

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vericiguat (VERQUVO®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit symptomatischer,
chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter
Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen
Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie
erforderte, stabilisiert wurden*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	66
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Relevante Symptome und klinische Anzeichen zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz	13
Tabelle 3-2: Definition der Herzinsuffizienz nach der Ursache der funktionellen Störung	18
Tabelle 3-3: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei einer HFrEF	21
Tabelle 3-4: Jährliches Risiko einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung je nach Patientenpopulation und Therapie im Vergleich.....	22
Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten der Herzinsuffizienz-Prävalenz in Deutschland 2017	25
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-7: Kalkulationsschritte zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	34
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	49
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	50
Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend des RMP von Vericiguat ..	64
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	67

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Typischer Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz und Entwicklung des klinischen Risikos	16
Abbildung 2: Patienten mit Krankenhausaufhalten und Anzahl der Krankenhausaufhalte pro Patient innerhalb von 2 Jahren nach Dekompensation*	20
Abbildung 3: Verlauf der Prävalenz der Herzinsuffizienz zwischen 2013 und 2017	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACEi	Angiotensin-converting enzyme Inhibitor
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
BNP	Natriuretisches Peptid vom B-Typ
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRP	C-reaktives Protein
eGFR	Abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion (Heart Failure with mid-range ejection fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced ejection fraction)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases, 10 th Revision)
IQR	Inter Quartile Range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzerkrankung

Abkürzung	Bedeutung
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left ventricular ejection fraction)
MI	Myokardinfarkt
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NP	Natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (N terminal pro-brain natriuretic peptide)
NYHA	New-York-Heart-Association
sGC	Lösliche Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Vericiguat (VERQUVO®) ist indiziert 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 (BAYER AG, 2021).

Die Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) zieht zur Nutzenbewertung für den zu bewertenden Wirkstoff Vericiguat (VERQUVO®) im vorliegenden Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) heran:

„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.“

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 28. Mai 2020 hat ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der ZVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Vorgangsnummer: 2020-B-066).

In der Niederschrift des Beratungsgesprächs hat der G-BA für erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz die folgende ZVT benannt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020):

„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.“

Gemäß der 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 vom Anwendungsgebiet von Vericiguat umfasste Zielpopulation unterscheidet sich demnach geringfügig von der Zielpopulation, für die der G-BA im Beratungsgespräch am 28. Mai 2020 die ZVT festgelegt hat (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.2.1). BAYER nimmt an, dass die vom G-BA benannte ZVT für erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion unter 45% nach einem Ereignis einer sich verschlechternder Herzinsuffizienz auch im zugelassenen Anwendungsgebiet von Vericiguat die ZVT ist. Darüber hinaus soll entsprechend des Anwendungsgebiets von VERQUVO® die Gabe von Vericiguat zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz erfolgen. Der G-BA setzt deshalb voraus, dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal

behandelt werden. Nachfolgend werden die Anforderungen des G-BA hinsichtlich der optimalen Behandlung näher erläutert.

Als optimierte Standardtherapie wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und der Grunderkrankungen bzw. der Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome) vorausgesetzt. Die adäquate Behandlung der Grunderkrankungen soll nachvollziehbar anhand der Patientencharakteristika (z. B. Wert des mittleren glykierten Hämoglobins [HbA1c], Ödeme, Herzrhythmusstörungen, etc.) dokumentiert werden. Zudem solle eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation (z. B. Dosisanpassungen, Therapiewechsel, Initiierung neuer Therapien bei neu auftretenden Symptomen oder Verschlechterung bestehender Symptome) an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten in beiden Studienarmen möglich sein. Die Basis- und Begleitmedikation soll zu Studieneintritt – und bei Änderungen auch während der Studie – dokumentiert werden.

BAYER folgt der vom G-BA in der finalen Niederschrift 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.

Die von BAYER benannte ZVT entspricht somit der im Beratungsgespräch mitgeteilten und in der finalen Niederschrift festgehaltenen Position des G-BA.

Für die Herleitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie VICTORIA herangezogen. Die optimierte Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen ist in beiden Studienarmen der Zulassungsstudie gegeben. Die in der VICTORIA-Studie angewandte patientenindividuelle Therapie unterlag keinerlei relevanten Einschränkungen bezüglich der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, der Grunderkrankungen oder der Begleitsymptome. Die Hintergrundtherapie konnte jederzeit angepasst werden und stand im Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien. Der breite Einsatz der einzelnen Wirkstoffklassen, darunter auch Sacubitril/Valsartan, sowie der hohe Anteil an Patienten, die im Studienverlauf eine Anpassung ihres Therapieregimes erfahren haben, unterstreichen in beiden Studienarmen den ärztlichen Versuch einer Optimierung der eingesetzten Therapie. Typische Grund- und Begleiterkrankungen im Anwendungsgebiet, wie z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus oder das Auftreten von Ödemen, wurden adäquat behandelt. Die im Rahmen der VICTORIA-Studie umgesetzte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz und der Grunderkrankungen entsprechen damit dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und erfüllen alle Kriterien des G-BA an eine adäquate Ausgestaltung der ZVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Vericiguat (VERQUVO®) entstammen der aktuellen Fachinformation, welche die allgemeinen zulassungsrelevanten Informationen zum Arzneimittel enthält (BAYER AG, 2021).

Die Auswahl der ZVT erfolgte anhand des Anforderungsformulars von BAYER und der finalen Niederschrift des G-BA zum genannten Beratungsgespräch (BAYER, 2020; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Für das Anforderungsformular wurde eine orientierende Literaturrecherche entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA zur ZVT durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. BAYER 2020. Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung - Vericiguat zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
2. BAYER AG. 2021. Fachinformation VERQUVO®.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-066 - Vericiguat zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die spezifische Indikation von Vericiguat umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vericiguat zusätzlich zur Standardtherapie wurde in diesem besonderen Patientenkollektiv mit erhöhtem Risiko für ein Folgeereignis untersucht und nachgewiesen (Armstrong et al., 2018).

Beschreibung der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie, das durch typische Symptome wie Atemnot, Knöchelschwellungen und Müdigkeit/Erschöpfung gekennzeichnet ist. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung können zudem weitere Symptome wie erhöhter jugularer Venendruck, pulmonales Rasseln oder periphere Ödeme auftreten. Die Herzinsuffizienz wird verursacht durch eine strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalie, was zu einem verringerten Herzzeitvolumen und/oder einer verringerten Herzleistung führt. Zudem ist der intrakardiale Druck in Ruhe oder unter Belastung erhöht. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen, um einen stabilen Stoffwechsel unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen zu gewährleisten. Die Herzinsuffizienz kann Menschen in ihrer Leistungsfähigkeit so stark einschränken, dass bereits bei leichter körperlicher Belastung oder sogar in Ruhe Beschwerden auftreten (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer et al., 2020). Sie ist mit einer substanziellen Einschränkung der Lebensqualität sowie einer hohen Sterblichkeit verbunden und bedarf einer aufwendigen und kostenintensiven medizinischen Versorgung.

Ätiologie und Diagnostik

Die Ursachen der Herzinsuffizienz können vielfältig sein. Sie ist meistens die Folge einer anderen Erkrankung, die den Herzmuskel oder die Blutgefäße geschädigt hat. Die KHK sowie der Bluthochdruck (Hypertonie) sind hierbei die häufigsten zugrundeliegenden pathophysiologischen Ursachen. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer, seltenerer Erkrankungen, die eine Herzinsuffizienz verursachen können. Hierzu zählen z. B. nicht-ischämische Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien oder Perikarderkrankungen. In seltenen Fällen kann die Herzinsuffizienz auch auf

Alkoholmissbrauch oder die Anwendung von Arzneimitteln zurückzuführen sein (Bundesärztekammer et al., 2020).

Die Diagnose der Herzinsuffizienz kann herausfordernd sein, da die typischen Symptome wie Atemnot, Erschöpfung oder Flüssigkeitsretention nicht spezifisch für die Diagnose der Herzinsuffizienz sind und auch von vielen anderen Erkrankungen verursacht werden können. Zudem können die Symptome zwischen den Patienten stark variieren – lediglich die Atemnot wird als ausreichend sensitives Symptom der Herzinsuffizienz gesehen (Mant et al., 2009). Daher ist das Erfassen der Anzeichen und Symptome der Herzinsuffizienz zwar notwendiger Bestandteil der Diagnostik, aber alleine nicht hinreichend für eine abschließende Diagnosestellung. Neben dem Vorliegen der typischen Symptome und/oder klinischen Anzeichen, ist die Bestätigung einer systolischen oder diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels oder einer anderen strukturellen Veränderung des Herzmuskels ausschlaggebend. Wesentliche Untersuchungen zur Diagnose der Herzinsuffizienz, sowohl im nicht-akuten als auch im akuten Umfeld, umfassen die Messung von natriuretischen Peptiden des B-Typs (BNP) bzw. N-terminalem Prohormon des BNP (NT-proBNP), das Elektrokardiogramm (EKG) und die Echokardiografie (Yancy et al., 2013; Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer et al., 2020). Zusammen mit der Anamnese und der körperlichen Untersuchung können mit diesen Verfahren die wesentlichen Symptome und klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz festgestellt werden (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Relevante Symptome und klinische Anzeichen zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz

Symptome	Klinische Zeichen	Laborparameter	Weitere Aspekte
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot ▪ Leistungsminderung/ Müdigkeit ▪ Flüssigkeitsretention ▪ Trockener Husten ▪ Andere (z. B. Nykturie, Schwindel, Übelkeit, Gedächtnisstörungen, Inappetenz, Herzklopfen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhöhter Jugularvenendruck ▪ Verlagerter Herzspitzenstoß ▪ Vorhandener dritter Herzton ▪ Andere weniger spezifische Zeichen (z. B. Tachykardie, pulmonale Rasselgeräusche, periphere Ödeme, Hepatomegalie, Gewebeschwund) 	<p>Diagnosestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Natriuretische Peptide (BNP bzw. NT-proBNP) <p>Differentialdiagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutbild ▪ Serumelektrolyte/ eGFR ▪ Blutzucker ▪ Leberenzyme ▪ Urinstatus ▪ Gesamt-Eiweiß ▪ Harnstoff ▪ Entzündungsmarker CRP ▪ TSH ▪ Lipidstatus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vor- und Begleiterkrankungen (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK etc.) ▪ Expositionen (z. B. Alkohol- und Drogenmissbrauch) ▪ Seltene Ursachen (z. B. Kollagenosen) ▪ Familienanamnese
<p>BNP: Natriuretisches Peptid vom B-Typ; CRP: C-reaktives Protein; eGFR: Abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KHK: Koronare Herzerkrankung; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon</p> <p>Quelle: nach (Bundesärztekammer et al., 2020)</p>			

Natriuretische Peptide (NP) wie NT-proBNP und BNP sind Polypeptide, die die Natriuresis induzieren, d. h. die Ausscheidung von Natrium durch die Nieren. NP werden von Herzmuskelzellen in den Ventrikeln als Reaktion auf übermäßige Dehnung freigesetzt und sind daher wichtige Biomarker für das Vorhandensein und den Schweregrad von hämodynamischem Herzstress, und somit der Herzinsuffizienz. Der NP-Wert, d. h. die Konzentration von NP im Plasma, soll gemäß den Empfehlungen der Leitlinien bei allen symptomatischen Patienten gemessen werden, deren Symptome auf ein erneutes Auftreten oder eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz hinweisen, da sie die frühzeitige Diagnose und Risikostratifizierung der Herzinsuffizienz erleichtern. Der NP-Wert hat eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit bei der Unterscheidung der Herzinsuffizienz von anderen Ursachen für Atemnot. Je höher der entsprechende Wert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Symptomatik durch eine Herzinsuffizienz verursacht wird. Insbesondere der negativ-prädiktive Wert ist hoch, d. h. bei Patienten mit „normalen“ Plasma-BNP-Konzentrationen ist es unwahrscheinlich, dass eine Herzinsuffizienz vorliegt (Yancy et al., 2013; Ponikowski et al., 2016; Mueller et al., 2019).

