

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vericiguat (VERQUVO®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	44
4.2.1 Fragestellung.....	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	46
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	53
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	80
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	83
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	91
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	93
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	94
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	97
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	129
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	130
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	132
4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtmortalität.....	134
4.3.1.3.1.2 Mortalität – Kardiovaskulär-bedingter Tod.....	138

4.3.1.3.1.3	Morbidität – Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	142
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	148
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	152
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen.....	159
4.3.1.3.1.7	Morbidität – Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	163
4.3.1.3.1.8	Morbidität – Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	172
4.3.1.3.1.9	Morbidität – EQ-5D VAS.....	175
4.3.1.3.1.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – KCCQ.....	184
4.3.1.3.1.11	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten jeglicher UE.....	214
4.3.1.3.1.12	Unerwünschte Ereignisse – UE von speziellem Interesse.....	217
4.3.1.3.1.13	Unerwünschte Ereignisse – UE nach SOC und PT	226
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	252
4.3.1.3.2.1	Mortalität – Gesamtmortalität	273
4.3.1.3.2.2	Mortalität – Kardiovaskulär-bedingter Tod.....	273
4.3.1.3.2.3	Morbidität – Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	273
4.3.1.3.2.4	Morbidität – Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	276
4.3.1.3.2.5	Morbidität – Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	278
4.3.1.3.2.6	Morbidität – Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen.....	279
4.3.1.3.2.7	Morbidität – Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	282
4.3.1.3.2.8	Morbidität – Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	284
4.3.1.3.2.9	Morbidität – EQ-5D VAS.....	285
4.3.1.3.2.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – KCCQ.....	292
4.3.1.3.2.11	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten jeglicher UE.....	301
4.3.1.3.2.12	Unerwünschte Ereignisse – UE von speziellem Interesse.....	303
4.3.1.3.2.13	Unerwünschte Ereignisse – UE nach SOC und PT	307
4.3.1.3.2.14	Fazit zu Subgruppenanalysen	321
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	324
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	324
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	324
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	325
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	325
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	326
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	326
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	329
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	329

4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	329
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	329
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	330
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	331
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	331
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	332
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	333
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	333
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	333
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	334
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	334
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	334
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	335
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	335
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	335
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	335
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	337
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	359
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	359
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	359
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	359
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	360
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	360
4.6	Referenzliste.....	362
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		371
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		374
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		376
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		377
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		382
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		395
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen.....		419

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vericiguat	20
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die Studie VICTORIA.....	25
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vericiguat	47
Tabelle 4-4: Durchgeführte Sensitivitätsanalysen für Mortalitäts- und Morbiditätspunkte der VICTORIA-Studie	81
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Zielpopulation – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	102
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulation – Baseline-Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	103
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zielpopulation – Disposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	107
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulation – Ausmaß der Exposition gegenüber Vericiguat und Placebo (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	107
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Zielpopulation – Standardtherapie der Herzinsuffizienz zu Baseline (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	108
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Zielpopulation – Standardtherapie der Herzinsuffizienz während des Follow-Up (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	110

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Zielpopulation – Dosismodifikationen der Standardtherapie der Herzinsuffizienz während des Follow-Up (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	113
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Zielpopulation – Beobachtungsdauern für die Mortalitäts- und die Morbiditätsendpunkte exklusive der patientenberichteten Endpunkte (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	113
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Zielpopulation – Beobachtungsdauern für die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die UE (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	115
Tabelle 4-21: Dosisanpassung der Standardtherapie oder Neuintiierung– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-22: Veränderung des HbA1c über den Studienverlauf (Patienten mit Diabetes mellitus) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-23: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf (Patienten mit Hypertonie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtmortalität	134
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtmortalität (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	136
Tabelle 4-29: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingter Tod	138
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingter Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-31: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingter Tod (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	140
Tabelle 4-32: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.....	142
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	144

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	146
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	148
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	150
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite.....	152
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	155
Tabelle 4-42: Ergebnisse für dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	157
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen	159
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	161
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	162
Tabelle 4-47: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	163
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	166

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	168
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	170
Tabelle 4-52: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	172
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-54: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	173
Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-5D VAS	175
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten und Compliance für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	177
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der LOCF-Imputationsmethode für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	181
Tabelle 4-59: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	182
Tabelle 4-60: Operationalisierung von KCCQ.....	185
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten und Compliance für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	187
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der LOCF-Imputationsmethode für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	191
Tabelle 4-64: Ergebnisse für KCCQ – TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	194
Tabelle 4-65: Ergebnisse für KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	196
Tabelle 4-66: Ergebnisse für KCCQ – OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	198
Tabelle 4-67: Ergebnisse für KCCQ – PLS (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	200

Tabelle 4-68: Ergebnisse für KCCQ – <i>QLS</i> (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	202
Tabelle 4-69: Ergebnisse für KCCQ – <i>SBS</i> (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	204
Tabelle 4-70: Ergebnisse für KCCQ – <i>SES</i> (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	206
Tabelle 4-71: Ergebnisse für KCCQ – <i>SFS</i> (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	208
Tabelle 4-72: Ergebnisse für KCCQ – <i>SLS</i> (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	210
Tabelle 4-73: Ergebnisse für KCCQ – <i>SSS</i> (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	212
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Gesamtraten jeglicher UE	214
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten jeglicher UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Gesamtraten jeglicher UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	216
Tabelle 4-77: Operationalisierung von UE von speziellem Interesse	217
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von speziellem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-79: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	220
Tabelle 4-80: Ergebnisse für SUE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	221
Tabelle 4-81: Ergebnisse für milde UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	222
Tabelle 4-82: Ergebnisse für moderate UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	224
Tabelle 4-83: Ergebnisse für schwere UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	225
Tabelle 4-84: Operationalisierung von UE nach SOC und PT	226

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	228
Tabelle 4-87: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	236
Tabelle 4-88: Ergebnisse für milde UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	239
Tabelle 4-89: Ergebnisse für moderate UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	245
Tabelle 4-90: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	249
Tabelle 4-91 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie VICTORIA	254
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VICTORIA.....	259
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	273
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	275
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	276
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte	

Visite (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	278
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	279
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	283
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	284
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	285
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	287
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für die Verschlechterung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	289
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	290
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	291
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	292
Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	293
Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	294
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verbesserung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	296
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	297

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	298
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	299
Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für moderate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	301
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	302
Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	303
Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für SUE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	304
Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für moderate UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	305
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für schwere UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	306
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	307
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	309
Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für SUE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	311
Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für milde UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	313
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für milde UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	314
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für moderate UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	317
Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für moderate UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	319

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für schwere UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	321
Tabelle 4-126: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening und NT-proBNP ≤5.314 pg/ml zu Baseline).....	323
Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	326
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	326
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	327
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	327
Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	328
Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	330
Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	331
Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	331
Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	332
Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	334
Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	334
Tabelle 4-138: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die Studie VICTORIA.....	341
Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	359
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VICTORIA.....	383
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VICTORIA.....	396

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Abbildung 2: Häufigkeit einzelner Wirkstoffklassen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz im Studienverlauf	123
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	137
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingter Tod (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	141
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	145
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	147
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	151
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	156
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	158
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	167
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	169
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	171

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)	174
Abbildung 14: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	184
Abbildung 15: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – TSS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	195
Abbildung 16: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – CSS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	197
Abbildung 17: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – OSS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	199
Abbildung 18: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – PLS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	201
Abbildung 19: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – QLS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	203
Abbildung 20: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SBS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	205
Abbildung 21: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SES der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	207
Abbildung 22: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SFS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	209
Abbildung 23: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SLS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	211
Abbildung 24: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SSS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening).....	213
Abbildung 25 Flussdiagramm der Studie VICTORIA (ITT-Population)	394

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACE-I	Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Ärzteschaft
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ARR	Absolute Reduktion der Ereignisrate
ASaT	All Subjects as Treated
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B (Brain Natriuretic Peptide)
CABG	Coronary artery bypass grafting
CCSA	Canadian Cardiovascular Society Functional Classification of Angina
CEC	Clinical Events Committee
cGMP	zyklisches Guanosin Monophosphat
cLDA	constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CSS	Clinical Summary Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data Safety and Monitoring Board
eCRF	electronic Case Report Form
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D	EuroQol 5-dimension
ESC	European Society of Cardiology

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction)
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (Implantable Cardioverter Defibrillator)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Incidence rate ratio
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Integrated Web Response System
KCCQ	Kansas City Kardiomyopathie-Fragebogen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LS	Least square
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale klinisch relevante Verbesserung (Minimal Important Difference)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.a.	Not applicable

Abkürzung	Bedeutung
NNT	Number Needed to Treat
NO	Stickstoffmonoxid
n.p.	Nicht durchgeführt (not performed)
NR	Nicht erreicht
n.s.	Nicht signifikant
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Non-ST elevation myocardial infarction)
NT-proBNP	N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OSS	Overall Summary Score
PCI	Perkutane Koronarintervention (Percutaneous Coronary Intervention)
PDE5	Phosphodiesterase-5
PLS	Physical Limitation Score
PT	Preferred Term
QD	Einmal täglich
QLS	Quality of Life Score
RAS	Renin-Angiotensin System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SBS	Symptom Burden Score
SD	Standardabweichung
SES	Self-Efficacy Score
SFS	Symptoms Frequency Score
SGB	Sozialgesetzbuch
sGC	Lösliche Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase)
SLS	Social Limitation Score
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class

Abkürzung	Bedeutung
SoC	Optimierte Standardtherapie (Standard of Care)
SSS	Symptom Stability Score
STE	Surrogate Threshold Effects
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST elevation myocardial infarction)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TIA	Transitorische Ischämische Attacke (Transient Ischemic Attack)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WLW	Wei-Lin-Weissfeld
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie (SoC) 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. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten ZVT einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) herangezogen.

Datenquellen

Zur Identifizierung von nutzenbewertungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum zu bewertenden Arzneimittel Vericiguat erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmeninterne Datenbanken herangezogen sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Literaturdatenbanken, Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Zudem wurde die Internetseite des G-BA durchsucht.

Mit der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, parallelen, multizentrischen Phase-III-Studie Studie VICTORIA wurde eine nutzenbewertungsrelevante RCT identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht über die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Studien befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vericiguat

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Intervention	<p>Mindestens ein Studienarm mit Gabe von Vericiguat: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis zu Beginn der Therapie einmal täglich 2,5 mg Vericiguat (<i>per os</i>). In Abhängigkeit der patientenindividuellen Verträglichkeit wird die Dosis etwa alle zwei Wochen, bis zum Erreichen der maximalen Dosis von 10 mg Vericiguat, verdoppelt.</p> <p>Die Gabe von Vericiguat erfolgt zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen.</p>	Studien ohne Behandlungsarm mit Vericiguat, fachinformationskonformer Dosierung und optimierter Standardtherapie	A2
Vergleichstherapie	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen	Andere Vergleichstherapien als eine optimierte Standardtherapie	A3
Endpunkte	<p>Patientenrelevante Endpunkte zu</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mortalität •Morbidität •Gesundheitsbezogene Lebensqualität •Unerwünschte Ereignisse 	Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse berichtet	A4
Studientypen	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Abweichende Studientypen	A5
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen	A6
Publikationstyp^a	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	<p>Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts)</p> <p>Mehrfachpublikationen</p> <p>Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse</p>	A7

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
<p>a: Die im Zuge der systematischen Recherche durchsuchte Cochrane-Datenbank enthält mitunter auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Auf diese Weise identifizierte Registereinträge werden zunächst anhand der oben beschriebenen Kriterien auf nutzenbewertungsrelevante Studien hin überprüft. Registereinträge zu nutzenbewertungsrelevanten Studien werden in der Folge mit den Ergebnissen der Studienregistersuche abgeglichen, darüber hinaus aber auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen, da diesen kein entsprechender Volltext zugrunde liegt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie werden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte zunächst auf Basis der eingeschlossenen Studien und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene umfasste:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*),
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*),
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- Sonstige Aspekte.

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

Die Beurteilung von Verzerrungsaspekten der Ergebnisse auf Endpunktebene umfasste:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips,
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte.

Die Studien wurden im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde

verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls dieses bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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 und periphere Ödeme (Wassereinlagerungen) auftreten. Die Herzinsuffizienz kann Menschen in ihrer Leistungsfähigkeit so stark einschränken, dass bereits bei leichter körperlicher Belastung oder sogar in Ruhe Beschwerden auftreten. Sie ist mit einer substanziellen Einschränkung der Lebensqualität sowie einer hohen Sterblichkeit verbunden und bedarf einer aufwendigen und kostenintensiven medizinischen Versorgung. Die meisten Patienten erfahren einen chronisch progredienten Verlauf, der für viele Patienten durch episodisch auftretende, plötzliche Verschlechterungen der Herzleistung (akute Dekompensation) gekennzeichnet ist. Dieser lebensbedrohliche Zustand geht für den Patienten mit einer hohen Belastung durch Angst und Stress einher und spitzt sich im weiteren Verlauf der Erkrankung zu. 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. Typischerweise werden daher die Abstände zwischen den Dekompensationsereignissen immer kürzer. Letztendlich führt die immer weiter fortschreitende Verschlechterung der Herzfunktion häufig zum Tod des Patienten.

Infolgedessen verursacht die chronische Herzinsuffizienz eine hohe Krankheitslast in der deutschen Bevölkerung und stellt trotz moderner Therapieansätze eine der häufigsten Todesursachen sowie den häufigsten Grund für einen Krankenhausaufenthalt dar. So zeigen Statistiken, dass die 5-Jahres-Mortalitätsraten nach Diagnose der Herzinsuffizienz zwischen 50% und 75% betragen. Die Mortalität korreliert hierbei mit Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen. 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. Darüber hinaus verkürzt sich die erwartete Überlebenszeit nach dem Krankenhausaufenthalt mit jeder weiteren Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. Insbesondere für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die kürzlich ein Dekompensationsereignis erlitten, ist das Risiko eines erneuten Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhausaufenthalts innerhalb von 30 Tagen mit 56% besonders hoch. Mit einer 2-Jahres-Mortalitätsrate von 22,5% und einer mittleren Überlebenszeit von lediglich 19,7 Monaten ist das Risiko dieser Patienten zu versterben außerdem sehr hoch.

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

Mit der Zulassung von Vericiguat steht den Patienten nun ein innovativer und gänzlich neuer prognoseverbessernder Therapieansatz zur Verfügung. Als erster Wirkstoff im Anwendungsgebiet stimuliert Vericiguat dabei direkt die lösliche Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC) und wirkt so regulierend auf einen der zentralen Signalwege im Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz ein. 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.

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. Der Einsatz von Vericiguat erfolgt dabei als Add-On-Therapie zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz.

Zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt Evidenz aus der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie VICTORIA vor. Die Studie schloss erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA]-Klassifikation II–IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen, ein.

