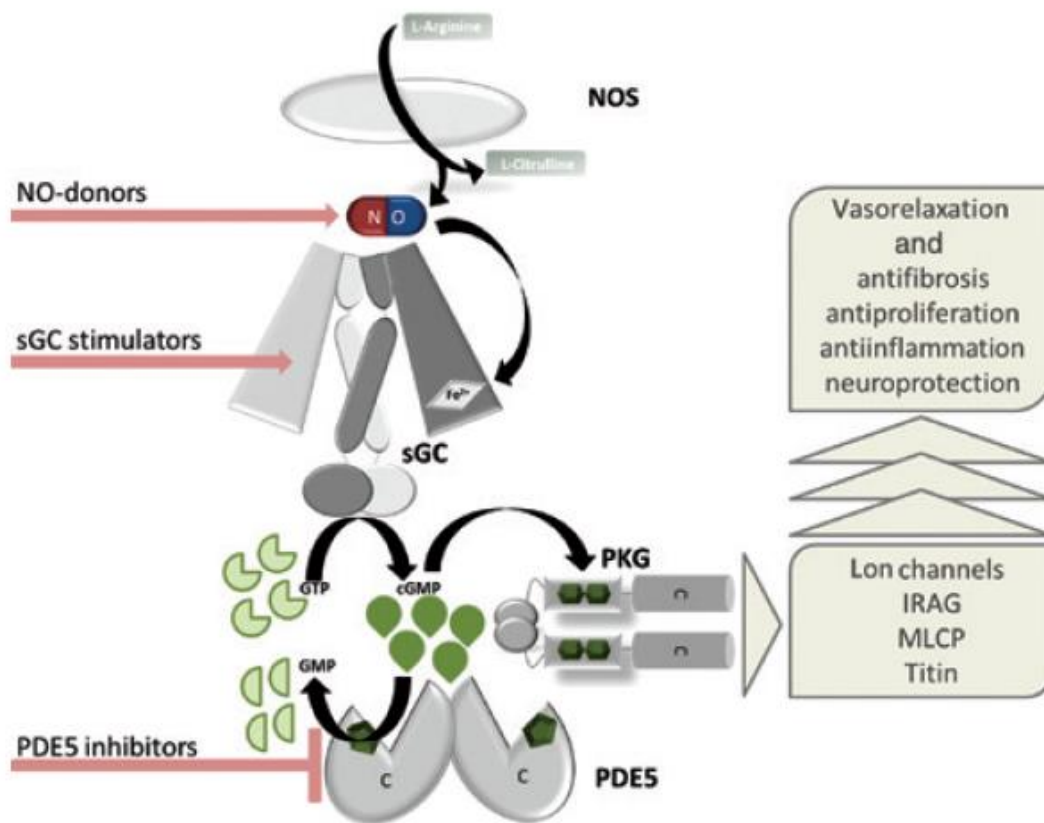


cGMP: zyklisches Guanosin Monophosphat; NO: Stickstoffmonoxid; sGC: lösliche Guanylatcyclase

Abbildung 1: NO-sGC-cGMP-Signalweg bei Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz

Die sGC existiert in zwei Redox-Zuständen, bei welchen das zentrale Eisenatom einer Häm-Gruppe der sGC entweder reduziert (als Fe^{2+}) und damit NO-sensitiv oder oxidiert (als Fe^{3+}) und damit NO-insensitiv vorliegt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz verschiebt sich das Gleichgewicht der Redox-Zustände im Verlauf der Erkrankung häufig in Richtung des oxidierten und damit NO-insensitiven Zustands. Zusätzlich kann oxidativer Stress auch zur Bildung Häm-freier sGC und damit inaktiver sGC führen (Gheorghiade et al., 2013). Im Mittelpunkt der defizitären cGMP-Bildung und der daraus folgenden myokardialen und vaskulären Dysfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz steht demnach in der Regel eine Störung der sGC-Aktivität.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Funktionalität der sGC in Abhängigkeit der beiden Redoxzustände sowie über pharmakologische Ansatzpunkte beteiligter Proteine.



Quelle: (Sandner, 2018)