Internationale Leitlinien nennen folgende Schwellenwerte für den Ausschluss einer Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer et al., 2020):

- NICE 2014: BNP <100 pg/ml und/oder NT-proBNP <300 pg/ml (National Institute for Health and Care Excellence, 2014),
- ESC 2016: BNP <35 pg/ml und/oder NT-proBNP <125 pg/ml (Ponikowski et al., 2016),
- SIGN 2016: BNP <100 pg/ml und/oder NT-proBNP <400 pg/ml (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2016)
- CCS 2017: BNP <50 pg/ml und/oder NT-proBNP <125 pg/ml (Ezekowitz et al., 2017)

Bei der Interpretation von NP-Werten gilt es zu beachten, dass diese tagesabhängig schwanken können und in der Regel mit dem Alter ansteigen. Zudem sind erhöhte Plasmaspiegel von BNP oder NT-proBNP 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 (Balion et al., 2013; Yancy et al., 2017). In der prospektiven Beobachtungsstudie Diast-CHF wurde entsprechend bei Herzinsuffizienz-Patienten ohne Vorhofflimmern ein medianer NT-proBNP-Wert von 156 pg/ml (Inter Quartile Range [IQR] 70 pg/ml – 347 pg/ml) und bei Patienten mit beiden Diagnosen ein medianer NT-proBNP-Wert von 903 pg/ml (IQR 213 pg/ml; 1600 pg/ml) beobachtet (Becker C. & Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen, 2018). Auch unter der Therapie mit Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren können die NP-Werte erhöht sein (Bundesärztekammer et al., 2020). Des Weiteren können erhöhte Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP auf eine akute Dekompensation der Herzinsuffizienz hinweisen (Meisel et al., 2012). In der Folge der Dekompensation der Herzinsuffizienz kommt es mit zunehmendem zeitlichem Abstand zum Dekompensationsereignis häufig zu einem raschen Abfall der BNP- und NT-proBNP-Konzentration im Plasma. Dieser starke zeitliche Zusammenhang zeigte sich z. B. in der PRIMA-II-Studie für hospitalisierte Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz: In beiden Studienarmen wurde in dieser Studie eine Reduktion des NT-proBNP-Wertes um 45% bzw. 43% auf einen medianen Wert von 2.909 pg/ml (IQR 1.568 pg/ml – 5.340 pg/ml) bzw. 3.036 pg/ml (IQR 1.922 pg/ml – 7.463 pg/ml) bei Entlassung beobachtet (Stienen et al., 2018).

Anhand der NP-Werte alleine kann die zugrunde liegende Ursache einer Herzinsuffizienz nicht identifiziert werden. Der Wert muss daher, sofern er erhöht ist, immer in Verbindung mit der kardialen Bildgebung bewertet werden (Bundesärztekammer et al., 2020). Die Echokardiografie ist das nützlichste und am weitesten verbreitete bildgebende Verfahren, um die Diagnose einer Herzinsuffizienz zu bestätigen. Sie liefert sofortige Informationen zu Kammervolumen (Ejektionsfraktion), ventrikulärer systolischer und diastolischer Funktion, Wandbewegungsstörungen, Wandstärke, Klappenfunktion sowie pulmonaler Hypertonie. Diese Informationen sind entscheidend, um die Diagnose der Herzinsuffizienz und ihrer Phänotypen (z. B. Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [Heart Failure with reduced ejection fraction, HFrEF], Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion [Heart

Failure with preserved ejection fraction, HFpEF], Herzklappenerkrankung) zu stellen bzw. zu validieren und die geeignete Behandlung für den Patienten zu bestimmen (Yancy et al., 2013; Ponikowski et al., 2016).

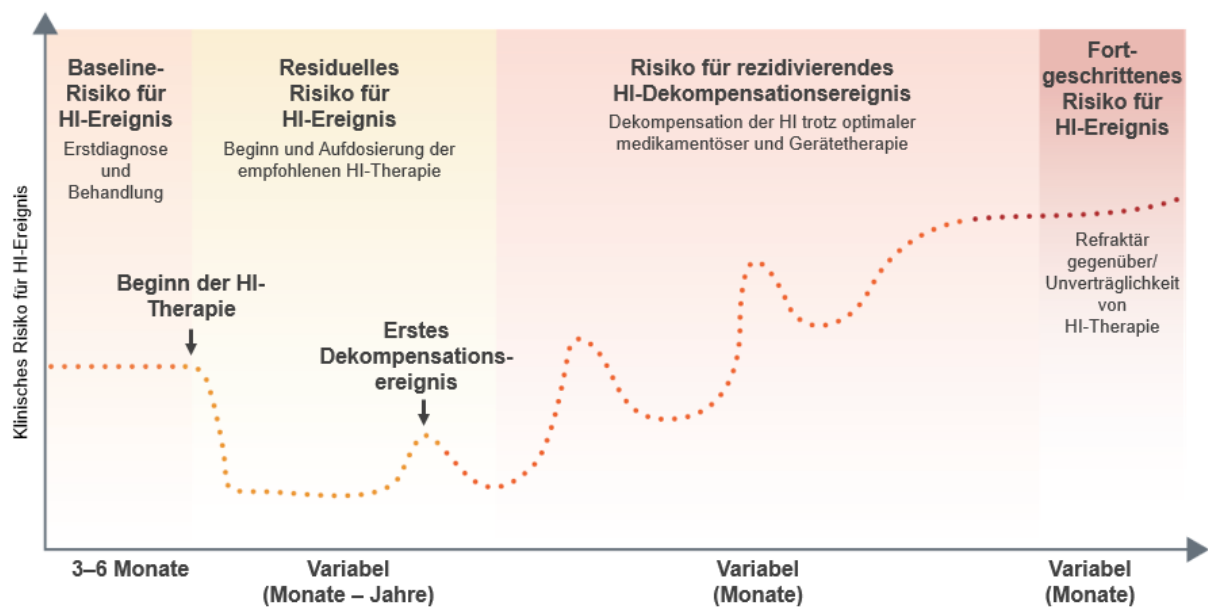
Mittels weiterer Labordiagnostik kann der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz differentialdiagnostisch erhärtet werden. Zudem können Komorbiditäten identifiziert werden, die prognostisch und/oder bei der Therapieplanung relevant sein können (z. B. Niereninsuffizienz, Anämien) (Bundesärztekammer et al., 2020).

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, nach erfolgter Anamnese und körperlicher Untersuchung, sollte neben der schon dargestellten Labordiagnostik die weitere Abklärung via EKG (12 Ableitungen) erfolgen. Das EKG dient hierbei im Gegensatz zu der bereits oben genannten Echokardiografie nicht zur Bestätigung der Diagnose der Herzinsuffizienz, sondern wird zur Gewinnung zusätzlicher Informationen, beispielsweise zur Ätiologie der Herzinsuffizienz sowie zur Therapieplanung verwendet (Bundesärztekammer et al., 2020).

Verlauf der Herzinsuffizienz

Der klinische Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz variiert und hängt unter anderem von ihrer Ursache und möglichen Begleiterkrankungen ab. Die Herzinsuffizienz ist nicht heilbar und das Herz wird in der Regel mit der Zeit immer schwächer. Seltener gibt es mildere Krankheitsverläufe, deren Beschwerden über viele Jahre adäquat durch medikamentöse Therapien unter Kontrolle gehalten werden können.

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 Krankenhausbehandlung und das Risiko zu versterben weiter ansteigen (Greene et al., 2020). Typischerweise werden daher die Abstände zwischen den Dekompensationsereignissen immer kürzer. Abbildung 1 zeigt die progrediente Entwicklung des klinischen Risikos für einen Krankenhausaufenthalt und/oder Tod aufgrund von Herzinsuffizienz (Cowie et al., 2014). Letztendlich führt die immer weiter fortschreitende Verschlechterung der Herzfunktion häufig zum Tod der Patienten (Gheorghiu et al., 2005; Cowie et al., 2014).



HI: Herzinsuffizienz; Quelle: eigene Darstellung modifiziert nach (Greene et al., 2020)

Abbildung 1: Typischer Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz und Entwicklung des klinischen Risikos

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) charakterisiert eine Episode einer sich verschlechternden chronischen Herzinsuffizienz als eine Dekompensation des Herzens, die einer Krankenhausbehandlung oder einer ambulanten Notfallbehandlung bedarf (European Medicines Agency (EMA), 2017). Bei einer akuten Dekompensation handelt es sich um einen lebensbedrohlichen Zustand, der schnellstmöglich notfallmedizinisch behandelt werden muss. Zu den Kriterien für eine Herzinsuffizienzdekompensation gehören Anzeichen und Symptome einer Verschlechterung des klinischen Zustands sowie Anzeichen einer Herzüberlastung (z. B. Erhöhung von BNP und NT-proBNP) und die Notwendigkeit einer akuten Behandlung der Herzinsuffizienz (z. B. durch Anpassung der Diuretika-Dosis oder i.v. Anwendung von Diuretika oder Vasodilatoren/Inotropika) (European Medicines Agency (EMA), 2017).

Um Patienten nach einem Dekompensationsereignis zu stabilisieren, sollte darauf geachtet werden, Volumenstatus und Diuretika-Therapie zu optimieren, so dass anhaltende Anzeichen einer Stauung weitestgehend ausgeschlossen werden können. Entsprechend empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie, dass vor der Entlassung die hämodynamische Stabilität der Patienten (Normovolämie; kein Bedarf an i.v. Vasodilatoren oder positiv inotropen Substanzen für mindestens 24 Stunden) sichergestellt werden soll, ein Wechsel zu oralen Diuretika erfolgt ist und das Medikationsregime mindestens 2 Stunden stabil ist (Bundesärztekammer et al., 2020).

Nach erfolgreicher Rekompensation der Herzinsuffizienz können Patienten in eine Phase eintreten, in der die Herzfunktion stabil bleibt. Die Länge dieser Phase kann patientenindividuell stark variieren. Ein behandelter Patient mit Symptomen und Anzeichen,

die seit mindestens einem Monat überwiegend unverändert geblieben sind, gilt gemäß der Definition der europäischen Leitlinie als „stabil“ (Cowie et al., 2014; Ponikowski et al., 2016). Da die Herzstruktur und -funktion trotz der Stabilisierung der Symptome gestört bleiben, bleibt das Risiko für Krankenhausaufenthalte und Todesfälle trotzdem hoch (Greene et al., 2020).