In Bezug auf das Merkmal Ejektionsfraktion weicht die Studienpopulation demzufolge von der Zulassungspopulation ab. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt entsprechend für die zulassungsrelevante Population für Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion von <40%. Als Patienten mit kürzlich aufgetretenem Dekompensationsereignis wurden solche Patienten angesehen, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung eine Behandlung mit i.v. Diuretika für Herzinsuffizienz (ohne Hospitalisierung) erfahren haben. Dieses Patientenkollektiv repräsentiert Hochrisikopatienten, die im Vergleich zu Patienten in anderen aktuellen Herzinsuffizienz-Studien ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulär-bedingten Todes und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (primärer Endpunkt) hatten. So traten Ereignisse des primären Endpunkts im Placebo-Arm der VICTORIA-Studie zwei- bis dreimal häufiger auf als in anderen aktuellen Herzinsuffizienz-Studien. Die absolute Reduktion der Ereignisrate (ARR) und die Number Needed to Treat (NNT) berücksichtigen die Höhe der Ereignisraten und werden daher ergänzend dargestellt.

Die Behandlung mit Vericiguat bzw. Placebo im Rahmen der VICTORIA-Studie erfolgte jeweils vor dem Hintergrund einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie in beiden Studienarmen: Die in der VICTORIA-Studie angewandte optimierte Standardtherapie unterlag keinerlei relevanten Einschränkungen bezüglich der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, der Grunderkrankungen oder der Begleiterkrankungen. 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.

Mit der VICTORIA-Studie liegen qualitativ hochwertige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat gegenüber der vom G-BA vergebenen ZVT vor. Die VICTORIA-Studie erfüllt dabei alle Anforderungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), auf Basis der gewonnenen Daten Aussagen zum Zusatznutzen von Vericiguat im Vergleich zur ZVT mit der hohen **Aussagesicherheit eines Belegs** ableiten zu können.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf den Ergebnissen der VICTORIA-Studie in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die Studie VICTORIA

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

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

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

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

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
<p>a: Die Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko wird dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt.</p> <p>b: Die absolute Reduktion der Ereignisrate wird dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt.</p> <p>c: Gesamtzahl an Ereignissen.</p> <p>d: Dargestellt werden die Operationalisierungen der EQ-5D VAS und des KCCQ, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

Mortalität

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die **Gesamtmortalität** in einer Verringerung des Risikos um 6% im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,94 [0,83; 1,07]; p=0,363). Im Vericiguat-Arm traten insgesamt 443 Todesfälle auf (20,5%), im Placebo-Arm waren es 464 Todesfälle (21,5%). Somit zeigt sich ein numerischer Vorteil, welcher nicht statistisch signifikant ist. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den **kardiovaskulär-bedingten Tod** in einer Verringerung des Risikos um 8% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p=0,256). Im Vericiguat-Arm traten insgesamt 358 kardiovaskulär-bedingte Todesfälle auf (16,6%), im Placebo-Arm waren es 384 kardiovaskulär-bedingte Todesfälle (17,8%). Somit zeigt sich ein numerischer Vorteil, welcher nicht statistisch signifikant ist. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Fazit – Mortalität

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

Morbidität

Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den **kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung** in einer Verringerung des Risikos um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,008). Im Vericiguat-Arm wiesen insgesamt 773 Patienten ein solches Ereignis auf (35,8%), im Placebo-Arm waren es 851 Patienten (39,4%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 5,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 19. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat.

Die Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Hospitalisierungen jedweder Ursache stellen für den Patienten immer eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Im Falle Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, welches eine stationäre Notfallbehandlung unabdingbar macht. Neben der direkt durch den Patienten wahrgenommenen Belastung einer Hospitalisierung sowie der zugrundeliegenden Symptomatik stellen Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen auch prognostisch äußerst ungünstige Ereignisse dar. So korreliert eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung stark mit der Sterblichkeit. Vor allem das Mortalitätsrisiko unmittelbar nach Entlassung aus dem Krankenhaus ist dabei mit einem geschätzten sechsfach erhöhten Todesrisiko im ersten Monat nach der Entlassung im Vergleich zu einem zweifach erhöhten Todesrisiko zwei Jahre nach der Entlassung sehr hoch. Zudem ist für die Patienten in der Folge das Risiko für weitere Hospitalisierungen erhöht. Folglich stellen sowohl der *kardiovaskulär-bedingte Tod* sowie die *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* patientenrelevante Endpunkte dar.

Patienten mit Herzinsuffizienz weisen eine schlechte Prognose auf, da innerhalb von fünf Jahren etwa 50% der betroffenen Patienten versterben. Das deutlich erhöhte Mortalitätsrisiko sowie die mit einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung einhergehende immense Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik zeigen, dass der *kardiovaskulär-bedingte Tod* und die *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* schwerwiegende Ereignisse darstellen, welche unmittelbar durch den Patienten wahrgenommen werden.

Eine zusammenfassende Betrachtung dieser zwei Ereignisse ist sinnvoll, da diese in einem engen kausalen und mitunter auch temporären Zusammenhang stehen. Ferner spiegeln sie die im vorliegenden Anwendungsgebiet primären Therapieziele wider, die in der zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten VICTORIA-Studie gleichgerichtete Behandlungseffekte zeigten (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2).

Die statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Auftretens eines *kardiovaskulär-bedingten Todes oder einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung*, die aus der Behandlung mit Vericiguat resultiert, ist von hoher klinischer Relevanz für die Patienten. Der Effekt von Vericiguat konnte zusätzlich zu einer gemäß lokalen Leitlinien patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gezeigt werden. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Auftretens eines *kardiovaskulär-bedingten Todes oder einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung*, die aus der Behandlung mit Vericiguat resultiert, ist von hoher klinischer Relevanz für die Patienten. Der Effekt einer Behandlung mit Vericiguat konnte zusätzlich zu einer gemäß lokalen Leitlinien patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gezeigt werden. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante

Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* in einer Verringerung des Risikos um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,029). Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 602 Patienten mit einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (27,9%), im Placebo-Arm waren es 659 Patienten (30,5%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 3,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 26. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Patientenrelevanz der *Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen* ergibt sich aus den Ausführungen zum kombinierten Endpunkt, der eine zusammenfassende Betrachtung mit dem *kardiovaskulär-bedingten Tod* umfasst.

Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den kombinierten Endpunkt aus *Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* in einer Verringerung des Risikos um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,010). Im Vericiguat-Arm traten bei 825 Patienten (38,2%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 902 Patienten (41,8%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 5,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 19. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den *kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* in einer Verringerung des Risikos um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; p=0,022). Im Vericiguat-Arm traten insgesamt bei 634 Patienten (29,4%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 697 Patienten (32,3%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 4,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 23. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die **dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite** in einer Verringerung des Risikos um 6% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,94 [0,71; 1,23]; p=0,655). Im Vericiguat-Arm trat bei insgesamt 100 Patienten (4,6%) ein solches Ereignis auf, im Placebo-Arm waren es 106 Patienten (4,9%). Somit zeigt sich ein numerischer Vorteil, welcher nicht statistisch signifikant ist. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Wie Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen ziehen *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visiten* ebenfalls ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko nach sich. Zudem setzt der Endpunkt das Auftreten von schweren Symptomen, vergleichbar mit denen einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung voraus. Die Patientenrelevanz des Endpunkts *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* ergibt sich aus der unmittelbar durch den Patienten wahrgenommen Intensivierung der Symptomatik sowie dem erhöhten Risiko eines prognostisch ungünstigeren Verlaufs nach einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite.

Eine zusammenfassende Betrachtung der beiden Ereignisse ist sinnvoll, da beide Ereignisse patientenrelevant sind und mit einer Intensivierung der Symptomatik sowie einem erhöhten Risiko eines prognostisch ungünstigeren Verlaufs einhergehen. Mit dem *kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* wird die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren Ereignisse enthalten sind, die eine belastende Intensivierung der Symptomatik voraussetzen.

Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die **Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)** in einer Verringerung des Risikos um 14% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,001). Zu genau einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung kam es bei 17,1% der Patienten im Vericiguat-Arm und 17,4% der Patienten im Placebo-Arm, während 6,3% der Patienten im Vericiguat-Arm und 7,2% der Patienten im Placebo-Arm insgesamt zwei Ereignisse hatten. Weniger häufig waren mehr als zwei Ereignisse. Insgesamt drei Ereignisse lagen bei 2,2% (Vericiguat) bzw. 3,1% (Placebo) der Patienten vor; der Anteil an Patienten mit mindestens vier Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen betrug 2,3% im Vericiguat-Arm und 2,8% im Placebo-Arm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die **Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen** in einer Verringerung der Inzidenzrate um 14% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (IRR [95%-KI]: 0,86 [0,75; 0,99]; p=0,031). Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 1.049 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen mit einer Ereignisrate von 38,6%, im Placebo-Arm waren es 1.203 Ereignisse mit einer Ereignisrate von 44,9%. Es zeigt

sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den **kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung** in einer Verringerung des Risikos um 5% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,08]; p=0,414). Im Vericiguat-Arm traten bei insgesamt 413 Patienten (19,1%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 430 Patienten (19,9%). Somit zeigt sich ein numerischer Vorteil, welcher nicht statistisch signifikant ist. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Vericiguat und Placebo (HR [95%-KI]: 1,04 [0,66; 1,63]; p=0,863). Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Vericiguat und Placebo (HR [95%-KI]: 1,02 [0,62; 1,68]; p=0,930). Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die **kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung** in einer Verringerung des Risikos um 13% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p=0,005). Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 823 Patienten mit einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung (38,1%), im Placebo-Arm waren es 899 Patienten (41,7%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 6,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 15. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Visuelle Analogskala des EuroQol 5-dimension (EQ-5D VAS)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die **klinisch bedeutsamen Verbesserungen bzw. Verschlechterungen der EQ-5D VAS** in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes der EQ-5D VAS um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte zu

Woche 32 aufwiesen im Vergleich zur Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die ergänzende Analyse der Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,98]; $p=0,024$). Die ergänzende Analyse bestätigt die gleichgerichteten Effekte der Primäranalyse mit einer MID von 5 und 10 Punkten. Für alle anderen Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung der EQ-5D VAS zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Fazit – Morbidität

Die chronische Herzinsuffizienz geht mit einer hohen Morbidität für den Patienten einher, da jeder zweite Patient mindestens einmal pro Jahr aufgrund der sich verschlechternden krankheitsspezifischen Symptomatik stationär versorgt werden muss. Die Anzahl der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen nimmt typischerweise im weiteren Verlauf der Erkrankung zu und ist Ausdruck des progredienten Verlaufs der Erkrankung, welcher mit einem steigenden Mortalitätsrisiko verbunden ist. Folglich stellt die Vermeidung von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen sowie die Reduktion des Sterblichkeitsrisikos ein primäres Therapieziel in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz dar. Dieses Ziel wurde in der VICTORIA-Studie erreicht, indem die Behandlung mit Vericiguat das Risiko für das Auftreten eines *kardiovaskulär-bedingten Todes und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung* im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo statistisch signifikant reduzierte (primärer Endpunkt). Diese Verbesserung durch Vericiguat wurde zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gezeigt. Der therapierelevante Nutzen von Vericiguat wurde in weiteren sieben Endpunkten der Morbidität nachgewiesen. Somit ergibt sich zusammengefasst ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat für folgende Endpunkte:

- Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
- Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
- Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
- Kombiniertes Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite
- Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)
- Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen
- Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung

Die gezeigten Vorteile sind vor dem Hintergrund des hohen Risikos der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie weitere Dekompensationen erleiden, als klinisch äußerst relevant einzustufen. Das sehr hohe Basisrisiko der hier untersuchten Zielpopulation wird durch die hohe Anzahl von Ereignissen in dieser Population bestätigt (39,3 primäre Endpunkt-Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Risiko in der Placebo-Gruppe). Die Ergebnisse zur ARR und NNT berücksichtigen diese hohen Ereignisraten und zeigen die Vergleichbarkeit des Behandlungseffekts von Vericiguat mit anderen, innovativen Herzinsuffizienztherapien. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Kansas City Kardiomyopathie-Fragebogen (KCCQ) ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten, der vielfach in Studien der Indikation Herzinsuffizienz eingesetzt wird.

Der KCCQ umfasst die Domänen Symptome (Häufigkeit und Schwere), Symptomstabilität, körperliche Einschränkung, soziale Einschränkung, Selbstwirksamkeit sowie Lebensqualität und ergibt somit ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. Der Zusatznutzen wird von Responder-Analysen auf Basis der ASaT-Population der Zielpopulation mit einer MID von 5 Punkten zu Woche 32 abgeleitet. Eine MID von 5 Punkten ist im Kontext der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz validiert und stellt somit den relevanten Schwellenwert zur Ableitung des Zusatznutzens dar. Infolgedessen entspricht eine MID von 5 Punkten der Bewertungspraxis des IQWiG und des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet. Eine Responseschwelle von 15 Punkten entspricht den methodischen Vorgaben des IQWiG und wird daher ergänzend dargestellt. Gemäß den Hinweisen des G-BA werden beide Auswertungen im Dossier aufgeführt, d. h. Responder-Analysen mit der validierten und bereits vom G-BA akzeptierten MID von 5 Punkten sowie der vom IQWiG geforderten Responseschwelle von 15 Punkten. Der KCCQ quantifiziert die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich zu den Skalen der Einzeldomänen durch die aggregierten Skalen *TSS*, *CSS* und dem *OSS*, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Der KCCQ – *TSS* ergibt sich aus dem Mittelwert der Symptommhäufigkeit und Symptomschwere. Er beschreibt die Häufigkeit und Schwere der Symptome Knöchelschwellungen, Ermüdung und Atemnot sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen (paroxysmale nächtliche Dyspnoe).

Der KCCQ – CSS setzt sich aus dem Mittelwert der TSS und der körperlichen Einschränkung zusammen. Folglich bietet der KCCQ – CSS eine dreidimensionale Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der die Symptommhäufigkeit, Symptomschwere sowie die körperliche Einschränkung gleichermaßen abgebildet werden.

Der KCCQ – OSS ergibt sich aus dem Mittelwert der Einzelskalen des TSS, der körperlichen Einschränkung, der sozialen Einschränkung und der psychischen Lebensqualität und gibt somit ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wieder.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die ***klinisch bedeutsame Verbesserung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte*** in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 aufwiesen im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; p=0,010). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die ***klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte*** in einem kleineren Anteil an Patienten, die eine Verschlechterung des Baseline-Wertes des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,83 [0,73; 0,94]; p=0,004) aufwiesen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Durch Berücksichtigung des Mittelwertes der Einzelskalen des TSS, der körperlichen Einschränkung, der sozialen Einschränkung und der psychischen Lebensqualität spiegelt der KCCQ – OSS ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, indem er als mehrdimensionales Konstrukt die für den Patienten wesentlichen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildet. Folglich ist der KCCQ – OSS als patientenrelevant anzusehen und wurde bereits durch das IQWiG und den G-BA in Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert. Ferner ist der KCCQ – OSS als Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert.