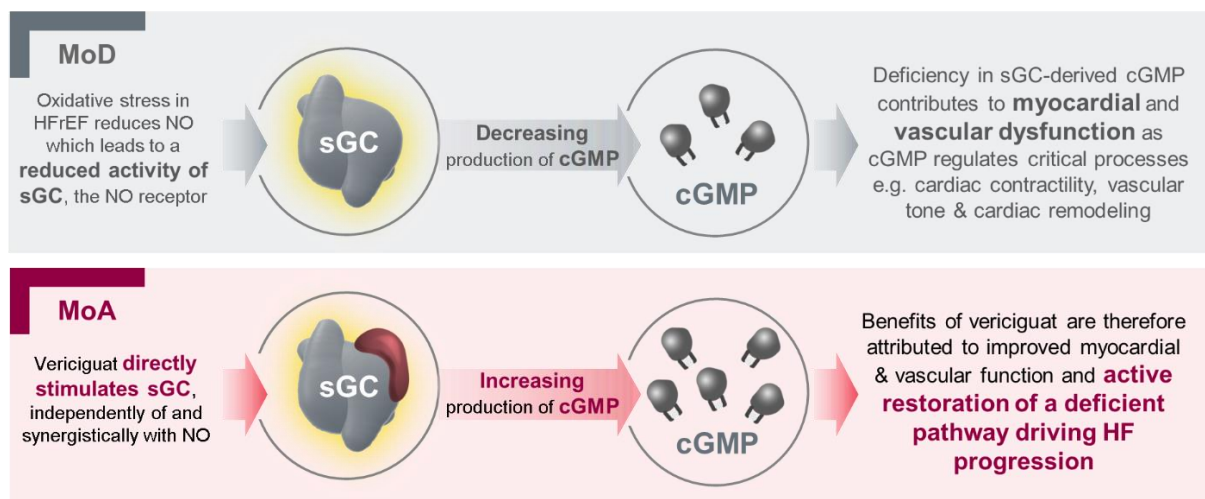
cGMP: zyklisches Guanosin Monophosphat; GMP: Guanosin Monophosphat; GTP: Guanosintriphosphat; NO: Stickstoffmonoxid; NOS: Stickstoffmonoxid-Synthase; PDE5: Phosphodiesterase-5; PKG: Protein Kinase G; sGC: lösliche Guanylatcyclase

Abbildung 2: Die zentrale Rolle der sGC in der Entstehung und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Behandlung der verminderten sGC-Aktivität und das daraus resultierende Defizit an cGMP war ein bisher nicht adressierter therapeutischer Ansatz in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Die Einführung der sGC-Stimulatoren, einer neuen Wirkstoffklasse, erlaubt nun erstmals die klinische Untersuchung, ob eine Wiederherstellung der physiologischen Aktivität des NO-sGC-cGMP-Signalwegs den Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz günstig beeinflussen kann. Vericiguat ist der erste sGC-Stimulator seiner Klasse in diesem Anwendungsgebiet (Armstrong et al., 2018), der direkt mit dem intrazellulären Rezeptor für endogenes NO, der sGC, interagiert und so die Produktion des sekundären Botenstoffs cGMP anregt. Hierbei bedient sich Vericiguat eines dualen Wirkmechanismus mit additiver Wirkung. Zum einen bewirkt Vericiguat eine Stabilisierung der Bindung zwischen NO und der sGC, wodurch die Sensitivität der sGC gegenüber endogenem NO deutlich erhöht wird. Zum anderen bindet Vericiguat an einer Bindestelle der sGC, die nicht durch NO selbst gebunden wird, wodurch die katalytische Aktivität der sGC, und damit der Bildung von cGMP, gänzlich

unabhängig vom Vorhandensein von endogenem NO erhöht wird (Follmann et al., 2013; Armstrong et al., 2018; Sandner, 2018). Beide Komponenten des Wirkmechanismus von Vericiguat können synergistisch wirken und direkt die Aktivität der sGC erhöhen und so zu einer gesteigerten Produktion von intrazellulärem cGMP in den glatten Muskelzellen des Myokards und der Gefäße führen. 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 (Abbildung 3) (Boerrigter et al., 2009; Gheorghide et al., 2013; Follmann et al., 2017).

Die aktive Stimulation des NO-sGC-cGMP-Signalwegs durch Vericiguat unterscheidet sich von bereits bestehenden, in aktuellen Leitlinien empfohlenen Therapieansätzen, da letztere überwiegend auf die Hemmung des neurohumoralen Systems abzielen und keine direkte Interaktion mit sGC eingehen. So stehen bisher gemäß nationalen und internationalen Leitlinien die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die Blockade von Betarezeptoren sowie der Einsatz von Diuretika im Mittelpunkt der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz (Yancy et al., 2013; Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2017; Bundesärztekammer et al., 2020).



cGMP: zyklisches Guanosin Monophosphat; HF: Herzinsuffizienz; MoA: Mode of Action; MoD: Mode of Disease; NO: Stickstoffmonoxid; sGC: lösliche Guanylatcyclase

Abbildung 3: Wirkmechanismus von Vericiguat

Die Wirksamkeit von Vericiguat als der erste sGC-Stimulator für die Therapie der Herzinsuffizienz wurde in der randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Phase III Doppelblindstudie VerICiguaT_GlObal Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection FrAction (VICTORIA) für eine Hochrisikopopulation mit hohem therapeutischen Bedarf bestätigt. Das Patientenkollektiv der VICTORIA-Studie umfasst ausschließlich Herzinsuffizienz-Patienten ≥ 18 Jahre mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion von $< 45\%$ nach einem Dekompensationsereignis (Armstrong et al., 2018; Armstrong et al., 2020; Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc.