Formen und Klassifikationen der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz kann anhand verschiedener Kriterien klassifiziert werden (in Anlehnung an (Bundesärztekammer et al., 2020)):

- **nach dem Ort des Auftretens:** Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz oder globale Herzinsuffizienz,
- **nach dem zeitlichen Verlauf:** chronische Herzinsuffizienz (entwickelt sich bzw. besteht über einen längeren Zeitraum) oder akute Herzinsuffizienz (tritt nach einem akuten Ereignis auf, z. B. nach massivem Herzinfarkt oder nach schweren Herzrhythmusstörungen),
- **nach dem Schweregrad:** Die NYHA-Klassifikation ist das etablierte Klassifikationssystem der Herzinsuffizienz und basiert auf Empfehlungen der New-York-Heart-Association (NYHA):
 - **Asymptomatisch (NYHA-Klasse I)** – Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Atemnot oder Angina pectoris.
 - **Leicht (NYHA-Klasse II)** – Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Atemnot oder Angina pectoris.
 - **Mittelschwer (NYHA-Klasse III)** – Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Atemnot oder Angina pectoris.
 - **Schwer (NYHA-Klasse IV)** – Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.
- **nach der Ursache der funktionellen Störung** (siehe Tabelle 3-2):
 - verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion: HFrEF,
 - geringgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion: Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction, HFmrEF),

- gestörte Füllung des Herzens bei erhaltener Pumpfunktion: HFpEF.

Tabelle 3-2: Definition der Herzinsuffizienz nach der Ursache der funktionellen Störung

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_rEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_{mr}EF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_pEF)
Symptome +/- Zeichen ^a	Symptome +/- Zeichen ^a	Symptome +/- Zeichen ^a
LVEF <40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte natriuretische Peptide (BNP >35 pg/ml und/oder NT-proBNP >125 pg/ml) • Echokardiografisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels 	
<p>a: Nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie. BNP: Natriuretisches Peptid vom B-Typ; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B Quelle: nach (Bundesärztekammer et al., 2020)</p>		

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung umfasst das Anwendungsgebiet von Vericiguat erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden (BAYER AG, 2021).

Entsprechend der zuvor beschriebenen NYHA-Klassifikation sind Herzinsuffizienz-Patienten, die als „symptomatisch“ charakterisiert werden, den NYHA-Klassen II bis IV zuzuordnen. Der Einsatz von Vericiguat erfolgt als Add-On-Therapie bei Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf. Im Rahmen der VICTORIA-Studie wurden Patienten mit kürzlich erlittenem Dekompensationsereignis als solche Patienten angesehen, die innerhalb der letzten sechs Monate vor Randomisierung eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung eine Behandlung mit i.v. Diuretika für Herzinsuffizienz (ohne Hospitalisierung) erfahren haben. Vor der Initiierung von Vericiguat sollte darauf geachtet werden, Volumenstatus und Diuretika-Therapie zu optimieren, um Patienten nach einem Dekompensationsereignis zu stabilisieren (BAYER AG, 2021) (Armstrong et al., 2018).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

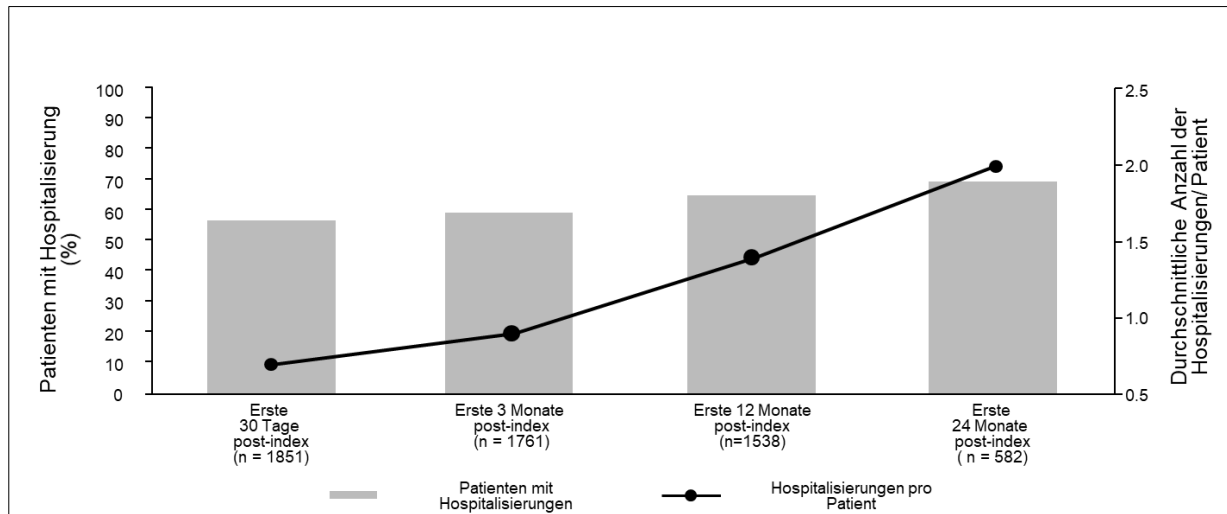
Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte

Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Die chronische Herzinsuffizienz verursacht eine 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). So zeigen Statistiken, dass die 5-Jahres-Mortalitätsraten nach Diagnose der Herzinsuffizienz zwischen 50% und 75% betragen (Shah et al., 2017; Benjamin et al., 2019). Die Mortalität korreliert hierbei mit Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen (Setoguchi et al., 2007; Solomon et al., 2007; Bello et al., 2014). Das höchste Mortalitätsrisiko ist mit dem Zeitraum unmittelbar nach der Entlassung aus dem Krankenhaus verbunden, mit einem geschätzten sechsfach erhöhten Todesrisiko im ersten Monat nach der Entlassung im Vergleich zu einem zweifach erhöhten Todesrisiko zwei Jahre nach der Entlassung (Solomon et al., 2007). Darüber hinaus verkürzt sich die erwartete Überlebenszeit nach dem Krankenhausaufenthalt mit jeder weiteren Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung (Setoguchi et al., 2007; Braga et al., 2018).

Das Risiko, zu versterben oder erneut stationär behandelt werden zu müssen, ist bei Patienten nach einem Dekompensationsereignis im Rahmen einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz trotz der derzeit verfügbaren Therapieoptionen besonders hoch (Butler et al., 2019). Häufig treten Dekompensationen wiederholt auf, was zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des gesundheitlichen Zustands und einer Steigerung des Risikos für weitere Herzinsuffizienzbedingte, klinische Ereignisse führt (Abbildung 1). Folglich besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an zusätzlichen Behandlungsstrategien, welche die genannten Risiken von Patienten in der vorliegenden Zielpopulation reduzieren können (Gheorghiadu et al., 2013; Ponikowski et al., 2016). In einem US-amerikanischen Herz-Kreislauf-Register (PINNACLE) trat innerhalb von 1,5 Jahren nach der Erstdiagnose der Herzinsuffizienz bei ungefähr einem von sechs Patienten mit HFrEF ein Dekompensationsereignis auf (Butler et al., 2019). Außerdem hatten Herzinsuffizienz-Patienten, deren Krankheit sich nach einer oder mehreren Dekompensationen kontinuierlich verschlechterte, ein hohes Risiko zu versterben: Die 2-Jahres-Mortalitätsrate betrug 22,5% und die mittlere Überlebenszeit lag bei 19,7 Monaten. Das Risiko eines erneuten Krankenhausaufenthalts innerhalb von 30 Tagen aufgrund der Herzinsuffizienz ist mit 56% für diese Population besonders hoch. Die Anzahl an erneuten Herzinsuffizienzbedingten Krankenhausbearbeitungen betrug in den ersten 30 Tagen nach einem Dekompensationsereignis 0,7 Krankenhausaufenthalte pro Patient und in den ersten 24 Monaten nach einem Dekompensationsereignis 2,0 Krankenhausaufenthalte pro Patient (Abbildung 2).



Quelle: nach (Butler et al., 2019)

Abbildung 2: Patienten mit Krankenhausaufhalten und Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Patient innerhalb von 2 Jahren nach Dekompensation*

* Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und/oder Gabe von i.v. Diuretika; die Verschlechterung der Herzinsuffizienz wurde definiert als Entwicklung progressiv-eskalierender Symptome und Anzeichen der Herzinsuffizienz, die eine Gabe i.v. Diuretika in der Ambulanz, Notfallambulanz oder in einer Klinik erforderten.

Die medizinische Versorgung ist entsprechend aufwendig und kostenintensiv – insbesondere für Patienten nach einem Dekompensationsereignis. Der mittlere Versorgungsbedarf von Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland bezifferte sich in einer Analyse von Daten des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2012 auf 3.150 EUR pro Jahr (Biermann et al., 2012). Hospitalisierungen, die bei der Herzinsuffizienz insbesondere bei Dekompensationen erforderlich werden, waren dabei für 74 % dieser Kosten verantwortlich. Es wird erwartet, dass das zunehmende Durchschnittsalter der Bevölkerung mit einem Anstieg der Inzidenz bzw. Prävalenz der Herzinsuffizienz einhergehen und somit zu einer weiter steigenden Kostenbelastung durch die Herzinsuffizienz führen wird. Zwischen den Jahren 1995 und 2009 stiegen die Behandlungskosten für die Herzinsuffizienz im Krankenhaus bereits von 957 Millionen (Mio.) EUR auf 1,271 Milliarden (Mrd.) EUR. Bis zum Jahr 2025 wird ein weiterer Anstieg um über 40% auf fast 1,8 Mrd. EUR erwartet (Schmidt et al., 2013).

Bestehende therapeutische Möglichkeiten

Da es sich bei Vericiguat um eine medikamentöse Intervention handelt, fokussieren sich die nachfolgenden Ausführungen auf die derzeit verwendeten pharmakologischen Optionen. Daneben stehen jedoch auch nicht-medikamentöse Therapien (z. B. Lebensstilmodifikation) oder invasive Therapien (z. B. kardiale Resynchronisationstherapie) zur Verfügung.

Die in den nationalen Versorgungsleitlinien empfohlene medikamentöse Therapie bei einer HFrEF besteht aus dem in Tabelle 3-3 dargestellten Stufenschema, welches Therapieempfehlungen basierend auf den NYHA-Klassen enthält. Prinzipiell ist zwischen prognoseverbessernden und symptomverbessernden Arzneimitteln zu unterscheiden. Während

letztere lediglich die Symptomerleichterung bzw. -verbesserung zum Ziel haben, z. B. Diuretika, steht bei prognoseverbessernden Arzneimitteln die direkte Beeinflussung der Sterblichkeit und/oder der Anzahl der Krankenhausaufenthalte der Patienten aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen im Vordergrund.

Tabelle 3-3: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei einer HFrEF

Wirkstoffklasse	NYHA I ^a	NYHA II	NYHA III	NYHA IV ^b
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
Angiotensinrezeptorblocker	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Betarezeptorenblocker	Nach MI oder bei Hypertonie	Indiziert	Indiziert	Indiziert
Mineralokortikoidrezeptorantagonisten		Indiziert ^c	Indiziert	Indiziert
Ivabradin ^d		Bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	Bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	Bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$
Sacubitril/Valsartan		Als Ersatz für ACE-Hemmer oder ARB bei persistierender Symptomatik ^e	Als Ersatz für ACE-Hemmer oder ARB bei persistierender Symptomatik ^e	Als Ersatz für ACE-Hemmer oder ARB bei persistierender Symptomatik ^e
Diuretika		Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Digitalisglykoside			Bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerum-spiegel)	Bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielerum-spiegel)
Bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern				
<p>a: Asymptomatische LV-Dysfunktion. b: Möglichst in enger Kooperation mit Kardiologen. c: Bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern. d: Nur bei stabilem Sinusrhythmus. e: Trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten. ACE: Angiotensin-converting enzyme; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LV: Linksventrikulär; MI: Myokardinfarkt; NYHA: New-York-Heart-Association. Quelle: nach (Bundesärztekammer et al., 2020)</p>				

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, nimmt eine symptomatische, chronische Herzinsuffizienz häufig einen Verlauf, in dem sich die Herzinsuffizienz von Dekompensationsereignis zu Dekompensationsereignis trotz der verfügbaren Therapien immer weiter verschlechtert. Dekompensationsereignisse können in einem Krankenhausaufenthalt des Patienten bzw. in dessen Versterben münden. Diese Ereignisse treten auch unter den derzeit verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen nach wie vor auf. So wurden in den klinischen Studien PARADIGM-HF und DAPA-HF sowohl unter Sacubitril/Valsartan als auch unter Dapagliflozin, die beide zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie angewendet wurden, noch mehr als 10 Endpunktereignisse je 100 Patientenjahre (Endpunktereignisse waren kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder akut behandlungsbedürftige Dekompensationen einer Herzinsuffizienz) beobachtet. Im Vergleichsarm der Zulassungsstudie von Vericiguat (VICTORIA) in der anders als in PARADIGM-HF und DAPA-HF nur Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Dekompensation untersucht wurden, lag die Rate dieser Ereignisse sogar bei 37,8 je 100 Patientenjahre (Tabelle 3-4). Bei Patienten mit einer chronischen, symptomatischen Herzinsuffizienz liegt demnach selbst unter optimierten Therapiebedingungen und insbesondere dann, wenn zuvor bereits Dekompensationsereignisse aufgetreten sind, ein erhebliches Restrisiko für Herzinsuffizienz-bedingte Komplikationen vor.