Für alle weiteren ***klinisch bedeutsamen Verbesserungen oder Verschlechterungen des KCCQ – TSS, des KCCQ – CSS und des KCCQ – OSS*** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die ergänzend dargestellten Einzelskalen des KCCQ bestätigen den Vorteil einer Behandlung mit Vericiguat gegenüber Placebo. Diese bilden die direkt durch die Patienten wahrgenommene körperliche Einschränkung (KCCQ – PLS), die soziale Einschränkung (KCCQ – SLS) bzw. die psychische Lebensqualität (KCCQ – QLS) ab und wurden in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits als valide bewertet. Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von

Vericiguat für die *klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – PLS um mindestens 5 Punkte* (RR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,028) sowie für die *klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – QLS um mindestens 5 Punkte* (RR [95%-KI]: 0,89 [0,80; 1,00]; p=0,041). Die ergänzenden Analysen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse auf Basis der validierten und im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptierten MID von 5 Punkten, indem sich statistisch signifikante Vorteile für die *klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – QLS um mindestens 15 Punkte* (RR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,99]; p=0,032) und die *klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – SLS um mindestens 15 Punkte* (RR [95%-KI]: 0,72 [0,62; 0,84]; p<0,001) zeigen. Für alle weiteren ergänzenden Analysen des KCCQ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Fazit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der KCCQ – OSS stellt ein multidimensionales, validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Diese ist für Patienten mit Herzinsuffizienz von enormer Relevanz, da die Erkrankung mit einer hohen Symptomlast und damit verbundenen Einschränkungen im Alltag einhergeht, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark mindert. Folglich stellt die Verbesserung der Lebensqualität ein primäres Therapieziel in der Behandlung der Herzinsuffizienz dar. Dieses Ziel konnte im Rahmen der VICTORIA-Studie erreicht werden, indem für die *klinisch bedeutsame Verbesserung oder Verschlechterung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo gezeigt werden konnte. Die ergänzend dargestellten Einzelskalen KCCQ – PLS, KCCQ – SLS und KCCQ – QLS unterstützen den im Rahmen der aggregierten Skala KCCQ – OSS beobachteten Vorteil von Vericiguat gegenüber Placebo. Dies ist bemerkenswert, da Vericiguat zusätzlich zu einer bereits optimierten Standardtherapie gegeben wird, d. h. die zusätzliche Medikation verbessert die Lebensqualität der betroffenen Patienten bei gleichzeitig gesteigerter Effektivität der Behandlung. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar, welche insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen umfasst.

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

Unerwünschte Ereignisse

Neben der Wirksamkeit ist auch die Verträglichkeit eines neuen Arzneimittels von großer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Behandlung einer chronischen Erkrankung bei multimorbiden Patienten. Aufgrund der vorliegenden Multimorbidität der Patienten und der damit einhergehenden Multimedikation kommt der Verträglichkeit für dieses Patientenkollektiv eine besondere Rolle zu. Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erlitten kürzlich ein Dekompensationsereignis und mussten mit Hilfe einer i.v.-Therapie

stabilisiert werden. Diese Hochrisikopatienten befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und können trotz moderner Therapieansätze mit den derzeitigen Therapieoptionen im Rahmen einer optimierten Standardtherapie nicht mehr zufriedenstellend therapiert werden. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an einer neuen wirksamen und sicheren Add-On-Therapie zusätzlich zur optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz, die gleichzeitig ein gut behandelbares und für die Substanzklasse bekanntes Nebenwirkungsprofil aufweist. Häufig beeinflusst eine zunehmende Anzahl an Medikamenten das Nebenwirkungsprofil der Patienten im negativen Sinne mit direktem Einfluss auf ihre Lebensqualität und Adhärenz, so dass die Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie für die Patienten von hoher Relevanz sind. Im Rahmen der VICTORIA-Studie konnte der positive, direkte Einfluss des sGC-Stimulators Vericiguat auf die Herz- und Endothelfunktion nachgewiesen werden, indem nachhaltige Verbesserungen in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten erzielt wurden. Der therapierelevante Nutzen durch Vericiguat zeigte sich im Rahmen einer Add-On-Therapie, die trotz der zusätzlichen Medikation zu einer bereits optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz mit keinen weiteren, für die Substanzklasse unbekanntem Nebenwirkungen einherging. Vericiguat konnte hierbei additional zu verschiedenen Wirkstoffklassen gegeben werden ohne unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund der bestehenden Multimedikation der untersuchten Hochrisikopatienten auszulösen. Die Ergebnisse zu den UE von Vericiguat bestätigen die bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT, da die verbesserte Wirksamkeit mit einem adäquaten und gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil einhergeht.

Gesamtraten jeglicher UE

Für die ***Gesamtraten jeglicher UE*** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt für die Gesamtraten jeglicher UE, der milden, moderaten und schweren UE, ebenso wie für die Gesamtraten der SUE und der UE, die zum Tod oder zum Therapieabbruch führen. Bei Patienten im Vericiguat-Arm trat mindestens ein UE bei 80,2% im Vergleich zu 80,9% bei Patienten im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,02]; p=0,543). SUE traten bei 32,6% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 34,5% der Patienten im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,03]; p=0,182), milde UE bei 67,0% im Vericiguat-Arm und bei 67,8% im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,544). Ein weiterer geringfügiger und statistisch nicht signifikanter Unterschied zeigt sich auch bei den moderaten UE (43,7% im Vericiguat-Arm versus 44,4% im Placebo-Arm; RR [95%-KI]: 0,99 [0,92; 1,05]; p=0,680) sowie bei den schweren UE (32,6% im Vericiguat-Arm versus 33,8% im Placebo-Arm; RR [95%-KI]: 0,96 [0,88; 1,05]; p=0,376). Der Anteil an UE, die zum Tod führen, lag in beiden Armen bei 3,3% (RR [95%-KI]: 1,01 [0,73; 1,40]; p=0,934). Im Vericiguat-Arm brachen 6,5% der Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab, im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 6,2% (RR [95%-KI]: 1,04 [0,82; 1,30]; p=0,758). Die Behandlung mit Vericiguat zeigt für die Gesamtraten jeglicher UE sowie ihrer spezifizierten Betrachtung überwiegend ein zu Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE von speziellem Interesse

Jegliche UE von speziellem Interesse traten bei 13,4% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 11,4% der Patienten im Placebo-Arm auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,17 [1,00; 1,38]; $p=0,048$), der nicht mehr als geringfügig ist. Die statistisch signifikanten Unterschiede bestätigen sich außerdem nicht in Bezug auf die einzelnen UE von speziellem Interesse, da für die Unterschiede zwischen den Behandlungen keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte. So traten beispielsweise bei lediglich 1,0% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 0,6% der Patienten im Placebo-Arm hepatische UE von speziellem Interesse auf. Auch für die symptomatische Hypotonie und die Synkope lagen insgesamt in beiden Studienarmen geringe und vergleichbare Ereignisraten vor. Infolgedessen werden die Effekte in Bezug auf jegliche UE von speziellem Interesse als **nicht bewertungsrelevant** eingestuft.

Jegliche milde UE von speziellem Interesse traten bei 5,7% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 3,9% der Patienten im Placebo-Arm auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,47 [1,12; 1,93]; $p=0,006$). Der statistisch signifikante Effekt in der Gesamtrate milder UE von speziellem Interesse beruht auf dem signifikanten Unterschied zuungunsten von Vericiguat in dem Auftreten der milden symptomatischen Hypotonie (RR [95%-KI]: 1,55 [1,14; 2,11]; $p=0,005$). Diese trat bei 4,7% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 3,0% der Patienten im Placebo-Arm auf. Der relative Anteil von 4,7% entspricht jedoch nur einer sehr kleinen absoluten Anzahl von 101 Patienten von insgesamt 2.152 Patienten im Vericiguat-Arm. Neben der sehr geringen Anzahl an Patienten, die ein solches Ereignis zeigen, traten die meisten Hypotonien temporär zu Beginn der Studie in der Titrationsphase von Vericiguat auf und stabilisierten sich im weiteren Verlauf auf geringfügig unterschiedlichem Niveau (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.12). Daher kann das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie durch eine sorgfältige medizinische Kontrolle des Patienten adäquat gesteuert und kontrolliert werden. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohnehin indiziert, so dass eine engmaschige Kontrolle der Patienten gewährleistet ist. Infolgedessen erscheint das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie gering und das erhöhte Risiko für ein solches Ereignis wird als **nicht bewertungsrelevant** eingestuft. Gleiches gilt für die Gesamtrate der milden UE von speziellem Interesse, da deren statistisch signifikanter Effekt auf dem Unterschied in dem Auftreten der milden symptomatischen Hypotonie beruht.

Für **jegliche schwere UE von speziellem Interesse** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,83; 1,55]; $p=0,414$), sie traten bei 3,8% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 3,3% im Placebo-Arm auf. Auch für die einzelnen schweren UE von speziellem Interesse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet. Lediglich für das Auftreten eines schweren hepatischen UE von speziellem Interesse lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat feststellen (RR [95%-KI]: 2,36 [1,00; 5,57]; $p=0,049$). Im Vericiguat-Arm traten bei 15 Patienten bzw. 0,7% der Patienten schwere

hepatische UE von speziellem Interesse auf, im Placebo-Arm waren es sechs Patienten bzw. 0,3%. Damit tritt das Ereignis generell sehr selten auf und weist keine klinische Relevanz auf. Zudem ist der Effekt nicht mehr als geringfügig und wird daher als **nicht bewertungsrelevant** eingestuft.

Für alle weiteren *UE von speziellem Interesse*, *SUE von speziellem Interesse* sowie *moderate UE von speziellem Interesse* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Insgesamt ergeben sich somit für die *UE von speziellem Interesse* keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Vericiguat oder Placebo. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Für die *UE nach SOC und PT* zeigt sich in Bezug auf die adjustierten p-Werte bei keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für die *milden UE nach SOC und PT* ergibt sich in Bezug auf den adjustierten p-Wert ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat bei dem PT gastroösophageale Refluxerkrankung (RR [95%-KI]: 4,15 [2,11; 8,14]; $p < 0,001$, adjustierter p-Wert $< 0,001$). Patienten im Vericiguat-Arm weisen ein höheres Risiko für das Auftreten einer milden gastroösophagealen Refluxerkrankung (PT) auf als Patienten im Placebo-Arm. Mit einer absoluten Anzahl von 29 von insgesamt 2.152 Patienten bzw. einem Anteil von 1,3% im Vericiguat-Arm tritt die milde gastroösophageale Refluxerkrankung bei nur sehr wenigen Patienten auf. Außerdem zeigen Arzneimittel, die einen regulierenden Effekt auf die Funktionsfähigkeit des Herzens haben, typischerweise aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung einen relaxierenden Effekt auf die untere Funktion des Ösophagussphinkters, der wiederum einer der Ursachen der gastroösophageale Refluxerkrankung darstellt. Vericiguat, als direkter Stimulator der sGC mit regulierender Wirkung auf den NO-sGC-cGMP-Signalweg und somit auf die Funktion des Herzmuskels, zählt aufgrund seines Wirkmechanismus zu dieser großen Gruppe an Arzneimitteln. Die anticholinerge Wirkung setzt infolgedessen den Tonus des unteren Ösophagussphinkters herab, wodurch Mageninhalt in den Ösophagus zurückfließen und dessen Schleimhaut reizen kann. Klinisch äußert sich die gastroösophageale Refluxerkrankung in dem Leitsymptom Sodbrennen und kann in der Regel wirksam mit Protonenpumpeninhibitoren ohne Initiierung weiterer diagnostischer Maßnahmen therapiert werden. Dieser konservative Therapieansatz hemmt die Produktion von Magensäure und stellt einen etablierten Therapiestandard zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung dar. Somit ist die milde gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) sehr gut behandelbar und hat nur einen geringfügigen Einfluss auf das Wohlbefinden des Patienten, weswegen diese als **nicht bewertungsrelevant** eingestuft wird.

Für die *SUE nach SOC und PT* zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat bei der SOC Herzerkrankungen bezüglich des adjustierten p-Wertes

(RR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; $p < 0,001$, adjustierter p-Wert=0,003). Dieser positive Effekt auf die SOC Herzerkrankung steht im Einklang mit der nachgewiesenen und bisher nicht erreichten, relevanten Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT im Bereich der Morbidität. Außerdem unterstreicht es die verbesserte Wirksamkeit von Vericiguat in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, zusätzlich zu einer patientenindividuell bereits optimierten Standardtherapie.

Für die **moderaten UE nach SOC und PT** sowie für die **schweren UE nach SOC und PT** zeigt sich in Bezug auf die adjustierten p-Werte bei keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt ebenfalls für alle weiteren UE nach SOC und PT, milden UE nach SOC und PT sowie SUE nach SOC und PT, jeweils in Bezug auf die nominalen und adjustierten p-Werte.

Insgesamt zeigen sich somit für die **UE nach SOC und PT** keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Vericiguat oder Placebo. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Fazit – UE

Im Rahmen der VICTORIA-Studie konnte insgesamt eine gute Sicherheit und Verträglichkeit von Vericiguat im Vergleich zur ZVT gezeigt werden, insbesondere vor dem Hintergrund des untersuchten multimorbiden Hochrisikopatientenkollektivs, welches nach einem Dekompensationsereignis ein sehr hohes Risiko für einen rasch fortschreitenden und schweren Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz aufweist. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtraten der UE zwischen den Behandlungen, so dass der verbesserten Wirksamkeit durch Vericiguat keinerlei relevante Nachteile in den UE entgegenstehen. Vericiguat wurde als Add-On-Therapie zusätzlich zu einer patientenindividuell bereits optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz und der Begleiterkrankungen verabreicht, die trotz der zusätzlichen Medikation mit einem gut behandelbaren und für die Substanzklasse bekannten Nebenwirkungsprofil einherging. Hinsichtlich der optimierten Standardtherapie gab es keinerlei relevante Einschränkungen, so dass Vericiguat additional zu verschiedenen Wirkstoffklassen gegeben werden konnte und keine unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen auslöste. Somit stellt Vericiguat eine wirksame, sichere und gut verträgliche Add-On-Therapie zur optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz dar, die gleichzeitig ein gut behandelbares und für die Substanzklasse bekanntes Nebenwirkungsprofil aufweist. Es wird daher für die Nutzendimension UE kein Zusatznutzen abgeleitet.

Subgruppenanalysen

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen in der Gesamtschau

Die VICTORIA-Studie ist die erste klinische Studie, die sich ausschließlich und erfolgreich auf eine Patientenpopulation mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis konzentrierte. Für die Behandlung mit Vericiguat im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo, zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie, zeigten sich ausschließlich klinisch relevante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten zugunsten von Vericiguat.

Die Add-On-Therapie mit Vericiguat im Vergleich zu Placebo verringert das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder eines kardiovaskulär-bedingten Todes statistisch signifikant. Auch für die zusammenfassende Betrachtung der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen sowie der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen und der dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visiten zeigen sich Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Vericiguat. Weitere patientenrelevante Vorteile ergeben sich für die alleinige Betrachtung von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierungen (erste und wiederkehrende Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung; Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen) sowie für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen. Die zusätzliche Gabe von Vericiguat geht mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität einher. Des Weiteren ist die Behandlung mit Vericiguat sicher und gut verträglich, so dass der Add-On-Therapie mit Vericiguat keinerlei relevante Nachteile entgegenstehen.

