

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vericiguat

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

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

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

## **Ergebnisse**

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

## ***Studiendesign***

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

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

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

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

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

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

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

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

#### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

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

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

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

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

### ***Umsetzung der Empfehlungen zur Therapieanpassung bei persistierender Symptomatik***

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

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

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

### *Einschätzung der Aussagesicherheit*

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

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

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

### **Ergebnisse**

#### *Mortalität*

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

#### *Morbidität*

##### Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

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

### Myokardinfarkt

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

### Schlaganfall

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

### Gesundheitszustand

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

### Nebenwirkungen

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

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

#### Abbruch wegen UEs

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

#### Hypotonie (SUEs)

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

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)

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

### Vorhofflimmern (SUEs)

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

Tabelle 3: Vericiguat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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