Tabelle 3-4: Jährliches Risiko einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung je nach Patientenpopulation und Therapie im Vergleich

	Gesamte Patientenpopulation mit HFrEF				Patienten mit chronischer HFrEF und mindestens einer Dekompensation	
	Enalapril (ACEi) PARADIGM-HF-Kontrollarm	Sacubitril/Valsartan PARADIGM-HF-Interventionsarm	Patienten-individuell optimierter Therapie-standard DAPA-HF Kontrollarm	Dapagliflozin DAPA-HF-Interventionsarm	Patienten-individuell optimierter Therapie-standard VICTORIA-Kontrollarm	Vericiguat VICTORIA-Interventionsarm
Jährliche Rate an Endpunktereignissen^a	13,2	10,5	15,6	11,6	37,8	33,6
Absolute Reduktion der Rate	2,7		4,0		4,2	
<p>a: Definiert als kardiovaskulärer Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (zusätzlich bei DAPA-HF: ambulant behandelte Dekompensationen der Herzinsuffizienz); jeweils je 100 Patienten. ACEi, Angiotensin-converting enzyme Inhibitor; HF: Herzinsuffizienz; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion Quelle: (McMurray et al., 2014; Zile et al., 2016; McMurray et al., 2019; Armstrong et al., 2020; Butler et al., 2020)</p>						

Daher besteht insbesondere bei den Patienten mit vorangegangenen Dekompensationen und einem entsprechend hohen Risiko für Folgeereignisse, Hospitalisierungen und Todesfälle weiterhin ein hoher Bedarf für innovative pharmakologische Therapien, welche die

Sterblichkeit der Patienten sowie die Häufigkeit weiterer Krankenhausaufenthalte verringern. Beides ist gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie ein Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer et al., 2020). Inwiefern hierbei mit Vericiguat ein wesentlicher Beitrag zur Bedarfsdeckung erzielt werden kann, wird nachfolgend erläutert.

Bedarfsdeckung durch Vericiguat

Vericiguat (VERQUVO®) ist ein oraler, einmal täglich einzunehmender, direkter Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (soluble guanylate cyclase, sGC) und wirkt über einen in der Herzinsuffizienztherapie neuartigen Wirkmechanismus stimulierend auf einen der zentralen Signalwege im Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz (Gheorghiade et al., 2013).

Vericiguat ist spezifisch indiziert für Patienten mit HFrEF nach einer Dekompensation. Vericiguat wurde eigens in dieser Patientenpopulation mit hohem Risiko für weitere Dekompensationen, Hospitalisierungen und Todesfälle untersucht und erzielte dabei eine signifikante Reduktion des kombinierten Risikos für kardiovaskulären Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen. Zu einer bereits bestehenden, patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz kann Vericiguat bei diesen Hochrisikopatienten ohne relevante Einschränkung hinzugefügt werden, da in den Zulassungsstudien keine wesentlichen Sicherheitsrisiken oder Unverträglichkeiten festgestellt wurden (Armstrong et al., 2018).

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (VICTORIA) zeigen einen signifikanten und klinisch relevanten Nutzen von Vericiguat bei Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet (Armstrong et al., 2020). Mit Vericiguat steht dieser spezifischen Patientenpopulation damit erstmalig ein neuer Wirkansatz zusätzlich zur optimierten Standardtherapie zur Verfügung. Die in der VICTORIA-Studie untersuchten Hochrisikopatienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz profitieren dabei von einer deutlich verbesserten Wirksamkeit durch die zusätzliche Gabe von Vericiguat bei gleichzeitig sicherer und gut verträglicher Anwendung. Die Vorteile der Behandlung mit Vericiguat zeigen sich statistisch signifikant insbesondere in einem verringerten Risiko für das Auftreten von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen sowie in einer reduzierten Symptomlast mit klinisch bedeutsamer Verbesserung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten. Da die Herzinsuffizienz-Patienten im Anwendungsgebiet von Vericiguat trotz leitliniengerechter medikamentöser 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. 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 erlitten haben. Vericiguat stellt damit die einzig empfohlene Therapie dar, die explizit für diese Hochrisikopopulation aufgeführt ist (McDonagh et al., 2021).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Vericiguat (VERQUVO®) ist indiziert zur Behandlung

- von Erwachsenen
- mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz
- und einer reduzierten Ejektionsfraktion,
- wenn diese nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden (BAYER AG, 2021).

Die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wird entsprechend dieser Charakterisierung der Zielpopulation vorgenommen.

Prävalenz

Zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz werden vorrangig Daten aus dem deutschen Versorgungskontext herangezogen. Falls keine ausreichend validen oder repräsentativen Daten für Deutschland vorliegen, werden alternativ oder ergänzend auch internationale Datenerhebungen berücksichtigt.

Gemäß aktuellen Analysen deutscher Krankenkassendaten liegt die alters- und geschlechtsadjustierte 1-Jahres-Prävalenz der Herzinsuffizienz in der deutschen Gesamtbevölkerung zwischen 3,11% (Holstiege et al., 2018) und 3,96% (Störk et al., 2017). Für das Jahr 2017 wurde in einer Routinedaten-Auswertung einer repräsentativen Stichprobe von gesetzlich Versicherten für die erwachsene deutsche Bevölkerung eine 1-Jahres-Prävalenz von 4,74% ermittelt (BAYER Vital GmbH, 2020).

Die Prävalenz weist alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Sie steigt mit zunehmendem Alter stetig an. Während die Prävalenzrate in der Altersgruppe von „0-24 Jahre“ bei Männern mit 0,023 pro 100.000 Personen leicht über der Rate bei Frauen mit 0,021 pro 100.000 Personen liegt, beträgt sie in der Altersgruppe von „75-84 Jahre“ bei Männern 16,033 pro 100.000 Personen bzw. bei Frauen 14,050 pro 100.000 Personen. Folglich erkranken Männer häufiger an einer Herzinsuffizienz und deren Prävalenzrate steigt insgesamt mit

zunehmendem Alter stetig an. Dieses Bild zeigt sich auch bei Personen im Alter von „85-109 Jahre“, wobei in dieser Altersgruppe erstmals Frauen mit einem Wert von 28,352 pro 100.000 Personen eine höhere Prävalenzrate aufweisen als Männer mit 27,287 pro 100.000 Personen. (vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten der Herzinsuffizienz-Prävalenz in Deutschland 2017

Geschlecht/Altersgruppe	HF-Patienten	GKV-Versicherte	Prävalenz
Männer			
0–24	2.023	8.638.651	0,023
25–39	9.124	7.076.951	0,129
40–59	143.594	10.007.333	1,435
60–74	364.109	5.333.132	6,827
75–84	428.661	2.673.539	16,033
85–109	182.126	667.444	27,287
Frauen			
0–24	1.681	8.121.360	0,021
25–39	6.359	6.910.345	0,092
40–59	83.873	10.775.356	0,778
60–74	281.086	6.331.633	4,439
75–84	528.398	3.760.762	14,050
85–109	428.961	1.512.997	28,352
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HF: Herzinsuffizienz			
Quelle: Eigene Darstellung nach (Holstiege et al., 2018)			

Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz

Zur Klassifikation des Schweregrads haben sich international wie national die NYHA-Klassen etabliert. Die Dokumentation der NYHA-Klassen bei administrativen Daten ist grundsätzlich über eine entsprechende Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases, 10th Revision, ICD-10)-Kodierung möglich, wird allerdings nicht regelhaft vorgenommen. Im amerikanischen PINNACLE-Register betrug der Anteil symptomatischer Patienten bei einer HF_rEF in einer kürzlich durchgeführten Auswertung 75,9% (Butler et al., 2019). In einer schwedischen Registerauswertung hatten 92% der Patienten mit HF_rEF eine symptomatische Erkrankung (HF_pEF: 84%; HF_mrEF: 87%); der Anteil an Patienten mit mittelschwerer oder schwerer HF_rEF lag bei 47% (Savarese et al., 2018).

Patienten mit HF_rEF

Hinsichtlich des Typs der funktionalen Störung – HF_rEF, HF_mrEF oder HF_pEF – liegen für den gesamtdeutschen Versorgungskontext bislang keine repräsentativen Daten vor. Diese

Information wird nicht in administrativen Datenbanken, wie z. B. in Krankenkassendaten erfasst. Aus diesem Grund werden sowohl Daten regionaler deutscher Erhebungen als auch internationale Daten herangezogen. In einer bevölkerungsbezogenen Kohorte aus Halle an der Saale (CARLA-Studie) hatten von 163 dokumentierten Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz 48% eine reduzierte (HF_rEF; hier definiert als Ejektionsfraktion $\leq 50\%$) und 52% eine erhaltene Ejektionsfraktion (HF_pEF; Ejektionsfraktion $> 50\%$) (Tiller et al., 2013). In einer Würzburger Kohorte, die Patienten mit Herzinsuffizienz einschloss (INH-Studie, N=1.054), lag der Anteil der Patienten mit einer HF_rEF bei 60,8% (Störk et al., 2008). Es wird geschätzt, dass ca. die Hälfte aller Herzinsuffizienzfälle in Deutschland auf einer HF_pEF beruhen (Wachter, 2015). In einer aktuellen schwedischen Registerauswertung lag der Anteil an Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine HF_rEF aufweisen, bei 56% (N=15.849) (Savarese et al., 2018). Gemäß einer internationalen Kohortenstudie (Framingham Study) ist die Prävalenz von HF_rEF in den letzten drei Jahrzehnten im Verhältnis zur Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz gesunken (von 44% auf 31%) – bei gleichzeitigem Anstieg der Prävalenz von HF_pEF (von 41% auf 56%) und HF_mrEF (von 15% auf 13%) (Vasan et al., 2018). Auch andere Quellen weisen auf abnehmende Inzidenzen der HF_rEF hin (Owan et al., 2006; Gerber et al., 2015).