Insgesamt profitieren die untersuchten Hochrisikopatienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten, von einer deutlich verbesserten Wirksamkeit durch die zusätzliche Gabe von Vericiguat bei gleichzeitig sicherer und gut verträglicher Anwendung. Die Add-On-Therapie mit Vericiguat geht trotz zusätzlicher Medikation mit einem gut behandelbaren und für die Substanzklasse bekannten Nebenwirkungsprofil einher und führt zu keinen unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen. Mit Vericiguat steht dieser spezifischen Patientenpopulation erstmalig ein neuer Wirkansatz zusätzlich zur optimierten Standardtherapie zur Verfügung. 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 relevanter Verbesserung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten. Die gezeigten Vorteile sind vor dem Hintergrund des hohen Risikos der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie weitere Dekompensationen erleiden, als klinisch äußerst relevant einzustufen. Das sehr hohe Basisrisiko der hier untersuchten Zielpopulation wird durch die hohe Anzahl von Ereignissen in dieser Population bestätigt (39,3 primäre Endpunkt-Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Risiko in der Placebo-Gruppe). Die Ergebnisse zur ARR und NNT berücksichtigen diese hohen Ereignisraten und zeigen die Vergleichbarkeit des Behandlungseffekts von Vericiguat mit anderen, innovativen Herzinsuffizienztherapien.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Hintergrund

Vericiguat (VERQUVO®) ist ein oraler, einmal täglich einzunehmender, direkter Stimulator der sGC, der in Studien als erste Substanz seiner Klasse in der Therapie der sich verschlechternden chronischen Herzinsuffizienz untersucht wurde (Armstrong et al., 2018). Vericiguat wirkt über einen in der Herzinsuffizienztherapie neuartigen Wirkmechanismus regulierend auf einen der zentralen Signalwege im Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz (Gheorghiade et al., 2013). Im Rahmen der VICTORIA-Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit des sGC-Stimulators Vericiguat 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, nachgewiesen werden. Infolgedessen erteilte die Europäische Kommission Vericiguat am 16. Juli 2021 die Zulassung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie (SoC) 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. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu der vom G-BA benannten ZVT einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome. Zur Bewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und UE herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Population

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst die gemäß Fachinformation im Indikationsgebiet zugelassene Patientenpopulation, also 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). Patienten mit einer Ejektionsfraktion von unter 40% werden dabei als Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion angesehen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Vericiguat gemäß Fachinformation. Die empfohlene Initialdosis für Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF) ist 2,5 mg Vericiguat einmal täglich. Die Dosierung sollte etwa alle zwei Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosierung von 10 mg Vericiguat einmal täglich erreicht ist (BAYER AG, 2021).

Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung von Vericiguat wird gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT durchgeführt. Diese wurde vom G-BA in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 28. Mai 2020 festgelegt und lautet wie folgt: Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Die Standardtherapie umfasst nach dem heutigen Stand der medizinischen Erkenntnisse und den entsprechenden Empfehlungen der Leitlinien zur Verbesserung der Prognose Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren (ACE-I), Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB), Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI), Betablocker, Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) und Ivabradin sowie zur Symptomverbesserung Diuretika und Digitalisglykoside (Ponikowski et al., 2016; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V., 2017; Bundesärztekammer

et al., 2020). Die benannten Behandlungsoptionen sind allesamt Teil der patientenindividuellen und leitliniengerechten Behandlung der Herzinsuffizienz.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UE. Die einzelnen Endpunkte sind zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz und der innerhalb der zur Bewertung herangezogenen Studien verwendeten Operationalisierung in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

Studientypen

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand randomisierter kontrollierter Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.

Wie in Abschnitt 4.2.3.4 dargelegt, liegt mit der VICTORIA-Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor. In die VICTORIA-Studie wurden Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen, eingeschlossen. Die für das vorliegende Dossier zulassungsrelevante Population umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Auf Basis der Kriterien der aktuell gültigen Leitlinien (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer et al., 2020), werden solche Studienteilnehmer als Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion gesehen, die eine Ejektionsfraktion von <40% aufweisen.

In der Konsequenz ergibt sich daraus für das vorliegende Dossier, dass die Studienpopulation bezüglich des Merkmals Ejektionsfraktion nicht der Zulassungspopulation entspricht. Aus diesem Grund ist für das vorliegende Dossier nicht die gesamte Studienpopulation als nutzenbewertungsrelevant anzusehen, sondern eine Population bestehend aus erwachsenen Studienteilnehmern mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion von <40%, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Entsprechend erfolgen die Darstellung der Ergebnisse sowie die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis dieser nutzenbewertungsrelevanten Population.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist

zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Im Folgenden werden die Charakteristika von Studien dargestellt, welche grundsätzlich als geeignet zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 gesehen werden. Zur Identifikation entsprechender Studien wurde eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Vericiguat wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, der Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps sowie des Publikationstyps definiert (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vericiguat

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
Intervention	<p>Mindestens ein Studienarm mit Gabe von Vericiguat: Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis zu Beginn der Therapie einmal täglich 2,5 mg Vericiguat (<i>per os</i>). In Abhängigkeit der patientenindividuellen Verträglichkeit wird die Dosis etwa alle zwei Wochen, bis zum Erreichen der maximalen Dosis von 10 mg Vericiguat, verdoppelt.</p> <p>Die Gabe von Vericiguat erfolgt zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen.</p>	Studien ohne Behandlungsarm mit Vericiguat, fachinformationskonformer Dosierung und optimierter Standardtherapie	A2
Vergleichstherapie	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sowie der zugrundeliegenden Erkrankungen	Andere Vergleichstherapien als eine optimierte Standardtherapie	A3
Endpunkte	<p>Patientenrelevante Endpunkte zu</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mortalität •Morbidität •Gesundheitsbezogene Lebensqualität •Unerwünschte Ereignisse 	Kein relevanter Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse berichtet	A4
Studientypen	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Abweichende Studientypen	A5
Studiendauer	≥24 Wochen	<24 Wochen	A6
Publikationstyp^a	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	<p>Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts)</p> <p>Mehrfachpublikationen</p> <p>Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse</p>	A7

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Aus- schluss- grund
<p>a: Die im Zuge der systematischen Recherche durchsuchte Cochrane-Datenbank enthält mitunter auch Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Auf diese Weise identifizierte Registereinträge werden zunächst anhand der oben beschriebenen Kriterien auf nutzenbewertungsrelevante Studien hin überprüft. Registereinträge zu nutzenbewertungsrelevanten Studien werden in der Folge mit den Ergebnissen der Studienregistersuche abgeglichen, darüber hinaus aber auf Ebene der Abstracts ausgeschlossen, da diesen kein entsprechender Volltext zugrunde liegt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

Patientenpopulation

Die Einschlusskriterien zur Patientenpopulation ergeben sich aus der Fachinformation zu Vericiguat im vorliegenden Anwendungsgebiet (BAYER AG, 2021). Berücksichtigt werden demnach Studien, die erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden, einschließen.

Intervention

In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, in denen Vericiguat gemäß den Angaben der Fachinformation gegeben wird (BAYER AG, 2021). Diese sieht zu Beginn der Therapie eine empfohlene Dosis von einmal täglich 2,5 mg Vericiguat (*per os*) vor. In Abhängigkeit der patientenindividuellen Verträglichkeit wird die Dosis etwa alle zwei Wochen, bis zum Erreichen der Zieldosierung von 10 mg Vericiguat, verdoppelt.

Vergleichstherapie

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs vom 28. Mai 2020 hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende ZVT benannt:

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

Entsprechend sind Studien einzuschließen, in welchen die vom G-BA bestimmte Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wird.

Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder UE berichten.

Studientyp

RCT sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Sie liefern daher aus der Sicht der evidenzbasierten Medizin die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens

einer medizinischen Intervention. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden demnach ausschließlich RCT berücksichtigt.

Studiendauer

Seitens der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) wird zum Nachweis der Wirksamkeit einer Intervention im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz das Durchführen einer Studie mit einer Mindestdauer von 6 Monaten empfohlen (European Medicines Agency (EMA), 2017). Auch das IQWiG sowie der G-BA haben sich in zurückliegenden Verfahren chronischer Erkrankungen wiederholt für eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten ausgesprochen (IQWiG, 2012; IQWiG, 2014; IQWiG, 2015a; IQWiG, 2015b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016c; IQWiG, 2016b; IQWiG, 2016a)). Entsprechend werden für die vorliegende Nutzenbewertung Studien ab einer Mindestdauer von 6 Monaten bzw. 24 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die dem CONSORT-Standard entsprechen. Zudem werden Studien eingeschlossen, zu welchen ein ausführlicher Ergebnisbericht, beispielsweise aus einem Studienregister oder einer Studienergebnisdatenbank vorliegen. Publikationstypen, die nicht als ausreichend zur Bewertung einer Studie angesehen werden, fließen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht ein (z. B. Konferenzabstracts, Reviews, Kommentare).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Recherche wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vericiguat zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G-BA bestimmten ZVT einer optimierten Standardtherapie ermöglichen. Die Suche erfolgte über die Suchplattform OVID® und umfasste die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Für jede der Datenbanken wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-A). Alle identifizierten Quellen wurden nach den in Tabelle 4-3 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die im Zuge der beschriebenen Recherche durchsuchte Cochrane-Datenbank enthält mitunter Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Auf diese Weise identifizierte Quellen wurden auf Basis des Abstracts sowie des entsprechenden Studienregistereintrages nach nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht und zunächst anhand der in Abschnitt 4.2.2.

beschriebenen Kriterien bewertet. Da Einträge zu nutzenbewertungsrelevanten Studien selbst jedoch keine verwendbaren Vollpublikationen darstellen, wurden entsprechende Einträge im Zuge der bibliografischen Recherche ausgeschlossen (Ausschlussgrund A7).

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Recherche in Studienregistern wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vericiguat zu identifizieren, die einen Vergleich mit der vom G-BA bestimmten ZVT der optimierten Standardtherapie ermöglichen. Die Suche erfolgte in den Registern ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) sowie dem European Union Clinical Trials Register (EU-CTR). Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-B). Alle identifizierten Studienregistereinträge wurden nach den in Tabelle 4-3 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Zudem wurden die Studienergebnisdatenbanken des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) sowie der EMA auf Ergebnisse zu nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt eine direkt vergleichende Studie für das zu bewertende Arzneimittel Vericiguat und die ZVT der optimierten Standardtherapie vor. Ein indirekter Vergleich wird somit nicht durchgeführt.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA umfasste eine Stichwortsuche nach „Vericiguat“ und „Verquvo“ sowie eine Suche nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der systematischen Recherche identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels, Abstracts bzw. der Angaben der Registereinträge von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion und ggf. Miteinbeziehung einer dritten

Person aufgelöst. Publikationen und Registereinträge wurden bei Relevanz in die Nutzenbewertung eingeschlossen; nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte zunächst auf Basis der eingeschlossenen Studien und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene umfasste:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*),
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*),
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen,
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- Sonstige Aspekte.

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

Die Beurteilung von Verzerrungsaspekten der Ergebnisse auf Endpunktebene umfasste:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des ITT-Prinzips,
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung,
- Sonstige Aspekte.

Die Studien wurden im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls dieses bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf Basis der Angaben im Studienprotokoll, statistischen Analyseplan und Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Studienergebnissen extrahiert und in den vorgegebenen und erforderlichen Tabellen in Modul 4A des Dossiers dokumentiert.

Die Tabelle 4-140 zu Design und Methodik (Item 2b-14) der eingeschlossenen Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Anforderungen des CONSORT-Statements ausgefüllt. Alle Studienergebnisse sind in Abschnitt 4.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen VICTORIA-Studie hinsichtlich der relevanten Zielpopulation wurden folgende demografische und krankheitsspezifische Merkmale berücksichtigt:

Demografische Charakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Abstammung
- Ethnie
- Geografische Region
- Body-Mass-Index (BMI)

Klinische und krankheitsspezifische Charakteristika

- Größe
- Gewicht
- BMI
- N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) bei Randomisierung
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) bei Randomisierung
- Dekompensationsereignis

- Zeit von der primären Diagnose der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bis Randomisierung
- Zeit von der primären Diagnose der Herzinsuffizienz (mit oder ohne reduzierte Ejektionsfraktion) bis Randomisierung
- NYHA-Klasse zu Baseline
- Canadian Cardiovascular Society Functional Classification of Angina (CCSA)-Klasse zu Baseline
- Ejektionsfraktion zu Baseline
- Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline
- Vorgeschichte des Tabakkonsums zu Baseline
- Vorgeschichte des Diabetes mellitus

Disposition

- Studienstatus
- Status für die Studienmedikation in der Studie

Ausmaß der Exposition gegenüber Vericiguat

- Jegliche Dosis, 2,5 mg Vericiguat, 5 mg Vericiguat und 10 mg Vericiguat Gesamtzahl an Patienten, Einnahmedauer und mittlere Einnahmedauer

Ausmaß der Exposition gegenüber Placebo

- Jegliche Dosis nach Gesamtzahl an Patienten, Einnahmedauer und mittlere Einnahmedauer

Standardtherapie der Herzinsuffizienz zu Baseline

- Patienten mit einer oder mehreren Standardtherapien der Herzinsuffizienz
- Patienten ohne Standardtherapie der Herzinsuffizienz
- Standardtherapien der Herzinsuffizienz (getrennt nach Betablocker, ACE-I oder ARB, MRA, Sacubitril/Valsartan, Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator [Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD], biventrikulärer Herzschrittmacher, Device-Therapie, jeglicher Renin-Angiotensin System [RAS]-Inhibitor [ACE-I oder ARB oder Sacubitril/Valsartan])
- Patienten mit zwei oder mehr Standardtherapien der Herzinsuffizienz

Standardtherapie der Herzinsuffizienz während des Follow-Up

- Patienten mit einer oder mehreren Standardtherapien der Herzinsuffizienz
- Patienten ohne Standardtherapie der Herzinsuffizienz

- Standardtherapien der Herzinsuffizienz (jegliche Standardtherapie und getrennt nach Betablocker, ACE-I oder ARB, MRA und Sacubitril/Valsartan) zu Tag 2 bis 21, Tag 22 bis 56, Tag 57 bis Woche 16, Woche 17 bis 32, Woche 33 bis 48, Woche 49 bis 64, Woche 65 bis 80, Woche 81 bis 96, Woche 97 bis 112, Woche 113 bis 128, Woche 129 bis 144.

Dosismodifikationen der Standardtherapie der Herzinsuffizienz während des Follow-Up

- Patienten ohne Dosisreduktion oder Absetzen der Standardtherapie
- Patienten mit Dosisreduktion oder Absetzen der Standardtherapie zu einer oder mehreren Visiten inkl. Gründe

Beobachtungsdauern für die Mortalitäts- und die Morbiditätsendpunkte exklusive der patientenberichteten Endpunkte

- Follow-Up-Zeit (in Monate)
- Beobachtungsdauern der einzelnen Endpunkte (in Monate)

Beobachtungsdauern für die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die UE

- Behandlungsdauer (in Monate)
- Follow-Up-Zeit (in Monate)
- Beobachtungsdauern der einzelnen Endpunkte (in Monate)

Statistische Auswertung

Analysepopulationen

Die zum Zweck der Nutzenbewertung betrachtete Zielpopulation umfasst alle Patienten der Studienpopulation der VICTORIA-Studie, die eine reduzierte Ejektionsfraktion (<40%) aufweisen. Insgesamt erfüllen ca. 85% der Patienten aus der Studienpopulation dieses Kriterium.