(MSD), 2020), wodurch sie ein höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko tragen als jene ohne ein solches Ereignis (Butler et al., 2019; Pieske et al., 2019). Ein Dekompensationsereignis ist dabei definiert als ein Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung oder als eine intravenöse Therapie mit Diuretika innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung (Armstrong et al., 2018; Armstrong et al., 2020). Folglich ist die Herzinsuffizienz für das in die VICTORIA-Studie eingeschlossene Patientenkollektiv trotz leitliniengerechter Herzinsuffizienz-Therapie weiter voran geschritten, wodurch solchen Patienten kaum noch medikamentöse therapeutische Optionen zur Verfügung stehen und ein entsprechend hoher Bedarf besteht, das vorhandene Therapiespektrum um neue Optionen zu ergänzen (Butler et al., 2019; Pieske et al., 2019). In der VICTORIA-Studie erhielten Patienten Vericiguat bzw. Placebo zusätzlich zur Standardbehandlung, die gemäß lokal geltenden Leitlinienempfehlungen nach Maßgabe des Prüfarztes und unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Verträglichkeit verabreicht wurde. Vericiguat zeigt hierbei als Add-on-Therapie in der Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz nach einem Dekompensationsereignis eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Insgesamt zeigen sich zwischen den beiden Studienarmen keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE), insbesondere nicht in Bezug auf schwerwiegende therapiebezogene UE oder UE, die zum Studienabbruch führen (Armstrong et al., 2020; Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD), 2020).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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 i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden (siehe Abschnitt 5.1).	Nein	16.07.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. i.v.: Intravenös			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation für VERQUVO® in Deutschland (BAYER AG, 2021).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung für Modul 2 war es, frei zugängliche Quellen zum Wirkmechanismus von Vericiguat und interne Quellen der Bayer AG zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus zu identifizieren.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Armstrong, P. W., Roessig, L., Patel, M. J., Anstrom, K. J., Butler, J., Voors, A. A., et al 2018. 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 Fail*, 6(2), 96-104.
2. Armstrong, P. W., Pieske, B., Anstrom, K. J., Ezekowitz, J., Hernandez, A. F., Butler, J., et al 2020. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 382(20), 1883-93.
3. BAYER AG. 2021. Fachinformation VERQUVO®.
4. Boerrigter, G., Lapp, H. & Burnett, J. C. 2009. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol*(191), 485-506.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2020. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung 3. Auflage, 2019. Version 2, letzte Änderung Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>
6. Butler, J., Yang, M., Manzi, M. A., Hess, G. P., Patel, M. J., Rhodes, T., et al 2019. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 73(8), 935-44.
7. DeStatis. 2020a. *Häufigste männliche Todesursachen 2018* [Online]. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/ Grafik/ Interaktiv/haeufigste-todesursachen-maennlich.html> [Aufgerufen am 07.09.2020].
8. DeStatis. 2020b. *Häufigste weibliche Todesursachen 2018* [Online]. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/ Grafik/ Interaktiv/haeufigste-todesursachen-weiblich.html>

[Umwelt/Gesundheit/ Grafik/ Interaktiv/haeufigste-todesursachen-weiblich.html](#)

[Aufgerufen am 07.09.2020].

9. Follmann, M., Griebenow, N., Hahn, M. G., Hartung, I., Mais, F. J., Mittendorf, J., et al 2013. The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Angew Chem Int Ed Engl*, 52(36), 9442-62.
10. Follmann, M., Ackerstaff, J., Redlich, G., Wunder, F., Lang, D., Kern, A., et al 2017. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem*, 60(12), 5146-61.
11. Gheorghide, M., Marti, C. N., Sabbah, H. N., Roessig, L., Greene, S. J., Bohm, M., et al 2013. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev*, 18(2), 123-34.
12. Greene, S. J., Gheorghide, M., A., B. B., Pieske, B., M., V., Burnett, J. C., et al 2013. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction *J Am Heart Assoc*, 2(6), e000536.
13. Holstiege, J., Akmatov, M. K., Steffen, A. & Bätzing, J. 2018. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten.
14. Leineweber, K., Moosmang, S. & Paulson, D. 2017. Genetics of NO deficiency. *Am. J Cardiol*, 120(S8), S80-S8.
15. Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD). 2020. Clinical Study Report: A Randomized Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind, Event-Driven, Multi-Center Pivotal Phase III Clinical Outcome Trial of Efficacy and Safety of the Oral sGC Stimulator Vericiguat in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA).
16. Pieske, B., Butler, J., Filippatos, G., Lam, C., Maggioni, A. P., Ponikowski, P., et al 2014. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimuloR in heArT failurE Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail*, 16(9), 1026-38.
17. Pieske, B., Patel, M. J., Westerhout, C. M., Anstrom, K. J., Butler, J., Ezekowitz, J., et al 2019. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail*, 21(12), 1596-604.
18. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., et al 2016. 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 *European Heart Journal*, 37(27), 2129-200.
19. Sandner, P. 2018. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators. *Biol Chem*, 399(7), 679-90.
20. Stasch, J. P., Pacher, P. & Evgenov, O. V. 2011. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*, 123(20), 2263-73.
21. Stasch, J. P. & Evgenov, O. V. 2013. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*, 218, 279-313.
22. Umar, S. & van der Laarse, A. 2010. Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart. *Mol Cell Biochem*, 333(1-2), 191-201.
23. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Drazner, M. H., et al 2013. 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. *Circulation*, 128(16), e240-e327.
24. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Colvin, M. M., et al 2017. 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*, 136(6), e137-e61.