Patienten mit Dekompensationsereignis

Zu Prävalenzraten von Patienten einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz, die eine Dekompensation hatten, liegen bislang keine aussagekräftigen Daten vor. Die EMA beschreibt die Verschlechterung der Herzinsuffizienz in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln für die Behandlung der Herzinsuffizienz. Sie charakterisiert eine Episode einer sich verschlechternden chronischen Herzinsuffizienz als eine Dekompensation des Herzens, die einer Krankenhausbehandlung oder einer ambulanten Notfallbehandlung bedarf. Zu den Kriterien für eine Herzdekompensation gehören Anzeichen und Symptome einer Verschlechterung des klinischen Zustands sowie Anzeichen einer Herzüberlastung, Veränderungen der Biomarker (z. B. BNP und NT-proBNP) und die Notwendigkeit einer akuten Behandlung der Herzinsuffizienz (z. B. Anpassung der Diuretika-Dosis, i.v. Diuretika oder i.v. Vasodilatoren/Inotropika) (Armstrong et al., 2018).

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, lag die jährliche Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungsrate in aktuellen klinischen Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz zwischen 10,5% und 15,6%. Bei Patienten mit sich verschlechternder, chronischer Herzinsuffizienz, die eine Dekompensation hatten, lag dieser Wert hingegen bei 35% (McMurray et al., 2014; Zile et al., 2016; McMurray et al., 2019).

Zum Anteil an prävalenten Patienten mit einem Dekompensationsereignis, definiert als eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder die Notwendigkeit einer i.v. Verabreichung von Diuretika, liegt eine Auswertung von GKV-Routinedaten vor. Der Anteil an Patienten mit einem Dekompensationsereignis lag bei 32,54% der prävalenten Herzinsuffizienz-Population in einem Zeitraum von bis zu maximal 24 Monaten (BAYER Vital GmbH, 2020). Die administrativen Daten sind hinsichtlich der Abschätzung des Patientenanteils mit einem Dekompensationsereignis mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Es wurden hierbei alle

Patienten mit Herzinsuffizienz berücksichtigt, die im Beobachtungszeitraum einen Krankenhausaufenthalt mit „Herzinsuffizienz“ als Primär- oder Sekundärdiagnose aufwiesen. Es ist jedoch insbesondere bei prävalenten Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz möglich, dass diese Patienten zwar unter anderem wegen der Herzinsuffizienz behandelt wurden (z. B. Fortführung der medikamentösen Versorgung im stationären Bereich), aber nicht aufgrund eines Dekompensationsereignisses eingewiesen wurden. Deshalb ist davon auszugehen, dass der Anteil von 32,54% für die prävalente Population eine Überschätzung darstellt. Nur bei weniger als 4% der prävalenten Patienten war „Herzinsuffizienz“ als Aufnahmediagnose dokumentiert. Hier ist es allerdings wahrscheinlich, dass einige Patienten mit einem Dekompensationsereignis zunächst mit einer unspezifischen Diagnose, wie z. B. Atemnot in das Krankenhaus eingewiesen wurden. Deshalb stellt der Anteil von 4% eine Unterschätzung dar.

Zum Anteil an Patienten, deren Dekompensationsereignis lediglich mit einer akuten ambulanten Notfallbehandlung (z. B. i.v. Verabreichung von Diuretika) behandelt wurde, liegen bislang keine belastbaren Daten für die prävalente Population vor. Für die inzidente Population ergab die Auswertung der GKV-Routinedaten, dass lediglich 0,09% der Patienten in den 24 Monaten nach der Erstdiagnose ambulant mit einem i.v. Diuretikum behandelt wurden (BAYER Vital GmbH, 2020). Dieser geringe Anteil spiegelt die Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie wider, gemäß denen eine Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz grundsätzlich stationär behandelt werden soll (Bundesärztekammer et al., 2020). Für die folgende Ableitung der Zielpopulation wird daher angenommen, dass der Anteil an Patienten mit einem Dekompensationsereignis, das ambulant behandelt wird, vernachlässigbar gering ist.

Inzidenz

Zur Bestimmung der Inzidenz der Herzinsuffizienz liegt eine Analyse von GKV-Routinedaten für die Jahre 2011 (Störk et al., 2017) und 2015 bis 2017 vor (BAYER Vital GmbH, 2020).

In der Analyse für das Jahr 2011 wurde eine Gesamtinzidenz von 655 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen (ohne Einschränkung hinsichtlich des Alters) ermittelt. Dies entsprach jährlich 524.000 neuen Patienten mit Herzinsuffizienz, hochgerechnet auf die deutsche GKV-Population. Die Gesamtinzidenz war bei Frauen und Männern ähnlich (665 pro 100.000 Personen gegenüber 645 pro 100.000 Personen) und bei beiden Geschlechtern stieg die Inzidenz neuer Fälle mit zunehmendem Alter an. Nach Alter kategorisiert war die Inzidenz pro 100.000 gefährdeten Personen bei Männern in allen Altersgruppen jedoch höher als bei Frauen (Störk et al., 2017).

In der Analyse für die Jahre 2015 bis 2017 lag die Gesamtzahl der neu diagnostizierten Patienten mit Herzinsuffizienz alters- und geschlechtsadjustiert bei 908 (2015), 938 (2016) bzw. 863 (2017) Neuerkrankungen pro 100.000 erwachsenen Personen. Dies entsprach hochgerechnet einer Anzahl von 625.255 (2015), 647.605 (2016) bzw. 597.814 (2017) Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz pro Jahr in der deutschen

Gesamtbevölkerung (BAYER Vital GmbH, 2020). Ein Trend zu einer steigenden oder sinkenden Inzidenz über den beobachteten Zeitraum ließ sich nicht beobachten.

Das Auftreten eines Dekompensationsereignisses im Rahmen einer sich verschlechternden chronischen Herzinsuffizienz wurde im Rahmen zweier Analysen untersucht: eine Analyse von GKV-Routinedaten für den Zeitraum der Jahre von 2015 bis 2017 (BAYER Vital GmbH, 2020) und eine Auswertung des amerikanischen kardiovaskulären Registers PINNACLE zwischen 2010 und 2016 (Butler et al., 2019).

Bei der GKV-Routinedatenanalyse wurden inzidente Patienten mit Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2015 identifiziert, die bis zu zwei Jahre nach ihrer ersten Diagnose der Herzinsuffizienz nachverfolgt wurden, um ein mögliches Dekompensationsereignis zu erfassen. Ein Dekompensationsereignis wurde dabei entweder als stationäre Behandlung mit Herzinsuffizienz als Haupt- oder Nebentlassungsdiagnose oder als Verschreibung von parenteralem Furosemid innerhalb der zwei Jahre definiert.

Von den 28.455 Patienten, bei denen im Jahr 2015 eine Herzinsuffizienz neu diagnostiziert wurde, entwickelten 3.961 Patienten (13,92%) innerhalb der zwei Jahre nach der Erstdiagnose ein Dekompensationsereignis im Rahmen einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz (BAYER Vital GmbH, 2020). Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz äußerte sich meist in einem Krankenhausaufenthalt mit einer Herzinsuffizienz als Haupt- oder Nebentlassungsdiagnose. Hier wurden 3.935 Patienten identifiziert (13,83% aller inzidenten Patienten mit Herzinsuffizienz im Jahr 2015), während nur 26 zusätzliche Patienten mit sich verschlechternder Herzinsuffizienz durch eine Verschreibung von parenteralem Furosemid ohne stationäre Behandlung erfasst wurden (0,09% aller inzidenten Patienten mit Herzinsuffizienz im Jahr 2015).

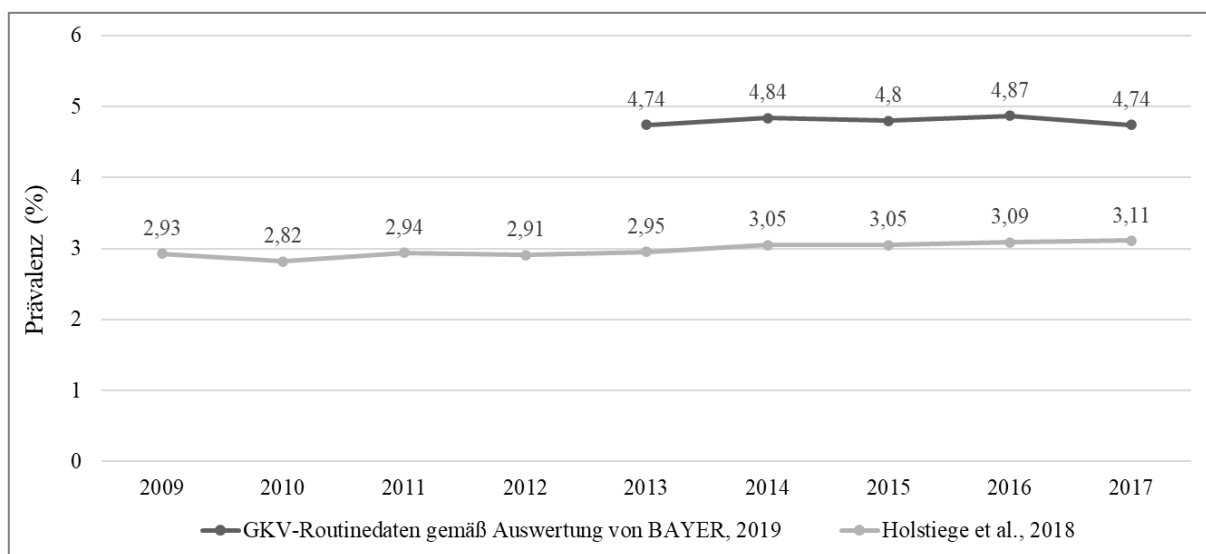
Ähnliche Ergebnisse wurden in der Auswertung des PINNACLE-Registers beobachtet. In einem Studienzeitraum von 1. Juli 2010 bis 30. Juni 2016 wurde bei 1.851 (16,7%) von 11.064 neu erkrankten Patienten mit HFrEF durchschnittlich 1,5 Jahre nach der Diagnose der Herzinsuffizienz ein Dekompensationsereignis im Rahmen einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz festgestellt. Das Dekompensationsereignis war definiert als intravenöse Behandlung mit Diuretika oder als Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (maßgeblich war die Dokumentation in der verlinkten administrativen Datenbank).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Trendanalysen lassen unterschiedliche Prognosen zur Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz in den nächsten fünf Jahren zu.

Die Prävalenzraten der Herzinsuffizienz für die erwachsene Bevölkerung in der Stichprobe der GKV-Routinedaten waren im Zeitraum der Jahre 2013 bis 2017 stabil (Abbildung 3). Auch die

Inzidenzraten zeigten keinen deutlichen Trend für die Jahre 2015 bis 2017. In der Vollerhebung von Holstiege et al. (Holstiege et al., 2018) aus den Jahren 2009 bis 2017 nahm die rohe Prävalenz über den Studienzeitraum von neun Jahren um 17% zu. Bei den Männern war der Anstieg höher (33%) als bei den Frauen (6%). Im Gegensatz zu den rohen Schätzern fand sich für die nach Altersgruppe und Geschlecht standardisierten Werte nur ein geringfügiger Anstieg von 6% über den Studienzeitraum. Während die standardisierte Prävalenz bei den Frauen geringfügig zurückging (-2%), wiesen die Männer auch hier eine deutliche Zunahme von insgesamt noch 17% auf. Vor diesem Hintergrund kann insbesondere bei Männern in den nächsten fünf Jahren ein relevanter Anstieg der standardisierten Prävalenz angenommen werden. Geschlechtsübergreifend ist von einem lediglich geringfügigen Anstieg der standardisierten Prävalenz, aber unter Berücksichtigung der zunehmend älteren Bevölkerung von einer insgesamt leicht ansteigenden rohen Prävalenz auszugehen.



Quelle: eigene Darstellung basierend auf (Holstiege et al., 2018) und (BAYER Vital GmbH, 2020).