ITT-Population

Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten der VICTORIA-Studie aus der zuvor genannten Zielpopulation, d. h. alle randomisierten Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (<40%). Gemäß dem ITT-Prinzip werden alle Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet.

ASaT-Population

Die ASaT-Population umfasste alle randomisierten Patienten der zuvor genannten Zielpopulation, d. h. alle randomisierten Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (<40%), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten wurden in der Behandlungsgruppe ausgewertet, die der tatsächlich erhaltenen Behandlung entspricht.

Patienten, die während der Studie irrtümlich sowohl Placebo als auch Vericiguat erhielten, wurden der ursprünglich geplanten Behandlungsgruppe zugeordnet.

Datenschnitte

Für die primäre Analyse der Endpunkte wird der Analysezeitraum von Randomisierung bis zum primären Datenschnitt am 18. Juni 2019 (primary completion date) herangezogen. Dieser primäre Datenschnitt war ereignisgesteuert (mindestens 782 Clinical Events Committee [CEC]-bestätigte kardiovaskulär-bedingte Todesfälle) und präspezifiziert. Der finale Database Lock fand zum 31. Oktober 2019 statt. Die Analyse zum finalen Database Lock umfasst zusätzlich relevante Daten über den primären Datenschnitt hinaus und wird im Rahmen der Analysen für dieses Dossier für ergänzende Analysen sowie Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Auswertung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität

Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum ersten Ereignis)

Für alle Endpunkte der Morbidität mit Ausnahme der Endpunkte Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende), Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen und EQ-5D VAS werden Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum ersten Ereignis) als primäre Analysen durchgeführt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen beinhaltet die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen, die jährliche Ereignisrate (definiert als Anzahl der Patienten mit Ereignis pro 100 Personenjahre unter Risiko) und die nicht-parametrische Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zum Ereignis. Die grafische Darstellung der Ergebnisse mit kumulativen Ereignisraten erfolgt über Kaplan-Meier-Kurven.

Zur Schätzung des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen anhand von HR und KI wird das Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet, mit der Behandlung als Faktor und stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung). Die Breslow-Methode wird bei Bindungen angewendet. Patienten ohne jegliche Informationen nach der Randomisierung werden an Tag 1 zensiert. Bei der Auswertung der Mortalität werden Patienten mit Lost-to-Follow-Up und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, zu dem Datum zensiert, an dem zuletzt bekannt war, dass der Patient noch lebte oder zum Datum des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufwiesen und verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufwiesen und noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Information während des vordefinierten Follow-Up-Zeitraumes zensiert.

Die Hypothese, dass es keinen Unterschied zwischen Vericiguat und Placebo gibt, wird anhand eines p-Wertes eines zweiseitigen Log-Rank-Tests überprüft, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Ereigniszeitanalysen (unter Berücksichtigung von wiederkehrenden Ereignissen)

Für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) wird eine Ereigniszeitanalyse für wiederkehrende Ereignisse durchgeführt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalyse für wiederkehrende Ereignisse beinhaltet die Gesamtanzahl an Ereignissen, die gesamte Follow-Up-Zeit in Jahren sowie die jährliche Ereignisrate (definiert als Anzahl an Ereignissen pro 100 Personenjahre des Follow-Up). Zudem wird der Anteil an Patienten mit genau einem Ereignis, der Anteil an Patienten mit genau zwei Ereignissen, der Anteil an Patienten mit genau drei Ereignissen sowie der Anteil an Patienten mit vier oder mehr Ereignissen inkl. Prozentangabe dargestellt.

Zur Schätzung des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen anhand von HR und KI wird ein Andersen-Gill-Modell verwendet, das eine Erweiterung des Cox-Proportional-Hazard-Modells darstellt (Andersen & Gill, 1982). Die Behandlung und der Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung) wurden in dem Modell als Faktoren berücksichtigt. Um mögliche Korrelationen von mehreren Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen eines Patienten zu berücksichtigen, wurden robuste Schätzer der Standardfehler verwendet (Greene et al., 2013; Joffe et al., 2013). Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt während der präspezifizierten Follow-Up-Periode zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes.

Die Hypothese, dass es keinen Unterschied zwischen Vericiguat und Placebo gibt, wird anhand des p-Wertes des Behandlungseffekts aus dem Andersen-Gill-Modell überprüft.

Inzidenzratenverhältnis

Der Endpunkt Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen wird mittels eines Inzidenzratenverhältnisses analysiert. Die Darstellung der Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen beinhaltet die Gesamtanzahl an Ereignissen (inkl. erste und wiederkehrende Ereignisse), die gesamte Follow-Up-Zeit in Jahren sowie die jährliche Ereignisrate (definiert als Anzahl an Ereignissen pro 100 Personenjahre des Follow-Up).

Zur Schätzung des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wird ein Negativ-Binomial-Modell verwendet mit den Faktoren Behandlungsgruppe, dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung) sowie der Follow-Up-Zeit der Patienten.

Die Hypothese, dass es keinen Unterschied zwischen Vericiguat und Placebo gibt, wird anhand des p-Wertes des Behandlungseffekts aus dem Negativ-Binomial-Modell überprüft.

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt EQ-5D VAS wird mittels Responder-Analysen analysiert. Dazu werden Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung um 7 Punkte und 10 Punkte zu Woche 32 betrachtet. Analog wird zu Woche 32 auch der Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung um 7 Punkte und 10 Punkte betrachtet. Ergänzend werden die Analysen der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung um 15 Punkte und einer

klinisch bedeutsamen Verschlechterung um 15 Punkte dargestellt. Fehlende Werte zu Woche 32 werden anhand von Last observation carried forward (LOCF) imputiert. Dazu wird für Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 32 der letzte verfügbare post-Baseline-Wert fortgeschrieben. Patienten, die keinen post-Baseline-Wert oder keinen Baseline-Wert aufweisen, gehen nicht in die Analyse ein. Der Behandlungsunterschied wird anhand des RR, Odds Ratio (OR) und der Risikodifferenz (RD) bewertet. Die Berechnung des RR basiert auf einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test, die Berechnung des OR auf einem stratifizierten logistischen Regressionsmodell und die Berechnung der RD wird anhand der stratifizierten Miettinen und Nurminen-Methode geschätzt (Mantel & Haenszel, 1959; Miettinen & Nurminen, 1985; Agresti, 2002). Dazu werden Punktschätzer sowie das 95%-KI für das OR, RR und RD dargestellt. Für das RR wird zusätzlich der zugehörige p-Wert basierend auf einem Wald-Test präsentiert. Für die Stratifizierung der Modelle wird der Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung) verwendet.

Auswertung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Auswertung des Endpunkts KCCQ erfolgt analog zu der Auswertung der EQ-5D VAS. Als MID für den Anteil an Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung wird der Wert von 5 Punkten verwendet. Ergänzend werden die Analysen der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung um 15 Punkte und einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung um 15 Punkte dargestellt.

Auswertung der Endpunkte zu UE

Endpunkte zu UE werden mittels Häufigkeitsangaben und Prozentangaben zusammengefasst. Der Behandlungsunterschied wird anhand des RR, OR und der RD bewertet. Für die Berechnung des RR wird ein log-Binomial-Modell verwendet, die Berechnung des OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell und die Berechnung der RD wird anhand der unstratifizierten Miettinen und Nurminen-Methode geschätzt. Dazu werden Punktschätzer sowie das 95%-KI für das OR, RR und RD dargestellt. Für das RR wird zusätzlich der zugehörige p-Wert präsentiert. Für sehr seltene Ereignisse oder sehr häufige Ereignisse (Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) wird das Peto-OR anstelle des RR und des OR berechnet.

Wenn Behandlungsunterschiede der UE auf SOC-/PT-Ebene untersucht werden, besteht aufgrund der Vielzahl an durchzuführenden Analysen ein hohes Risiko, falsche Ergebnisse zu erhalten. Daher werden für die Analyse der häufigen UE nach SOC und PT zudem adjustierte p-Werte dargestellt, bei deren Berechnung das multiple Testproblem berücksichtigt wird. Dazu wird eine False Discovery Rate (FDR)-Prozedur nach Benjamini und Hochberg sowie eine double FDR (dFDR)-Prozedur nach Mehrotra und Adewale verwendet (Benjamini & Hochberg, 1995; Mehrotra & Adewale, 2012). Konkret wird die FDR-Prozedur auf SOC-Ebene angewendet, während die dFDR-Prozedur auf PT-Ebene innerhalb der SOC/PT-Tabellen angewendet wird.

Der Ansatz der dFDR-Prozedur macht sich die Gruppierung der PT innerhalb einer SOC zunutze. Der adjustierte p-Wert für die PT wird dabei in zwei Schritten abgeleitet: zuerst auf der SOC-Ebene, dann auf der PT-Ebene.

- Die dFDR-adjustierten p-Werte auf SOC-Ebene werden wie folgt berechnet:
 1. Die FDR-Prozedur wird zunächst auf alle PT innerhalb jeder SOC angewendet.
 2. Es wird das Minimum dieser adjustierten p-Werte der PT aus jeder SOC ausgewählt.
 3. Der dFDR-adjustierte p-Wert für jede SOC wird abgeleitet, indem die FDR-Prozedur erneut auf die Menge der adjustierten minimalen p-Werte auf SOC-Ebene angewendet wird (siehe Schritt 2). Es ist zu beachten, dass dieser dFDR-adjustierte p-Wert für die SOC ein „Zwischenwert“ ist und als Gatekeeping-Schwellenwert verwendet wird, um die adjustierten p-Werte auf PT-Ebene abzuleiten.
- Wenn der dFDR-adjustierte p-Wert für die SOC die Auswahlkriterien erfüllt (z. B. $<0,05$), dann werden alle PT innerhalb der SOC ausgewählt. Zur Berechnung des adjustierten p-Wertes auf PT-Ebene wird das dFDR-Verfahren auf alle diese PT aus den ausgewählten SOC angewendet. Wenn der auf der SOC-Ebene berechnete dFDR-adjustierte p-Wert die Auswahlkriterien nicht erfüllt (z. B. $\geq 0,05$), werden alle PT innerhalb dieser SOC als nicht signifikant (n.s.) markiert.

Adjustierte p-Werte aus diesen FDR/dFDR-Prozeduren berücksichtigen die spezifische Hierarchie zwischen SOC und PT und werden im Dossier zusätzlich zu den nominalen p-Werten angegeben. Diese FDR-Verfahren wurden nicht über verschiedene UE-Endpunkte oder Subgruppenanalysen hinweg angewandt und sollten nicht als Kontrolle irgendeiner Art von family-wise Fehlerraten interpretiert werden. Die FDR- und dFDR-Prozeduren dienen im Rahmen des Dokuments dem Sicherheitsscreening, ein adjustierter p-Wert $<0,05$ unterstützt nicht allein die Bestätigung einer Sicherheitshypothese. Wenn der nominale p-Wert und der adjustierte p-Wert aus dem FDR-Verfahren beide $<0,05$ sind, sollte der Sicherheitsendpunkt weiter medizinisch bewertet werden. Wenn der nominale p-Wert $<0,05$ ist, aber der adjustierte p-Wert aus einem FDR-Verfahren $\geq 0,05$ ist, ist das Ergebnis mit höherer Wahrscheinlichkeit als Zufallsbefund zu betrachten. Wenn eine SOC oder PT durch eines dieser Verfahren identifiziert wird, ist diese nur dann ein Kandidat für eine weitere medizinische Bewertung, wenn sie nicht bereits in regulatorischen Sicherheitsdokumenten identifiziert wurden. Die medizinische Bewertung ist ein wesentlicher Schritt, um festzustellen, ob die Sicherheitsbeobachtung eine „hinreichende Möglichkeit eines potenziellen Zusammenhangs mit dem Arzneimittel“ hat.

Patientenrelevante Endpunkte

Der Zusatznutzen von Vericiguat im vorliegenden Anwendungsgebiet wird anhand der folgenden Zielgrößen aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE ermittelt:

Folgende Endpunkte werden im Bereich Mortalität dargestellt und als patientenrelevant angesehen:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskulär-bedingter Tod

Folgende Endpunkte werden im Bereich Morbidität dargestellt und als patientenrelevant angesehen (bei kombinierten Endpunkten werden die dargestellten Einzelendpunkte eingerückt aufgeführt):

- Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
 - Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
- Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
- Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite
 - Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite
- Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen
 - Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)
 - Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen
- Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung
 - Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung
 - Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung
- Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung
- EQ-5D VAS

Folgende Endpunkte werden im Bereich gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt und als patientenrelevant angesehen:

- KCCQ

Folgende Endpunkte werden im Bereich UE dargestellt und als patientenrelevant angesehen:

- Gesamtraten jeglicher UE
- UE von speziellem Interesse
- UE nach SOC und PT

Patientenrelevanz und Validität der dargestellten Endpunkte

Für die in den Dimensionen Mortalität und Morbidität dargestellten Endpunkte wurden mit Ausnahme der EQ-5D VAS ausschließlich Ereignisse herangezogen, die im Zuge einer Adjudizierung durch ein unabhängiges und verblindetes CEC ausgewertet und bestätigt wurden. Die detaillierten dem Adjudizierungsprozess zugrundeliegenden Kriterien sind in der CEC Charter festgehalten (Duke Clinical Research Institute, 2019).

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Die Mortalität, im vorliegenden Fall anhand des Endpunkts Gesamtmortalität bewertet, zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten.

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde als Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die *Gesamtmortalität* wurde anhand der Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache erhoben. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up (inkl. Follow-Up bzgl. Vitalparameter) zensiert. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch das CEC adjudiziert wurden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunkts *Gesamtmortalität* ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Absatz 1 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b) und wurde infolgedessen vom IQWiG und vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet in diversen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; IQWiG, 2016c; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; IQWiG, 2021).

Kardiovaskulär-bedingter Tod

Operationalisierung

Analog zur Gesamtmortalität wurde der *kardiovaskulär-bedingte Tod* als Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Der *kardiovaskulär-bedingte Tod* wurde anhand der Zeit ab Randomisierung bis zum *kardiovaskulär-bedingten Tod* erhoben, der definiert ist als Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, akutem Myokardinfarkt, plötzlichem Herztod, Schlaganfall, sonstigen kardiovaskulär-bedingten Gründen oder unbestimmter Todesursache (Duke Clinical Research Institute, 2019). Patienten, die keinen kardiovaskulär-bedingten Tod aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes, im Falle eines nicht kardiovaskulär-bedingten Todes. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch das CEC adjudiziert wurden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunkts *kardiovaskulär-bedingter Tod* ergibt sich genau wie beim Endpunkt Gesamtmortalität unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b). Infolgedessen wurde dieser vom IQWiG und vom G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet in diversen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; IQWiG, 2016c; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; IQWiG, 2021).

Morbidität

Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Operationalisierung

Der kombinierte Endpunkt aus *kardiovaskulär-bedingter Tod* und *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulär-bedingten Todes oder einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. In die Analyse flossen dabei nur solche Todesfälle bzw. Hospitalisierungen ein, die im Zuge eines Adjudizierungsprozesses durch das CEC als kardiovaskulär-bedingt bzw. Herzinsuffizienz-bedingt eingestuft wurden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Einzelkomponente *kardiovaskulär-bedingter Tod* ist unter dem entsprechenden Endpunkt der Dimension *Mortalität* dargelegt, die Patientenrelevanz der Einzelkomponente *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* wird im Folgenden dargestellt.

Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Operationalisierung

Als Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen wurden durch das CEC Hospitalisierungen eingestuft, die außerplanmäßig stattfanden und mindestens über einen Zeitraum von 24 Stunden andauern mussten. Zudem musste eine Herzinsuffizienz als Primärdiagnose vorliegen, es mussten neu aufgetretene oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz-bedingte Symptome sowie Hinweise auf eine sich verschlechternde Herzinsuffizienz vorgelegen haben und im Zuge der Hospitalisierung musste sich das Initiieren oder Intensivieren einer Herzinsuffizienz-spezifischen Behandlung ergeben.

Patientenrelevanz

Grundsätzlich stellen Hospitalisierungen jedweder Ursache für den Patienten immer eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Im Falle Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, welches eine stationäre Behandlung unabdingbar macht. Neben der direkt durch den Patienten wahrgenommenen Belastung einer Hospitalisierung sowie der zugrundeliegenden Symptomatik, stellen Herzinsuffizienz-bedingte

Hospitalisierungen auch prognostisch äußerst ungünstige Ereignisse dar. So korreliert eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung stark mit der Sterblichkeit (Setoguchi et al., 2007; Solomon et al., 2007; Bello et al., 2014; Arundel et al., 2016; Swindle et al., 2016). Vor allem das Mortalitätsrisiko unmittelbar nach Entlassung aus dem Krankenhaus ist dabei mit einem geschätzten sechsfach erhöhten Todesrisiko im ersten Monat nach der Entlassung im Vergleich zu einem zweifach erhöhten Todesrisiko zwei Jahre nach der Entlassung sehr hoch (Solomon et al., 2007). Zudem ist für die Patienten in der Folge das Risiko für weitere Hospitalisierungen erhöht (Krumholz et al., 2009; Dharmarajan et al., 2013).

Der G-BA hat den Endpunkt *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* in zurückliegenden Verfahren bereits zur Nutzenbewertung herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b).

Der Endpunkt *kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* wird als kombinierter Endpunkt ausgewertet. Für die medizinische Bewertung des Behandlungsergebnisses in der VICTORIA-Studie ist die zusammengefasste Betrachtung der beiden Ereignisse aus mehreren Gesichtspunkten sinnvoll:

- Beide Ereignisse stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Verlängerung der Überlebenszeit ist ein wichtiges Therapieziel und wird grundsätzlich als patientenrelevante Nutzendimension anerkannt. *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen* sowie die zugrundeliegende Symptomatik sind, wie oben dargelegt, für den Patienten unmittelbar wahrnehmbar, äußerst belastend und daher ebenfalls als patientenrelevant zu bewerten.
- Mit dem kombinierten Endpunkt aus *kardiovaskulär-bedingter Tod* und *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* kann die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt werden, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren oder tödlichen Ereignisse enthalten sind.
- Mit den Ereignissen *kardiovaskulär-bedingter Tod* und *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* werden zwei Ereignisse gemeinschaftlich betrachtet, die in einem engen kausalen und mitunter auch temporären Zusammenhang stehen. Auch die EMA nennt die Reduktion kardiovaskulär-bedingter Todesfälle sowie das Verhindern einer Verschlechterung des klinischen Zustandes sowie von Hospitalisierungen im vorliegenden Anwendungsgebiet als primäre Therapieziele (European Medicines Agency (EMA), 2017). Die EMA nennt dabei einen kombinierten Endpunkt bestehend aus einer Komponente zur Mortalität sowie einer Komponente zum Erfassen eines Ereignisses, das eine Verschlechterung des klinischen Status abbildet, als Option für primäre Endpunkte klinischer Studien im Anwendungsgebiet.
- Zur sinnvollen Ableitung von Nutzensaussagen auf Basis von Analysen aus zusammengefassten Ereignissen sollten die zugrundeliegenden Einzelkomponenten idealerweise keinen gegenläufigen Behandlungseffekt aufweisen. Dies war für die Einzelkomponenten *kardiovaskulär-bedingter Tod* und *Herzinsuffizienz-bedingte*

Hospitalisierung in der VICTORIA-Studie gegeben (s. Abschnitte 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2).

Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Operationalisierung

Der kombinierte Endpunkt aus *Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Auftreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache oder einer ersten Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch das CEC adjudiziert wurden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Einzelkomponente *Gesamtmortalität* ist unter dem entsprechenden Endpunkt der Dimension *Mortalität* dargelegt, die Patientenrelevanz der Einzelkomponente *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* wird unter dem kombinierten Endpunkt *kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* beschrieben.

Der Endpunkt *Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* wird als kombinierter Endpunkt ausgewertet. Die Rationale einer gemeinsamen Betrachtung ergibt sich aus den zum Endpunkt *kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* dargelegten Gründen.

Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite

Operationalisierung

Der kombinierte Endpunkt aus *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch das CEC adjudiziert wurden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Einzelkomponente *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* wird unter dem kombinierten Endpunkt *kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* beschrieben, die Patientenrelevanz der Einzelkomponente *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* wird im Folgenden dargestellt.

Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite

Operationalisierung

Die *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite, d. h. einem Herzinsuffizienz-bedingten Ereignis, das nicht die Kriterien für eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung erfüllt. Darunter fällt das außerplanmäßige Aufsuchen eines Arztes oder der Notaufnahme eines Krankenhauses mit der Primärdiagnose Herzinsuffizienz. Zudem mussten neu aufgetretene oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz-bedingte Symptome sowie Hinweise auf eine sich verschlechternde Herzinsuffizienz vorgelegen haben. Ferner musste sich im Zuge der sich daraus ergebenden Visite das Initiieren oder Intensivieren einer Herzinsuffizienz-spezifischen Behandlung ergeben.

Unterschiede in den Kriterien zur Berücksichtigung als *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* bzw. als *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* ergeben sich vor allem aus

- der Art der aufgesuchten Einrichtung: Besuch eines Krankenhauses oder einer Notaufnahme (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) bzw. Besuch einer Arztpraxis oder einer Notaufnahme (dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite),
- der Dauer der Aufnahme: mindestens 24 Stunden (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) bzw. keine Mindestdauer (dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite),
- Unterschiede in den Kriterien neu initiiert oder intensivierter Behandlungen (Neuinitiiierung oder Intensivierung mindestens einer der folgenden Behandlungen):
 - Für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung: i.v. Diuretika oder vasoaktive Substanzen sowie mechanische Maßnahmen zur Entwässerung; zusätzlich ist auch die Intensivierung einer oralen diuretischen Therapie oder das Durchführen bestimmter operativer Eingriffe ausreichend
 - Für dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite: i.v. Diuretika oder vasoaktive Substanzen sowie mechanische Maßnahmen zur Entwässerung

Patientenrelevanz

Wie *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen* ziehen *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visiten* ebenfalls ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko nach sich (Okumura et al., 2016). Zudem setzt der Endpunkt das Auftreten von schweren Symptomen, vergleichbar mit denen einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung voraus. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich aus der unmittelbar durch den Patienten wahrgenommenen Intensivierung

der Symptomatik sowie dem erhöhten Risiko eines prognostisch ungünstigeren Verlaufs nach einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingte Visite.

Der Endpunkt *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* wird als kombinierter Endpunkt ausgewertet. Für die medizinische Bewertung des Behandlungsergebnisses in der VICTORIA-Studie ist die zusammengefasste Betrachtung der beiden Ereignisse aus mehreren Gesichtspunkten sinnvoll:

- Beide Ereignisse stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen sowie dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visiten gehen mit einer Intensivierung der Symptomatik sowie einem erhöhten Risiko eines prognostisch ungünstigeren Verlaufs einher.
- Mit dem kombinierten Endpunkt aus *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* kann die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt werden, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren Ereignisse enthalten sind. Die Kriterien beinhalten hinsichtlich der Dauer der Aufnahme und Anpassung der Medikation Unterschiede, die den im Hinblick auf die Behandlung schwerwiegenderen Charakter eines Ereignisses, das eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung nach sich zieht, widerspiegeln. Wie jedoch oben beschrieben, geht beiden Ereignissen eine Intensivierung der Symptomatik voraus, die sich aus Patientensicht oft vergleichbar belastend darstellt.
- Mit den Endpunkten *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* und *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* werden zwei Endpunkte gemeinschaftlich betrachtet, die grundsätzlich zwei sehr ähnliche Fragestellungen beantworten. Neben Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen stellen dringende Herzinsuffizienz-bedingte-Visiten eine weitere Möglichkeit für Notfallbehandlungen dar, wenn im Fall auftretender starker Symptomatik dringend eine ärztliche Intervention angezeigt ist. Der Endpunkt *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* ergänzt demnach das Erfassen der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen um Ereignisse, die in ähnlichem Maße mit schwerer Symptomatik einhergehen und einen prognostisch ungünstigen Verlauf aufzeigen. Damit wird die gesamtheitliche Betrachtung aller im Studienverlauf aufgetretenen Herzinsuffizienz-bedingten Notfallbehandlungen ermöglicht.
- Zur sinnvollen Ableitung von Nutzensaussagen auf Basis von Analysen aus zusammengefassten Ereignissen sollten die zugrundeliegenden Einzelkomponenten idealerweise keinen gegenläufigen Behandlungseffekt aufweisen. Dies war für die Einzelkomponenten *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* und *dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite* in der VICTORIA-Studie gegeben (s. Abschnitte 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.1.5).

Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung

Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)

Operationalisierung

Der Endpunkt *Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)* war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten bzw. bis zu weiteren nachfolgenden Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung(en). Anders als durch den Endpunkt *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* wird vom Endpunkt *Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)* demnach die Gesamtheit der bei einem Patienten aufgetretenen Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen umfasst. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch das CEC adjudiziert wurden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der *Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierungen* ergibt sich aus den oben zum Endpunkt *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* dargelegten Gründen.

Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen

Operationalisierung

Ferner sind im Rahmen der VICTORIA-Studie die *Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierungen* durch einen weiteren Endpunkt operationalisiert, nämlich durch die *Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen*. Dieser umfasst die Anzahl aller im Studienverlauf aufgetretenen Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (erste sowie wiederkehrende) über alle Patienten hinweg. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch das CEC adjudiziert wurden.

Im Kontext der erhöhten Sterblichkeit nach Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen sowie des erhöhten Risikos für Re-Hospitalisierungen als Folge von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen stellt das Erfassen dieser Endpunkte einen wichtigen Baustein zur umfangreichen Abbildung des Behandlungserfolgs dar.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der *Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen* ergibt sich aus den oben zum Endpunkt *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* dargelegten Gründen.

Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung

Operationalisierung

Der kombinierte Endpunkt aus *kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung* war definiert als Zeit ab

Randomisierung bis zum Auftreten eines kardiovaskulär-bedingten Todes, der ersten Myokardinfarkt-bedingten Hospitalisierung oder der ersten Schlaganfall-bedingten Hospitalisierung. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch das CEC adjudiziert wurden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Einzelkomponente *kardiovaskulär-bedingter Tod* ist unter dem entsprechenden Endpunkt der Dimension *Mortalität* dargelegt, die Patientenrelevanz der Einzelkomponenten *Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung* und *Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung* wird im Folgenden dargestellt.

Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung

Operationalisierung

Als *Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung* wurden durch das CEC Hospitalisierungen eingestuft, die außerplanmäßig stattfanden und mindestens über einen Zeitraum von 24 Stunden andauern mussten. Zudem musste klinisch eine entsprechende für einen Myokardinfarkt typische Symptomatik vorliegen und/oder entsprechende Veränderungen mussten im Elektrokardiogramm beobachtet werden. Zusätzlich mussten immer Laborwerte vorliegen, die auf eine akute Schädigung des Herzmuskels hinweisen.

Patientenrelevanz

Ein Myokardinfarkt geht typischerweise mit schweren Symptomen einher. Zu diesen zählen Brustschmerzen, Atemnot, Übelkeit, Angstgefühle bis hin zur Todesangst und Bewusstlosigkeit (Post, 2011). Ein Myokardinfarkt kann zudem zu irreparablen ischämischen Schäden am Herzmuskel und schweren Folgeerkrankungen führen und das Mortalitätsrisiko auch nach überstandener Erkrankung erhöhen (Rasmussen et al., 2007).

Grundsätzlich stellen Hospitalisierungen jedweder Ursache für den Patienten immer eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Die Patientenrelevanz des Endpunkts *Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung* ergibt sich zusätzlich durch die im Falle eines Myokardinfarkts zu erwartenden schweren Folgeerkrankungen sowie der Erhöhung des Mortalitätsrisikos.

Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung

Operationalisierung

Als *Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung* wurden durch das CEC Hospitalisierungen eingestuft, die außerplanmäßig stattfanden und mindestens über einen Zeitraum von 24 Stunden andauern mussten. Als Schlaganfall wurden durch das CEC dabei akute fokale oder globale

neurologische Dysfunktionen durch Schädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Netzhautgefäße als Folge einer Blutung oder eines Infarkts bewertet.

Patientenrelevanz

Im Zuge eines Schlaganfalls kann es zum Auftreten schwerwiegender Symptome kommen. Zu diesen zählen Lähmungen, Sprach- und Sehstörungen, Schwindel, starke Kopfschmerzen und Vigilanzstörungen bis zum Koma (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), 2020). Viele dieser Symptome können in der Folge auch dauerhaft bestehen und den Patienten dadurch langfristig in seiner Selbstständigkeit und demzufolge in seiner Lebensqualität stark beeinträchtigen.

Grundsätzlich stellen Hospitalisierungen jedweder Ursache für den Patienten immer eine starke Belastung sowie und eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Die Patientenrelevanz des Endpunkts *Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung* ergibt sich zusätzlich aus der akuten sowie in der Folge eines Schlaganfalls häufig dauerhaft bestehenden Symptomatik.

Der Endpunkt *kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung* wird als kombinierter Endpunkt ausgewertet. Die Rationale einer gemeinsamen Betrachtung entspricht im Wesentlichen der entsprechenden Begründung zum kombinierten Endpunkt *kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung*.

Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung

Operationalisierung

Der Endpunkt *kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung* war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung. In die Analyse flossen nur Ereignisse ein, die durch das CEC adjudiziert wurden. Als kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen wurden Hospitalisierungen eingestuft, die außerplanmäßig stattfanden und mindestens über einen Zeitraum von 24 Stunden andauern mussten. Der Endpunkt *kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung* umfasst solche Hospitalisierungsereignisse, die über die Endpunkte *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung*, *Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung* und *Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung* erfasst wurden sowie außerdem dringende Hospitalisierungen aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen wie z. B. Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen oder Lungenembolien.