Abbildung 3: Verlauf der Prävalenz der Herzinsuffizienz zwischen 2013 und 2017

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vericiguat (VERQUVO®)	84.626-598.954	74.547-527.618

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert auf den in Abschnitt 3.2.3 enthaltenen Angaben und Quellen und wird in folgenden Kalkulationsschritten vorgenommen (Tabelle 3-7):

- #0: Anzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung
- #1: Alters- und geschlechtsadjustierte Prävalenzrate der Herzinsuffizienz
- #2: Anteil der symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz
- #3: Anteil der Patienten mit HFrEF
- #4: Anteil an Patienten mit einem Dekompensationsereignis
- #5: Anteil der Patienten in der GKV-Population

Anzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung

Gemäß der Pressemitteilung des statistischen Bundesamtes vom 21. Juni 2021 lebten zum Jahresende 2020 83,2 Mio. Menschen in Deutschland (DeStatis, 2021).

Alters- und geschlechtsadjustierte Prävalenzrate der Herzinsuffizienz

Für Deutschland liegen aktuelle, repräsentative sowie alters- und geschlechtsadjustierte administrative Daten zur Prävalenz der Herzinsuffizienz vor (Störk et al., 2017; Holstiege et al., 2018). Für die deutsche Gesamtbevölkerung wird eine Prävalenz der Herzinsuffizienz in

der Spannweite von 3,11% bis 3,96% angenommen.¹ In der von Bayer durchgeführten Krankenkassendatenanalyse (BAYER AG, 2021) wurde eine Prävalenzrate von 4,74% für die erwachsene Bevölkerung ermittelt. Sie ist höher als bei den anderen beiden genannten Quellen, da die Bezugspopulation (Erwachsene) kleiner ist und das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei minderjährigen Personen vernachlässigbar ist. Bei Extrapolation auf die deutsche Gesamtbevölkerung (alters- und geschlechtsadjustiert) wurden ca. 3,28 Mio. Patienten mit einer Herzinsuffizienz für das Jahr 2017 ermittelt (BAYER AG, 2021). Dieser Wert liegt innerhalb der berücksichtigten Spannweite für die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (2.587.520-3.294.720) (vgl. Tabelle 3-7).

Anteil der symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz

Der Anteil an Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kann mit Hilfe der NYHA-Klassifikation ermittelt werden. Die Stadien II bis IV umfassen dabei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz. Die NYHA-Klassifikation kann über die ICD-10-Kodierung in administrativen Datenbanken erfasst werden. Die ICD-Kodierung wird jedoch nicht routinemäßig für alle Patienten mit Herzinsuffizienz erfasst, so dass diese nicht repräsentativ ist (Störk et al., 2017). Für die Patienten mit dokumentierter NYHA-Klasse in der GKV-Routinedatenanalyse lag der Anteil der symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz bei 84,7% (Störk et al., 2017). Aufgrund der unsicheren Datenlage für den deutschen Versorgungskontext werden ergänzend internationale Registerdaten herangezogen, um die Unsicherheit in Form einer Spanne abbilden zu können. Gemäß dem amerikanischen PINNACLE-Register und dem schwedischen Swedish-Heart-Failure-Register kann für den Anteil symptomatischer Patienten eine Spanne von 75,9% bis 92% (für Patienten mit HFrEF) angenommen werden (Savarese et al., 2018; Butler et al., 2019).

Anteil der Patienten mit HFrEF

Für Deutschland liegen bislang keine repräsentativen Daten zum Anteil von Patienten mit einer HFrEF vor. Patienten mit Herzinsuffizienz können anhand von administrativen Daten nicht nach HFrEF, HFmrEF und HFpEF differenziert werden. Es wird jedoch allgemein angenommen, dass der Anteil an Patienten mit HFrEF in Deutschland bei ca. 50% liegt (Wachter, 2015). Da für Deutschland nur regionale und teils veraltete Daten vorliegen (Störk et al., 2008; Tiller et al., 2013), werden zusätzlich große internationale Register und Kohortenstudien berücksichtigt (Savarese et al., 2018; Vasan et al., 2018). Für den Anteil an Patienten mit einer HFrEF wird eine Spanne von 31% bis 60,8% angenommen, um die bestehende Unsicherheit für den deutschen Versorgungskontext abzubilden (vgl. Abschnitt 3.2.3).

¹ Eine Einschränkung der Patientenzahl auf erwachsene Patienten muss nicht vorgenommen werden: Die Anzahl an Patienten unter 18 Jahren ist wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt vernachlässigbar klein. Die Prävalenzrate der berücksichtigten Quellen sind alters- und geschlechtsadjustiert und deshalb auf die Gesamtbevölkerung zu beziehen.

Anteil an Patienten mit einem Dekompensationsereignis

Zum Anteil an Patienten mit einem Dekompensationsereignis, definiert als eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder der Notwendigkeit einer i.v. Verabreichung von Diuretika, liegen zwei Untersuchungen jeweils zu inzidenten und prävalenten Patienten mit Herzinsuffizienz vor. Der Anteil an Patienten mit einem Dekompensationsereignis lag hierbei zwischen 13,9% und 16,7% für die inzidente Population mit Herzinsuffizienz (Butler et al., 2019; BAYER AG, 2021) und bei 32,5% bei der prävalenten Population mit Herzinsuffizienz (BAYER AG, 2021). Insbesondere die administrativen Daten zum deutschen Versorgungskontext (BAYER AG, 2021) sind hinsichtlich der Abschätzung des Patientenanteils mit einem Dekompensationsereignis mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Es wurden hierbei alle Patienten berücksichtigt, die im Beobachtungszeitraum eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung mit „Herzinsuffizienz“ als Primär- oder Sekundärdiagnose aufwiesen. Es ist jedoch insbesondere bei prävalenten Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz möglich, dass diese zwar unter anderem aufgrund der Herzinsuffizienz behandelt wurden (z. B. Fortführung der medikamentösen Versorgung im stationären Bereich), aber nicht aufgrund eines Dekompensationsereignisses eingewiesen wurden. Deshalb ist davon auszugehen, dass der Anteil von 32,5% für die prävalente Population eine Überschätzung darstellt. Nur bei weniger als 4% der prävalenten Patienten war „Herzinsuffizienz“ als primäre oder sekundäre Aufnahmediagnose dokumentiert. Hier ist es allerdings wahrscheinlich, dass einige Patienten mit einem Dekompensationsereignis zunächst mit einer unspezifischen Diagnose, wie z. B. Atemnot, in das Krankenhaus eingewiesen wurden. Deshalb stellt der Anteil von 4% eine Unterschätzung dar. Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird deshalb eine Spanne von 13,9% bis 32,5% für den Patientenanteil mit einer Dekompensation berücksichtigt.

Anteil der Patienten in der GKV-Population

Der Anteil an Patienten in der GKV beträgt derzeit ca. 88,09% (GKV Spitzenverband, 2020).

Tabelle 3-7: Kalkulationsschritte zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Kalkulationsschritt	Untergrenze der absoluten Anzahl an Patienten	Obergrenze der absoluten Anzahl an Patienten
#0: Anzahl der Personen in der dt. Bevölkerung	83.200.000 (DeStatis, 2021)	
#1: Alters- und geschlechtsadjustierte Prävalenz der Herzinsuffizienz	3,11% (Holstiege et al., 2018) 2.587.520	3,96% (Störk et al., 2017) 3.294.720
#2: Anteil der symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz	75,9% (Butler et al., 2019) 1.963.928	92% (Savarese et al., 2018) 3.031.142
#3: Anteil der Patienten mit HFrEF	31% (Vasan et al., 2018) 608.818	60,8% (Störk et al., 2008) 1.842.935
#4: Anteil an Patienten nach einem Dekompensationsereignis	13,9% (BAYER AG, 2021) 84.626	32,5% (BAYER AG, 2021) 598.954
#5: Anteil der Patienten in der GKV-Population	88,09% (GKV Spitzenverband, 2020) 74.547	88,09% (GKV Spitzenverband, 2020) 527.618
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion		

Bei Anwendung der beschriebenen Kalkulationsschritte beläuft sich die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf **84.626** bis **598.954** und in der GKV-Zielpopulation auf **74.547** bis **527.618**.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben

aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vericiguat (VERQUVO®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Gering	74.547 – 527.618

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der Fachinformation für VERQUVO® (BAYER AG, 2021).

Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.4.2 von Modul 4 A.

Die Anzahl der Patienten in der GKV für die entsprechende Patientengruppe entspricht der gesamten in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Charakterisierung der Zielpopulation basiert auf den Angaben zum Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation.

Die Angaben zur Erkrankung basieren insbesondere auf den aktuellen nationalen Versorgungsleitlinien und europäischen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC).

Für die Beschreibung der Erkrankung und Herleitung der Prävalenz und Inzidenz wurden darüber hinaus orientierende Literaturrecherchen durchgeführt. Zudem wurde in nationale Statistiken des statistischen Bundesamts und auf Webseiten der EMA, des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) recherchiert.

Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Balion, C., Don-Wauchope, A., Hill, S., Santaguida, P. & Agency for Healthcare Research and Quality 2013. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure.
4. BAYER AG. 2021. Fachinformation VERQUVO®.

5. BAYER Vital GmbH 2020. Epidemiology, patient characteristics and utilization of healthcare resources of heart failure patients in Germany.
6. Becker C. & Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen. 2018. Natriuretische Peptide bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz in Diast-CHF - eine prospektive Beobachtungsstudie über neun Jahre - INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen. Verfügbar unter: <https://ediss.uni-goettingen.de/bitstream/handle/21.11130/00-1735-0000-0003-C146-4/DoktorarbeitChristianBeckerSUB.pdf?sequence=1>
7. Bello, N. A., Claggett, B., Desai, A. S., McMurray, J. J., Granger, C. B., Yusuf, S., et al. 2014. Influence of previous heart failure hospitalization on cardiovascular events in patients with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 7(4), 590-5.
8. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., et al. 2019. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528.
9. Biermann, J., Neumann, T., Angermann, C. E., Erbel, R., Maisch, B., Pittrow, D., et al. 2012. Economic burden of patients with various etiologies of chronic systolic heart failure analyzed by resource use and costs. *Int J Cardiol*, 156(3), 323-5.
10. Braga, J. R., Tu, J. V., Austin, P. C., Sutradhar, R., Ross, H. J. & Lee, D. S. 2018. 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*, 4(1), 18-26.
11. 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>
12. 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.
13. Butler, J., Anstrom, K. J., & Armstrong, P. W. 2020. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials. *Circulation*, 142(8), 717-9.
14. Cowie, M. R., Anker, S. D., Cleland, J. G. F., Felker, G. M., Filippatos, G., Jaarsma, T., et al. 2014. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail*, 1(2), 110-45.
15. 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].
16. DeStatis. 2020b. *Häufigste weibliche Todesursachen 2018* [Online]. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Grafik/Interaktiv/haeufigste-todesursachen-weiblich.html> [Aufgerufen am 07.09.2020].
17. DeStatis. 2021. *Pressemitteilung Nr. 287 vom 21. Juni 2021* [Online]. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/06/PD21_287_12411.htm [Aufgerufen am 06.07.2021].

18. European Medicines Agency (EMA). 2017. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure (CPMP/EWP/235/95, Rev.2)
19. Ezekowitz, J. A., O'Meara, E., McDonald, M. A., Abrams, H., Chan, M., Ducharme, A., et al. 2017. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*, 33(11), 1342-433.
20. Gerber, Y., Weston, S. A., Redfield, M. M., Chamberlain, A. M., Manemann, S. M., Jiang, R., et al. 2015. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*, 175(6), 996-1004.
21. Gheorghiade, M., De Luca, L., Fonarow, G. C., Filippatos, G., Metra, M. & Francis, G. S. 2005. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*, 96(6a), 11g-7g.
22. Gheorghiade, 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.
23. GKV Spitzenverband 2020. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung.
24. Greene, S. J., Fonarow, G. C. & Butler, J. 2020. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail*, 13(6), e007132.
25. Holstiege, J., Akmatov, M. K., Steffen, A. & Bätzing, J. 2018. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten.
26. Mant, J., Doust, J., Roalfe, A., Barton, P., Cowie, M. R., Glasziou, P., et al. 2009. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*, 13(32), 1-207, iii.
27. McDonagh, T., A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., et al. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*(00), 1-128.
28. McMurray, J. J. V., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., et al. 2014. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993-1004.
29. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., et al. 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995-2008.
30. Meisel, S. R., Januzzi, J. L., Medvedovski, M., Sharist, M., Shochat, M., Ashkar, J., et al. 2012. Pre-admission NT-proBNP improves diagnostic yield and risk stratification - the NT-proBNP for Evaluation of dyspnoeic patients in the Emergency Room and hospital (BNP4EVER) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 1(2), 99-108.
31. Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J. G. F., Kozhuharov, N., et al. 2019. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 715-31.
32. National Institute for Health and Care Excellence 2014. Acute heart failure: diagnosis and management.
33. Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L. & Redfield, M. M. 2006. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 355(3), 251-9.

34. Pieske, B., Butler, J., Filippatos, G., Lam, C., Maggioni, A. P., Ponikowski, P., et al. 2014. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulatOR in heArT failurE Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail*, 16(9), 1026-38.
35. 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.
36. Savarese, G., Orsini, N., Hage, C., Vedin, O., Cosentino, F., Rosano, G. M. C., et al. 2018. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. *JACC: Heart Failure*, 6(3), 246-56.
37. Schmidt, S., Hendricks, V., Griebenow, R. & Riedel, R. 2013. Demographic change and its impact on the health-care budget for heart failure inpatients in Germany during 1995–2025. *Herz*, 38(8), 862-7.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2016. SIGN 147 • Management of chronic heart failure.
39. Setoguchi, S., Stevenson, L. W. & Schneeweiss, S. 2007. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*, 154(2), 260-6.
40. Shah, A. M., Claggett, B., Loehr, L. R., Chang, P. P., Matsushita, K., Kitzman, D., et al. 2017. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 135(3), 224-40.
41. Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., Skali, H., McMurray, J. J., Granger, C. B., et al. 2007. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 116(13), 1482-7.
42. Stienen, S., Salah, K., Moons, A. H., Bakx, A. L., van Pol, P., Kortz, R. A. M., et al. 2018. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation*, 137(16), 1671-83.
43. Störk, S., Hense, H. W., Zentgraf, C., Uebelacker, I., Jahns, R., Ertl, G., et al. 2008. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail*, 10(12), 1236-45.
44. Störk, S., Handrock, R., Jacob, J., Walker, J., Calado, F., Lahoz, R., et al. 2017. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology*, 106(11), 913-22.
45. Tiller, D., Russ, M., Greiser, K. H., Nuding, S., Ebelt, H., Kluttig, A., et al. 2013. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One*, 8(3), e59225.
46. Vasan, R. S., Xanthakis, V., Lyass, A., Andersson, C., Tsao, C., Cheng, S., et al. 2018. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11(1), 1-11.
47. Wachter, R. 2015. Diastolische Herzinsuffizienz und Multimorbidität. *Dtsch Med Wochenschr*, 140(06), 402-5.

48. 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.
49. 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.
50. Zile, M. R., Claggett, B. L., Prescott, M. F., McMurray, J. J., Packer, M., Rouleau, J. L., et al. 2016. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 68(22), 2425-36.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vericiguat (VERQUVO®) ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 10 mg	365	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Optimierte Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Vericiguat wird zusätzlich zu anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet. i.v.: Intravenös Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Vericiguat basieren auf der Fachinformation des Fertigarzneimittels VERQUVO® (BAYER AG, 2021). Für die Angaben zu Vericiguat wird im Folgenden von einer kontinuierlichen, einmal täglichen Dauerbehandlung mit der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg ausgegangen. Auf eine gesonderte Darstellung der Behandlungsmodalitäten und Kosten für die Titrationsphase wird, analog zum Vorgehen des G-BA in vorherigen Verfahren mit vergleichbarer Konstellation, verzichtet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016).

Als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die ZVT keine allgemeinen Angaben zum Behandlungsmodus machen. Je nach Therapiesituation des einzelnen Patienten können unterschiedliche Behandlungsmodi vorliegen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vericiguat (VERQUVO®) ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 10 mg	365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Optimierte Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Vericiguat wird zusätzlich zu anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet. i.v.: Intravenös			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vericiguat (VERQUVO®) ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	365	1 Tablette à 10 mg täglich	<i>Jahresdurchschnittsverbrauch</i> 365 Tabletten (Erhaltungsdosis: 10 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Optimierte Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Vericiguat wird zusätzlich zu anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet. i.v.: Intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Vericiguat basieren auf der Fachinformation des Fertigarzneimittels VERQUVO® (BAYER AG, 2021).

Als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die ZVT keine allgemeinen Angaben zum Verbrauch machen. Je nach Therapiesituation kann der Arzneimittelverbrauch des einzelnen Patienten unterschiedlich sein.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vericigat (VERQUVO®) ^a 10 mg Filmtabletten	438,50 €	413,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Optimierte Standardtherapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
^a Vericigat wird zusätzlich zu anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Vericigat beziehen sich auf die wirtschaftlichste Packung des Fertigarzneimittels VERQUVO® mit der Erhaltungsdosis von 10 mg. Gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2021) ist dies die N3-Packung mit 98 Tabletten. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) dieser Packung beträgt laut Lauer-Taxe mit Stand vom 15.09.2021 438,50 €. Abziehen von diesem Betrag sind der gesetzliche Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7% (entspricht hier 23,67 €) sowie der gesetzliche

Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €. Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für Vericiguat Kosten von 413,06 €.

Als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die ZVT keine allgemeinen Angaben zu den Kosten je Packung machen. Je nach Therapiesituation können die angewendeten Arzneimittel sowie deren Kosten für den einzelnen Patienten unterschiedlich sein.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vericiguat (VERQUVO®) ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Optimierte Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Vericiguat wird zusätzlich zu anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Vericiguat (VERQUVO®) entstehen gemäß der Fachinformation keine regelhaften zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (BAYER AG, 2021).

Als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die ZVT keine allgemeinen Angaben zu regelhaft entstehenden

zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen machen. Je nach Therapiesituation des einzelnen Patienten können unterschiedliche zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Vericiguat (VERQUVO®) entstehen gemäß der Fachinformation keine regelhaften zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (BAYER AG, 2021).

Als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die ZVT keine allgemeinen Angaben zu regelhaft entstehenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bzw. deren Kosten machen.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vericiguat (VERQUVO®) ^a	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Optimierte Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Vericiguat wird zusätzlich zu anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar

und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die in Tabelle 3-16 dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und den Jahrestherapiekosten für Vericiguat ergeben sich aus den Berechnungen, die in der beigefügten Excel-Tabelle durchgeführt wurden (BAYER Vital GmbH, 2021).

Als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Da die Optimierung der Standardtherapie patientenindividuell vorzunehmen ist, lassen sich für die ZVT keine allgemeinen Angaben zu den Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten machen.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vericiguat (VERQUVO®) ^a 10 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	1.538,44 €	Entfällt	Entfällt	1.538,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Optimierte Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Patientenindividuell unterschiedlich			
a: Vericiguat wird zusätzlich zu anderen Herzinsuffizienz-Therapien angewendet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Versorgungskontext und Patientenpräferenz

Als ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Trotz moderner Therapieansätze ist die chronische Herzinsuffizienz in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen sowie der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt (Pieske et al., 2014; DeStatis, 2020a; DeStatis, 2020b). Das Risiko, zu versterben oder erneut stationär behandelt werden zu müssen, ist bei Patienten nach

einem Dekompensationsereignis im Rahmen einer sich verschlechternden chronischen Herzinsuffizienz trotz der derzeit verfügbaren Therapieoptionen besonders hoch (Butler et al., 2019). Folglich besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an zusätzlichen Behandlungsstrategien, welche die genannten Risiken von Patienten in der vorliegenden Zielpopulation reduzieren können (Gheorghiu et al., 2013; Ponikowski et al., 2016). Erkenntnisse zur Patientenpräferenz liegen jedoch noch nicht vor. Welchen Anteil an der Versorgung Vericiguat vor diesem Hintergrund haben wird, lässt sich derzeit daher nicht sicher abschätzen.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von VERQUVO® beschreibt zwei Kontraindikationen, bei deren Vorliegen Vericiguat nicht angewendet werden darf: Eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sowie die gleichzeitige Anwendung anderer Stimulatoren der sGC wie z. B. Riociguat (BAYER AG, 2021). Der Einfluss dieser Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile von Vericiguat ist derzeit unklar. Weniger als 0,2% der für die Teilnahme an der Zulassungsstudie VICTORIA gescreenten Patienten wurden aufgrund einer bekannten Überempfindlichkeit gegen einen sGC-Stimulator von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Der einzige andere zugelassene sGC-Stimulator Riociguat ist zudem in einem anderen Anwendungsgebiet als Vericiguat zugelassen. Insgesamt wird daher von einem geringen Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile von Vericiguat ausgegangen (BAYER AG, 2019; BAYER AG, 2021).

Therapieabbrüche

Bei Vericiguat handelt es sich um eine kontinuierliche Dauertherapie. Laut Fachinformation soll bei Verträglichkeitsproblemen in Form einer symptomatischen Hypotonie oder eines systolischen Blutdrucks unter 90 mmHg die Dosis reduziert oder die Therapie abgesetzt werden (BAYER AG, 2021). In der Zulassungsstudie VICTORIA brachen ca. 2,0% der Patienten die Therapie mit Vericiguat wegen des Auftretens einer Hypotonie ab (siehe Modul 4). Wie viele Patienten die Therapie mit Vericiguat in der Regelversorgung aufgrund eines Verträglichkeitsproblems werden abbrechen müssen, ist derzeit unklar.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund seltener Therapieabbrüche wegen einer Hypotonie ist bei einzelnen Patienten mit einem geringeren Jahresverbrauch an Vericiguat als in Tabelle 3-11 angegeben zu rechnen, da diese Patienten weniger als 365 Tage behandelt werden. Daraus ergibt sich eine geringfügige Reduktion der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten, da nicht alle mit Vericiguat behandelten Patienten die zur Berechnung veranschlagten 365 Tabletten pro Jahr verbrauchen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel Vericiguat und des Verbrauches wurden die Angaben aus der Fachinformationen von VERQUVO® herangezogen (BAYER AG, 2021).

Angaben zu den Kosten und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sind der Lauer-Taxe bzw. den gültigen Fassungen von § 130 SGB V und § 130a SGB V zum Stand 15.09.2021 entnommen.

Angaben für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Vericiguat wurden aus der Fachinformationen von VERQUVO® entnommen (BAYER AG, 2021). Datengrundlage für die Kostendarstellung ist die Lauer-Taxe zum Stand 15.09.2021.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. BAYER AG. 2019. Fachinformation Adempas® 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten.
2. BAYER AG. 2021. Fachinformation VERQUVO®.