Patientenrelevanz

Grundsätzlich sind Hospitalisierungen jedweder Ursache als patientenrelevant zu bewerten, da für Hospitalisierungen immer von einer erheblichen Belastung für den Patienten ausgegangen werden kann. Den vom Endpunkt *kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung* umfassten Hospitalisierungsereignissen liegen zudem Kriterien zugrunde, bei denen immer von einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes ausgegangen werden kann.

Die Patientenrelevanz der unter dem Endpunkt *kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung* zusammengefassten Hospitalisierungsereignisse wird zusätzlich in den jeweiligen Abschnitten zu den Endpunkten dargestellt, die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierungen und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierungen erfassen.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D ist ein validiertes Fragebogeninstrument zur generischen Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes zu den fünf Dimensionen Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden und Ängste/Niedergeschlagenheit. Durch eine weitere Domäne, die EQ-5D VAS, bewertet der Patient selbst gesamthaft seinen Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala. Niedrige Werte entsprechen dabei einem schlechteren Gesundheitszustand. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustandes herangezogen. Als klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes wurde für die EQ-5D VAS eine Veränderung um 7 oder 10 Punkte ab Baseline definiert. Analysen mit der Responseschwelle 15 Punkte wurden ergänzend dargestellt. Der EQ-5D ist zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz validiert (Calvert et al., 2005; Dyer et al., 2010; Boczor et al., 2019).

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS spiegelt die Auswirkungen der Behandlung auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt wider und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität wurde die VAS des EQ-5D seitens des G-BA und des IQWiG im Rahmen zahlreicher Nutzenbewertungsverfahren, darunter auch im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz, herangezogen und als patientenrelevant eingestuft (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; IQWiG, 2016c; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als auch nach Ansicht des IQWiG (IQWiG, 2020) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Operationalisierung

Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten, der bereits vielfach in Studien in der Indikation

Herzinsuffizienz eingesetzt wurde (Green et al., 2000). Er besteht aus 23 Fragen, die folgenden Domänen zugeordnet werden (Faller et al., 2005):

- Körperliche Einschränkung (6 Fragen): Grad der Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei Alltagsaktivitäten
- Symptome: Häufigkeit (4 Fragen) und Schwere (3 Fragen) von Herzinsuffizienz-Symptomen. Der Mittelwert aus Häufigkeit und Schwere der Symptome bildet den Gesamtsymptomscore (Total Symptom Score)
- Symptomstabilität (1 Frage): Ausmaß der Veränderung der Beschwerden im Zeitraum von zwei Wochen
- Soziale Einschränkung (4 Fragen): Beeinträchtigung durch die Herzinsuffizienz bei sozialen Aktivitäten
- Selbstwirksamkeit (2 Fragen): Wissen über Handlungsmöglichkeiten
- Psychische Lebensqualität (3 Fragen): Lebensfreude, Zufriedenheit, (negativ gewichtet) Depressivität

Der Wertebereich der Skalen in den einzelnen Domänen umfasst jeweils eine Spanne von 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Bewertung des Patienten indizieren (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Für die Einzelskalen der sechs Domänen wird ein zugehöriger Score zu Randomisierung, Tag 28, Woche 16 (Monat 4), Woche 32 (Monat 8), Woche 48 (Monat 12) und dann jährlich bis zur finalen Visite erhoben. Der KCCQ wurde zudem zum Zeitpunkt des dauerhaften Therapieabbruchs und 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation in der Safety-Follow-Up-Visite erhoben. Bei Patienten, die während des Studienverlaufs starben oder zum Analysezeitpunkt einen fehlenden Wert hatten, wurde die letzte verfügbare Visite zur Analyse verwendet (LOCF). Der KCCQ war in der VICTORIA-Studie ein explorativer Endpunkt.

Zur Erleichterung der Interpretation quantifiziert der KCCQ die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich zu den Skalen der Einzeldomänen durch aggregierte Skalen. Im vorliegenden Dossier werden hierfür die *Total Symptom Scale* (TSS), der *Clinical Summary Score* (CSS) sowie der *Overall Summary Score* (OSS) dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Patientenrelevanz

Die KCCQ – TSS ergibt sich aus dem Mittelwert der Symptommhäufigkeit und Symptomschwere. Er beschreibt die Häufigkeit und Schwere der Symptome Knöchelschwellungen, Ermüdung und Atemnot sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit, mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen (paroxysmale nächtliche Dyspnoe) (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Dies sind Symptome, die der Patient unmittelbar wahrnimmt und die seinen Alltag erheblich beeinträchtigen. Daher ist die TSS als patientenrelevant anzusehen.

Der KCCQ – CSS setzt sich aus dem Mittelwert der TSS und der körperlichen Einschränkung zusammen. Folglich bietet der KCCQ – CSS eine dreidimensionale Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der die Symptommhäufigkeit, Symptomschwere sowie die körperliche Einschränkung gleichermaßen abgebildet werden und die vom Patienten unmittelbar wahrgenommen wird. Somit sind die im KCCQ – CSS erfassten Symptome und Einschränkungen für den Patienten direkt spürbar und damit patientenrelevant.

Der KCCQ – OSS ergibt sich aus dem Mittelwert der Einzelskalen des TSS, der körperlichen Einschränkung, der sozialen Einschränkung und der psychischen Lebensqualität. Somit spiegelt der KCCQ – OSS ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, indem er als mehrdimensionales Konstrukt die für den Patienten wesentlichen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildet. Folglich ist der KCCQ – OSS als patientenrelevant anzusehen und wurde bereits durch das IQWiG und den G-BA in Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; IQWiG, 2016c; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; IQWiG, 2021).

Der KCCQ ist als Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert. Dies gilt sowohl für die Einzeldomänen als auch für die zwei aggregierten Skalen (Green et al., 2000; Faller et al., 2005). Als primäre Analyse wurden Responder-Analysen durchgeführt. Eine klinisch bedeutsame Veränderung eines KCCQ – Scores bedeutet eine Verbesserung oder Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte. Analysen mit der Responseschwelle 15 Punkte wurden ergänzend dargestellt. Patienten, bei denen der KCCQ zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht erhoben wurde, wurden in diesen Analysen nicht betrachtet. Zum Vergleich wurden für Verbesserung und Verschlechterung für alle Scores und beide Responseschwellen das RR, das OR, die RD sowie die zugehörigen KI berechnet. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.

Eine MID von ≥ 5 Punkten entspricht der Bewertungspraxis des IQWiG und des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet (Spertus et al., 2005; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; IQWiG, 2016c), so dass die gewählte MID als klinisch relevant angesehen werden kann. Nicht zuletzt bestätigen die Food and Drug Administration (FDA) sowie diverse systematische Reviews, auch in Patienten mit Herzinsuffizienz mit HFrEF, dass der KCCQ mit einer sehr guten Validität, Sensitivität und Interpretierbarkeit einhergeht (Spertus et al., 2005; Joseph et al., 2013; Garin et al., 2014; Kelkar et al., 2016; U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2017; Spertus et al., 2020).

Im Dossier werden die folgenden Operationalisierungen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung von mindestens 5 Punkten und ergänzend 15 Punkten
- Anteil an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung von mindestens 5 Punkten und ergänzend 15 Punkten

Unerwünschte Ereignisse

Neben der erwünschten Wirkung treten im Rahmen medikamentöser Therapien auch unerwünschte Wirkungen auf, welche die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten können. Dies kann unter Umständen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Gemäß Kapitel 5 § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA stellt die Verringerung von UE bzw. Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie somit eine patientenrelevante Bewertungsgröße dar (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b). Auch das IQWiG zählt die Vermeidung von Nebenwirkungen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sieht diese als patientenrelevanten Endpunkt an (IQWiG, 2020).

Im vorliegenden Dossier werden folgende UE dargestellt:

- Gesamtraten jeglicher UE
 - Jegliche UE
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führen
 - Milde UE
 - Moderate UE
 - Schwere UE
 - UE, die zum Tod führen
- UE von speziellem Interesse
 - Jegliche UE von speziellem Interesse
 - Spezifische UE von speziellem Interesse:
 - Hepatische UE von speziellem Interesse
 - Symptomatische Hypotonie
 - Synkope
- UE nach SOC und PT

Die Analyse der UE basierte auf der ASaT-Population. In die Analyse gingen alle UE ein, die bis zu 14 Tagen nach der letzten Behandlung mit Vericiguat oder Placebo aufgetreten sind. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0.

Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD inklusive KI und der zum RR zugehörige p-Wert. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da mit der VICTORIA-Studie nur eine direkt vergleichende RCT vorlag.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Allgemeinen dienen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse. Im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierte Sensitivitätsanalysen hinsichtlich fehlender Daten wurden im klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) und in diesem Dossier aufgrund des geringen Anteils an fehlenden Follow-Up-Daten nicht durchgeführt. Folgende Sensitivitätsanalysen wurden im Rahmen dieses Dossiers durchgeführt und in Anhang 4-G abgelegt:

On-treatment Analyse

In die On-treatment Analyse gehen alle Ereignisse ein, die vom Start der Behandlung bis zu 14 Tagen nach Ende der Behandlung auftraten oder Ereignisse, die bis zum 18. Juni 2019 (primary completion date) auftraten, je nachdem, welches Datum zuerst eintrat. Die On-treatment Analyse erfolgt basierend auf der ASaT-Population. Im SAP waren On-treatment Analysen für den primären kombinierten Endpunkt, die sekundären kombinierten Endpunkte und die explorativen Endpunkte präspezifiziert.

Alle Daten bis zur letzten Studienvsiste

In die Sensitivitätsanalyse inkl. aller Daten bis zur letzten Studienvsiste gehen alle Ereignisse ein, die von der Randomisierung bis zum 31. Oktober 2019 (Database-Lock) auftraten. Die Analyse erfolgt analog zur primären Analyse in der ITT-Population.

On-treatment Analyse in Kombination mit allen Daten bis zur letzten Studienvisite

In die On-treatment Analyse in Kombination mit allen Daten bis zur letzten Studienvisite gehen alle Ereignisse ein, die vom Start der Behandlung bis zu 14 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, oder Ereignisse, die bis zum 31. Oktober 2019 (Database-Lock) auftraten, je nachdem, welches Datum zuerst eintrat. Die On-treatment Analyse in Kombination mit allen Daten bis zur letzten Studienvisite erfolgt basierend auf der ASaT-Population.

Wei-Lin-Weissfeld (WLW)-Methode

Die WLW-Methode wurde als präspezifizierte Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung herangezogen (Wei et al., 1989). Diese Methode schließt alle Patienten der ITT-Population in die Analyse ein, wobei davon ausgegangen wird, dass jeder Patient gleichzeitig für jede Art von Ereignis unter Risiko steht. Dies ermöglicht eine valide Schätzung für wiederkehrende Ereignisse. Patienten wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt oder zum Zeitpunkt des Todes bei einem nicht kardiovaskulär-bedingten Tod zensiert. Ein kardiovaskulär-bedingter Tod zählte in dieser Analyse als wiederkehrende Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und somit als Ereignis und nicht als Zensierungsgrund. Cox-Proportional-Hazards-Modelle wurden für die Schätzung der HR der einzelnen Ereignisse herangezogen, mit der Behandlung und dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung) als Kovariablen. HR inkl. KI wurden für das erste, zweite, dritte und vierte Ereignis berechnet und ein Test auf Gleichheit der vier HR durchgeführt. Konnte keine Ungleichheit nachgewiesen werden, wurde zusätzlich ein über die vier Ereignistypen gemitteltes HR inkl. KI berechnet.

In Tabelle 4-4 ist eine Übersicht zu allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen der VICTORIA-Studie für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte (nicht patientenberichtete Morbiditätsendpunkte) zu finden.

Tabelle 4-4: Durchgeführte Sensitivitätsanalysen für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte der VICTORIA-Studie

Endpunkt	On-treatment Analyse	Alle Daten bis zur letzten Studienvisite	On-treatment Analyse in Kombination mit allen Daten bis zur letzten Studienvisite	Wei-Lin-Weissfeld (WLW)-Methode
Gesamtmortalität	ja	nein	nein	nein
Kardiovaskulär-bedingter Tod	ja	ja	ja	nein
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	ja	ja	ja	nein
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	ja	ja	ja	nein

Endpunkt	On-treatment Analyse	Alle Daten bis zur letzten Studienvisite	On-treatment Analyse in Kombination mit allen Daten bis zur letzten Studienvisite	Wei-Lin-Weissfeld (WLW)-Methode
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	ja	nein	nein	nein
Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	ja	nein	nein	nein
Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	ja	nein	nein	nein
Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)	ja	nein	nein	ja
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	ja	nein	nein	nein
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	ja	nein	nein	nein
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	ja	nein	nein	nein
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	ja	nein	nein	nein

Sensitivitätsanalyse für die Responder-Analysen der patientenberichteten Endpunkte

Keine Imputation fehlender post-Baseline-Werte

Als Sensitivitätsanalyse für die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebene LOCF-Imputation von fehlenden Werten wird eine Analyse ohne Imputation der fehlenden post-Baseline-Werte durchgeführt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 32 gehen nicht in die Responder-Analyse der patientenberichteten Endpunkte ein.