3. BAYER Vital GmbH 2021. Berechnung der Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels Vericiguat.
4. 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.
5. 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].
6. DeStatis. 2020b. *Häufigste weibliche Todesursachen 2018* [Online]. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Grafik/Interaktiv/haeufigste-todesursachen-weiblich.html> [Aufgerufen am 07.09.2020].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Tragende Gründe zum 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3823/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_TrG.pdf
8. 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.
9. Pieske, B., Butler, J., Filippatos, G., Lam, C., Maggioni, A. P., Ponikowski, P., et al. 2014. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulatO in heArT failurE Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail*, 16(9), 1026-38.
10. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den entsprechenden Abschnitten aus der aktuell gültigen Fachinformation von VERQUVO® mit Stand Juli 2021 entnommen (BAYER AG, 2021). Sofern im folgenden Text auf bestimmte Abschnitte verwiesen wird, beziehen sich diese Verweise auf die entsprechenden Abschnitte der Fachinformation.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 NT-proBNP-Spiegeln (siehe Abschnitt 5.1).

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung sollte nicht bei Patienten mit einem SBD < 100 mmHg begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ausgelassene Dosis

Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte diese am selben Tag der ausgelassenen Dosis nachgeholt werden, sobald der Patient daran denkt. Patienten sollten nicht zwei Dosen Vericiguat am selben Tag einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wird eine Behandlung mit Vericiguat nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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 (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. VERQUVO sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zerstoßene Tabletten

Für Patienten, die nicht in der Lage sind ganze Tabletten zu schlucken, kann VERQUVO unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser gemischt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung anderer Stimulatoren der sGC wie z. B. Riociguat (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Vericiguat kann eine symptomatische Hypotonie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). 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 (siehe Abschnitt 4.5). Falls bei Patienten Verträglichkeitsprobleme auftreten (symptomatische Hypotonie oder SBD unter 90 mmHg), wird eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen von Vericiguat empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Eine gleichzeitige Anwendung von Vericiguat und 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 (siehe Abschnitt 4.5).

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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht, deshalb wird die Behandlung mit Vericiguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Vericiguat mit hämodynamisch wirksamen Substanzen hatte keine mehr als additive Wirkung zur Folge (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Darüber hinaus

verringerte Vericiguat den systolischen Blutdruck um etwa 1 bis 2 mmHg bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Andere Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC)

VERQUVO ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig andere Stimulatoren der sGC wie z. B. Riociguat anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

PDE-5-Hemmer

Die Gabe von Einzeldosen Sildenafil (25, 50 oder 100 mg) zusätzlich zu mehreren Dosen Vericiguat (10 mg) einmal täglich war bei gesunden Probanden mit einer zusätzlichen Senkung des Blutdrucks (BD) im Sitzen um bis zu 5,4 mmHg (systolischer/diastolischer BD, mittlerer arterieller Druck [MAD]) verbunden im Vergleich zur Anwendung von Vericiguat allein. Ein dosisabhängiger Trend war bei den verschiedenen Sildenafil-Dosen nicht erkennbar.

Eine gleichzeitige Gabe ging nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf die Exposition (AUC und C_{\max}) eines der beiden Arzneimittel einher.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vericiguat und 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Die Gabe einer Einzeldosis Vericiguat (15 mg) veränderte bei gesunden Probanden nicht die Wirkung von Acetylsalicylsäure (500 mg) auf die Blutungszeit oder die Thrombozytenaggregation. Blutungszeit oder Thrombozytenaggregation veränderten sich nicht unter der Behandlung mit Vericiguat (15 mg) allein.

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure war nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf die Vericiguat-Exposition (AUC und C_{\max}) verbunden.

Warfarin

Die Gabe mehrerer Dosen Vericiguat (10 mg) einmal täglich veränderte bei gesunden Probanden nicht die Wirkung einer Einzeldosis Warfarin (25 mg) auf die Prothrombinzeit und die Aktivitäten der Faktoren II, VII und X.

Die gemeinsame Gabe ging nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf die Exposition (AUC und C_{\max}) eines der beiden Arzneimittel einher.

Kombination von Sacubitril/Valsartan

Die Gabe von mehreren Dosen Vericiguat (2,5 mg) zusätzlich zu mehreren Dosen Sacubitril/Valsartan (97/103 mg) hatte bei gesunden Probanden keine zusätzliche Wirkung auf den Blutdruck im Sitzen verglichen mit der Gabe von Sacubitril/Valsartan allein.

Die gemeinsame Gabe ging nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf die Exposition (AUC und C_{max}) eines der beiden Arzneimittel einher.

Organische Nitrate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer Dosen Vericiguat aufdosiert auf 10 mg einmal täglich führte bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu keiner signifikanten Veränderung der Wirkung von kurz- und langwirksamen Nitraten (Nitroglycerin-Spray und Isosorbidmononitrat [ISMN]) auf den Blutdruck im Sitzen. Die gleichzeitige Anwendung von kurzwirksamen Nitraten wurde von Patienten mit Herzinsuffizienz gut vertragen. Zur gleichzeitigen Anwendung von Vericiguat und langwirksamen Nitraten bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Vericiguat wird beim Menschen über mehrere Wege eliminiert. Der dominierende Weg ist eine Glucuronidierung über UGT1A9 und UGT1A1. Vericiguat beeinflusst die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel nicht (siehe Abschnitt 5.2).

UGT1A9/1A1-Inhibitoren

Vericiguat wird durch UGT1A9 und UGT1A1 metabolisiert. Inhibitoren dieser UGTs können zu einer erhöhten Vericiguat-Exposition führen.

Es wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Vericiguat-Exposition beobachtet, wenn Vericiguat zusammen mit Mefenamensäure (schwacher bis mittelstarker UGT1A9-Inhibitor) gegeben wurde.

Da eine starke Hemmung von UGT1A9 oder kombiniert von UGT1A9/1A1 in klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien aufgrund des Fehlens verfügbarer Inhibitoren nicht untersucht wurde, sind die klinischen Folgen einer gemeinsamen Gabe mit solchen Arzneimitteln derzeit unbekannt.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Die gemeinsame Behandlung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, wie z. B. Protonenpumpenhemmer (Omeprazol), H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Antazida (Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid), hatte keinen Einfluss auf die Vericiguat-Exposition, wenn Vericiguat von Patienten mit Herzinsuffizienz wie vorgeschrieben zu einer Mahlzeit eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Keine signifikanten Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die einen oder mehrere Eliminationswege von Vericiguat beeinflussen, hat keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vericiguat.

Es wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Vericiguat-Exposition beobachtet, wenn Vericiguat gemeinsam mit Ketoconazol („Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP- und Transporter-Proteine) oder Rifampicin („Multi-Pathway-Induktor“ für UGT-, CYP- und Transporter-Proteine) angewendet wurde.

Es wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Exposition gegenüber Midazolam (CYP3A-Substrat) oder Digoxin (P-gp-Substrat) beobachtet, wenn Vericiguat mit diesen Arzneimitteln gleichzeitig angewendet wurde.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vericiguat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei gleichzeitig auftretender Toxizität für das Muttertier gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte Vericiguat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen zur Ausscheidung von Vericiguat in die Muttermilch, zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion vor. Vericiguat ist in der Milch von säugenden Ratten vorhanden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Vericiguat verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Vericiguat zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Vericiguat auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie an männlichen und weiblichen Ratten zeigte Vericiguat keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vericiguat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel auftreten kann.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung während der Behandlung mit Vericiguat war Hypotonie (16,4%).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Vericiguat wurde in einer Phase-III-Studie (VICTORIA) untersucht, in der insgesamt 2.519 Patienten mit Vericiguat behandelt wurden (bis zu 10 mg einmal täglich) (siehe Abschnitt 5.1). Die mittlere Dauer der Vericiguat-Exposition betrug 1 Jahr und die maximale Dauer 2,6 Jahre.

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen von Vericiguat sind in der nachfolgenden Tabelle gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Table 1: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerz
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Dyspepsie Erbrechen Gastroösophageale Refluxkrankheit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie

Im Verlauf der VICTORIA-Studie war die mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks bei Patienten, die Vericiguat erhielten, ungefähr 1 bis 2 mmHg größer als unter Placebo. In VICTORIA wurde bei 16,4% der mit Vericiguat behandelten Patienten eine Hypotonie berichtet, verglichen mit 14,9% der Patienten unter Placebo. Dies schließt auch eine orthostatische Hypotonie mit ein, die bei 1,3% der mit Vericiguat behandelten Patienten berichtet wurde, verglichen mit 1,0% der Patienten unter Placebo. Eine symptomatische Hypotonie wurde bei 9,1% der mit Vericiguat behandelten Patienten berichtet und bei 7,9% der Patienten unter Placebo. Diese wurde bei 1,2% der mit Vericiguat behandelten Patienten und 1,5% der Patienten unter Placebo als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Eine Überdosierung von Vericiguat kann eine Hypotonie hervorrufen. Bei Bedarf sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Aufgrund der starken Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass das Arzneimittel durch Hämodialyse entfernt werden kann.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ des EPAR wird darauf hingewiesen, dass Vericiguat (VERQUVO®) der Verschreibungspflicht unterliegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für VERQUVO® wurde im zentralen Zulassungsverfahren kein Annex IV des EPAR erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) von Vericiguat beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen sind in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend des RMP von Vericiguat

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²) (fehlende Informationen)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation <p>Routinemäßige Risikokommunikation zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikobewältigung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eine Behandlung mit Vericiguat wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer eGFR von < 15 ml/min/1,73 m² zu Behandlungsbeginn sowie Dialysepatienten (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) <p>Andere, über die Fachinformation hinausgehende routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Identifizierung von Sicherheitssignalen hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fragebogen zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (fehlende Informationen)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation <p>Routinemäßige Risikokommunikation zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Risikobewältigung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlung mit Vericiguat wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) <p>Andere, über die Fachinformation hinausgehende routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Identifizierung von Sicherheitssignalen hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fragebogen zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 3.4.1 Die Angaben zu den Anforderungen stammen aus der aktuell gültigen Fachinformation von VERQUVO® (BAYER AG, 2021).

Zu 3.4.2 Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden aus dem Anhang II der deutschsprachigen (EU) Produktinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2021a).

Zu 3.4.3 Für die Anforderungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von VERQUVO® wurden die Informationen aus dem Anhang II der deutschsprachigen (EU) Produktinformation herangezogen (European Medicines Agency (EMA), 2021a).

Zu 3.4.4 Die Informationen zum RMP stammen aus dem EU Risk Management Plan VERQUVO® Version 0.4 vom 21. Mai 2021 sowie der zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers ebenfalls im EPAR auf der Homepage der EMA dazu veröffentlichten Zusammenfassung (European Medicines Agency (EMA), 2021b). Zusätzlich wurden, falls nötig, entsprechende Information aus der aktuell gültigen Fachinformation von VERQUVO® entnommen (BAYER AG, 2021).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. BAYER AG. 2021. Fachinformation VERQUVO®.
2. European Medicines Agency (EMA). 2021a. Produktinformation Verquvo.
3. European Medicines Agency (EMA). 2021b. Assessment report Verquvo.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Es wurden keine erforderlichen ärztlichen Leistungen identifiziert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben zu den erforderlichen ärztlichen Leistungen entsprechen der Fachinformation von VERQUVO® mit Stand Juli 2021 (BAYER AG, 2021).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es wurden keine erforderlichen ärztlichen Leistungen identifiziert.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. BAYER AG. 2021. Fachinformation VERQUVO®.