Longitudinale Datenanalyse

Als Sensitivitätsanalyse für die Responder-Analyse der patientenberichteten Endpunkte wird eine stetige Analyse mittels constrained Longitudinal Data Analysis (cLDA) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix durchgeführt. Als kategoriale Kovariablen werden die Zeit, Behandlung, Analysestratum sowie die Interaktion aus Behandlung- und Zeit in das Modell aufgenommen, als stetige Kovariable wird der zugehörige Baseline-Wert in das Modell

eingeschlossen. Sofern das statistische Modell nicht konvergiert, wird der letzte Zeitpunkt aus dem Modell entfernt und das Modell erneut berechnet. Dies wird wiederholt, bis das Modell konvergiert. Falls der Behandlungsunterschied anhand der Least square (LS)-Mean-Differenz aus dem cLDA-Modell statistisch signifikant ist, wird zusätzlich das Hedges' g inkl. 95%-KI zur Feststellung der klinischen Relevanz berechnet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Subgruppenanalysen, die a priori im SAP für den primären Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) und dessen Einzelkomponenten definiert wurden, wurden für alle Endpunkte durchgeführt:

- Altersgruppe 1 (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Altersgruppe 2 (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Geografische Region (Osteuropa vs. Westeuropa vs. Nordamerika vs. Latein- und Südamerika vs. Asien-Pazifik)⁸
- Dekompensationsereignis (i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten [ohne Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung] vs. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 3 Monaten vs. Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 3-6 Monaten)
- eGFR bei Randomisierung (≤ 30 ml/min/1,73 m² vs. >30 bis ≤ 60 ml/min/1,73 m² vs. >60 ml/min/1,73 m²)
- NYHA-Klasse zu Baseline (Klasse I oder II vs. Klasse III oder IV)
- Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline (ja vs. nein)
- NT-proBNP zu Baseline (nach Quartilen der Studienpopulation) (Q1 [≤ 1.556], Q2 [$>1.556-\leq 2.816$], Q3 [$>2.816-\leq 5.314$], Q4 [>5.314])
- Ejektionsfraktion zu Baseline (<35% vs. ≥35%)
- Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere)

Zusätzlich wird folgende Subgruppenanalyse, die a priori im SAP für die Analyse spezieller unerwünschter Ereignisse (Synkope und schwerwiegende Synkope, symptomatische Hypotonie und schwerwiegende symptomatische Hypotonie) definiert wurde, für alle Endpunkte dargestellt:

- CCSA-Klasse zu Baseline (keine Angina, Angina-Klasse 1 oder 2, Angina-Klasse 3 oder 4)

⁸ Für die Subgruppenanalyse nach geografischer Region wurde folgende im SAP präspezifizierte Einteilung gewählt:

- Osteuropa: Tschechische Republik, Griechenland, Ungarn, Israel, Polen, Russische Föderation, Südafrika, Türkei, Ukraine.
- Westeuropa: Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden, Schweiz, UK.
- Nordamerika: Kanada, USA
- Latein- und Südamerika: Argentinien, Chile, Kolumbien, Guatemala, Mexiko, Peru und Puerto Rico
- Asien-Pazifik: Australien, China, Hongkong, Südkorea, Malaysia, Neuseeland, Philippinen, Singapur, Taiwan

Folgende Subgruppenanalyse wurde a posteriori für alle Endpunkte berechnet, entsprechend der Empfehlung des G-BA in der Niederschrift zum G-BA Beratungsgesprächs (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020):

- Diabetes mellitus (ja vs. nein)

Die Wahl aller Trennpunkte für die Subgruppenanalysen basiert auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in der VICTORIA-Studie.

Subgruppenanalysen nach Ländern bzw. Zentren wurden nicht durchgeführt, da diese aufgrund der Vielzahl an Ländern und Zentren in der VICTORIA-Studie (694 Studienzentren in 42 Ländern) nicht aussagekräftig gewesen wären. Die für den primären Endpunkt a priori definierte Subgruppenanalyse nach geografischer Region (Osteuropa vs. Westeuropa vs. Nordamerika vs. Latein- und Südamerika vs. Asien-Pazifik) wird anstelle dessen zur Überprüfung der Konsistenz der Ergebnisse herangezogen.

Die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Abstammung in Nordamerika (schwarz vs. nicht schwarz) wird für die Nutzenbewertung als nicht relevant angesehen und wird daher nicht berechnet. Es liegen sowohl Subgruppenanalysen nach Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) als auch Subgruppenanalysen nach geografischer Region (Osteuropa vs. Westeuropa vs. Nordamerika vs. Latein- und Südamerika vs. Asien-Pazifik) vor, die für alle Endpunkte berechnet werden. Damit ist die Subgruppenanalyse nach Abstammung in Nordamerika bereits durch die zuvor genannten Subgruppen abgedeckt.

Zudem entfällt die im SAP präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Ejektionsfraktion zu Baseline (<40% vs. ≥40%) für die im Dossier präsentierte Zielpopulation, da diese ausschließlich die Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (<40%) umfasst.

Das Auftreten von Effektmodifikationen wurde anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die Subgruppe selbst sowie der Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlung in das jeweilige statistische Modell der primären Analyse aufgenommen. Für Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum ersten Ereignis) wurde für die Berechnung der Behandlungseffekte in der Subgruppenanalyse ein adjustiertes Cox-Proportional-Hazards-Modell anstelle des in der Hauptanalyse stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells verwendet. Dies entspricht dem Vorgehen im CSR bezüglich der Subgruppenanalyse des primären Endpunkts und seinen Einzelkomponenten. Für die Berechnung der Interaktionstests für dichotome Endpunkte zu patientenberichteten Endpunkten wurde ein Binomial-Modell mit log-Link verwendet. Für Subgruppenanalysen nach Region und nach Abstammung wurden die Stratifizierungsvariablen (bestehend aus einer Kombination aus Region und Abstammung) aus dem jeweiligen Modell entfernt, um das Problem der Multikollinearität zu vermeiden. Die Konsistenz der Behandlungseffekte wurde zwischen den Subgruppen anhand eines Likelihood-Ratio-Tests anhand der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ermittelt. Falls in einer Subgruppe durch den Interaktionstest ein Hinweis auf einen unterschiedlichen Effekt ermittelt wurde ($p < 0,05$), so wurde die Analyse für den entsprechenden Endpunkt getrennt nach

Subgruppe dargestellt. Für Sensitivitätsanalysen sowie ergänzend dargestellte Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Subgruppenanalysen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten und Ereigniszeitanalysen zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (IQWiG, 2020).

Unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der gesamten Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der UE sowie die UE von speziellem Interesse durchgeführt. Für die Analyse der UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen gemäß Dossiervorlage nur dann durchgeführt, wenn der jeweilige Schätzer in der Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Für die Analysen zur Mortalität, Morbidität und die Gesamtraten der UE sowie UE von speziellem Interesse werden statistische Tests auf einem Signifikanzniveau von 5% ohne Berücksichtigung der Multiplizität durchgeführt. Die p-Werte werden als explorativ angesehen und sollten gemeinsam mit den Schätzern des Behandlungseffekts (Punktschätzung und deren 95%-KI) betrachtet werden.

Für den KCCQ wurden Subgruppenanalysen für die zusammenfassenden Scores KCCQ – TSS, KCCQ – CSS und KCCQ – OSS, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen wurden, durchgeführt. Für die einzelnen Domänen des KCCQ, die ergänzend dargestellt wurden, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die UE von speziellem Interesse werden Subgruppenanalysen aufgrund der teilweise geringen Ereignisraten ausschließlich für jegliche UE von speziellem Interesse (für die Kategorien UE, SUE, milde UE, moderate UE und schwere UE) dargestellt. Die Subgruppenanalysen für die spezifischen UE von speziellem Interesse (hepatische UE von speziellem Interesse, symptomatische Hypotonie und Synkope) sind in Anhang 4-G dargestellt.

Für Überlebenszeitanalysen werden Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt.

Generell gilt es zu beachten, dass die Randomisierung in einer klinischen Studie dazu dient, die Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen auszugleichen. Wenn jedoch die Subgruppenvariable nicht zur Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde, muss eine Ausgewogenheit innerhalb der Subgruppe nicht gegeben sein. Daher könnte es potenziell Baseline-Variablen geben, die in einer oder mehreren Kategorien der Subgruppenvariable über-/unterrepräsentiert sind, was wiederum den Behandlungsvergleich beeinflussen kann. Darüber hinaus kann die Einteilung der Patienten in Subgruppen zu kleinen Stichprobengrößen und einer geringen Anzahl von Ereignissen in jeder Subgruppenausprägung führen. Daher sollten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Vorsicht interpretiert werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genau Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da mit der VICTORIA-Studie eine direkt vergleichende RCT vorlag.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VICTORIA (MK-1242-001)	ja	ja	abgeschlossen	medianes Follow-Up 10,8 Monate (ereignis-gesteuerte Studie)	Vericiguat (Aufdosierung 2,5 mg, 5 mg und 10 mg) vs. entsprechendes Placebo (beide Arme vor dem Hintergrund einer optimierten Standardtherapie)
SOCRATES-REDUCED (15371)	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Vericiguat (Aufdosierung 2,5 mg, 5 mg und 10 mg) vs. Vericiguat (Aufdosierung 2,5 mg und 5 mg) vs. Vericiguat 2,5 mg vs. Vericiguat 1,25 mg vs. entsprechendes Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 17. Juni 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SOCRATES-REDUCED (15371)	A6 Zu kurze Studiendauer

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 17. Juni 2021 durchgeführt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane ergab insgesamt 138 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=38) verblieben 100 Treffer, die von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß den in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Auf Ebene der Abstracts wurden 93 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die verbliebenen sieben Publikationen wurden auf Ebene der Volltexte gesichtet und sechs davon als relevante Publikationen eingeschlossen. Diesen liegt eine Studie zugrunde (Abbildung 1).

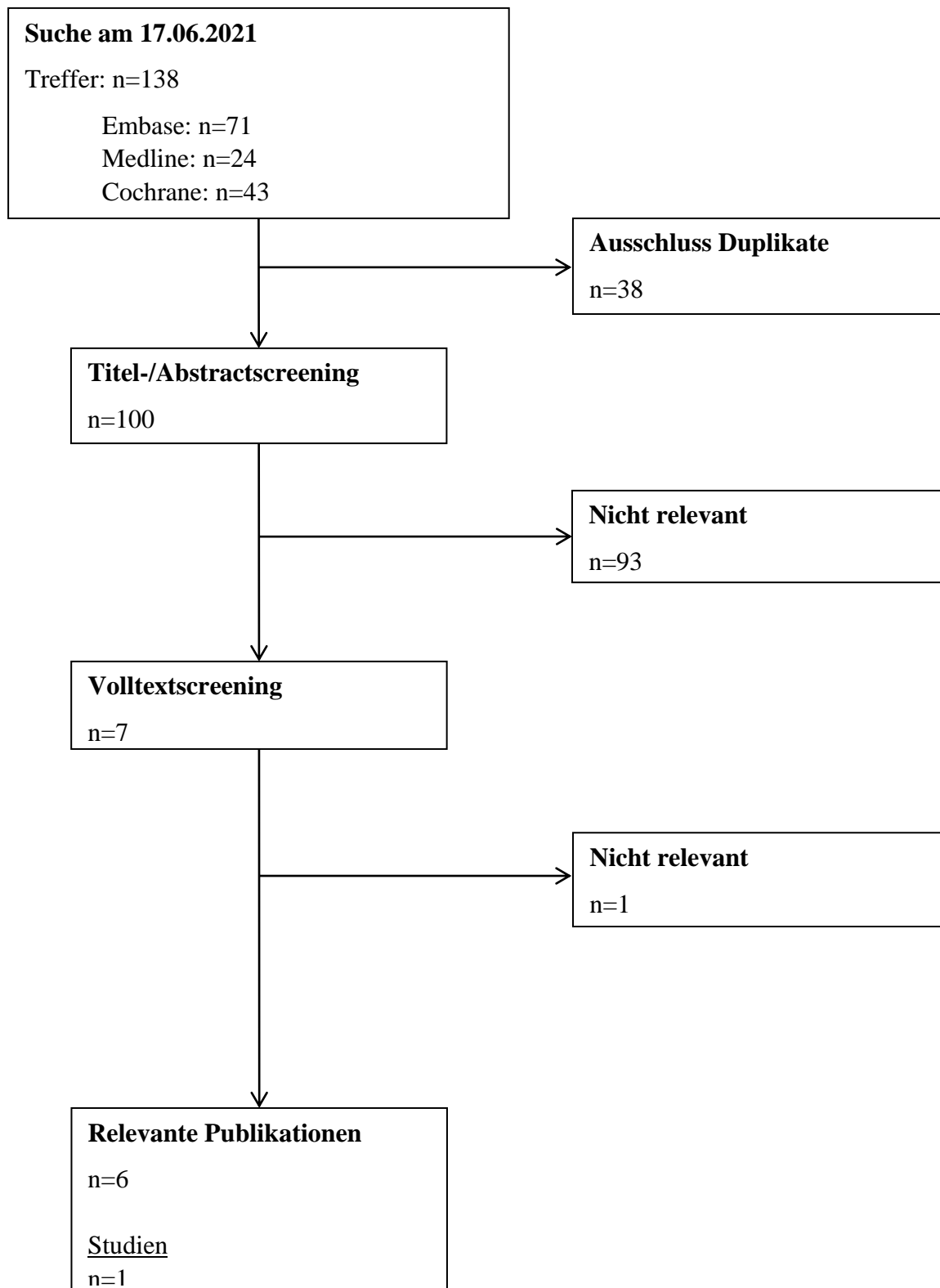


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die folgenden Publikationen wurden im Zuge der bibliografischen Recherche als relevant identifiziert: (Armstrong et al., 2020), (Pieske et al., 2019), (Ezekowitz et al., 2020c), (Lam et al., 2020; Alsumali et al., 2021) und (Voors et al., 2021).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VICTORIA (MK-1242-001)	Clinicaltrials.gov (NCT02861534) (ClinicalTrials.gov, 2020a; ClinicalTrials.gov, 2020b) EU-CTR (2016-000671-25) (EU Clinical Trials Register, 2016a; EU Clinical Trials Register, 2016b) WHO-ICTRP (EUCTR2016-000671-25- DE) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019) WHO-ICTRP (PER-031-17) (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2020)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken der EMA sowie dem AMIce ergab keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 17. Juni 2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA nach den Stichwörtern „Vericiguat“, „Verquvo“, „VICTORIA“ sowie den Studienidentifikationsnummern NCT02861534, 2016-000671-25 und PER-031-17 konnte kein Nutzenbewertungsverfahren zu Vericiguat im Anwendungsgebiet oder weiterführende Informationen zu nutzenbewertungsrelevanten Studien identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 17. Juni 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
VICTORIA (MK-1242-001)	ja	ja	ja ^e	ja (Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD), 2020)	ja (ClinicalTrials.gov, 2020a; ClinicalTrials.gov, 2020b), (EU Clinical Trials Register, 2016a; EU Clinical Trials Register, 2016b), (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019), (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2020)	ja (Armstrong et al., 2020), (Pieske et al., 2019), (Ezekowitz et al., 2020c), (Lam et al., 2020; Alsumali et al., 2021) (Voors et al., 2021)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Das Entwicklungsprogramm für Vericiguat steht unter gemeinsamer Leitung von Bayer und Merck Sharp & Dohme Corp (MSD). Die Durchführung der VICTORIA-Studie lag bei MSD.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VICTORIA	Randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen	<p><u>Studienpopulation:</u> Vericiguat (n=2.526) Placebo (n=2.524)</p> <p><u>Zielpopulation (Ejektionsfraktion <40% zu Screening):</u> Vericiguat (n=2.158) Placebo (n=2.158)</p>	<p>Screening Phase: 30 Tage</p> <p>Behandlungsdauer: ereignisbasiert bis zu 966 Tage (im Mittel 375,7 Tage im Vericiguat-Arm und 371,1 Tage im Placebo-Arm der Zielpopulation)</p> <p>Follow-Up: von Randomisierung bis zum Tod oder bis zum Datenschnitt, falls ein Patient nicht verstirbt</p> <p>Primärer Datenschnitt: 18.06.2019 (geplante primäre Analyse)</p>	694 Studienzentren in 42 Ländern weltweit in den Regionen Osteuropa, Westeuropa, Asien-Pazifik, Latein- und Südamerika, Nordamerika 9/2016 – 09/2019	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</p> <p><u>Sekundäre und explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulär-bedingter Tod • Gesamtmortalität • Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung • Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung • Kombiniertes Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						und dringende Herzinsuffizienzbedingte Visite <ul style="list-style-type: none"> • Dringende Herzinsuffizienzbedingte Visite • Herzinsuffizienzbedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) • Anzahl an Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen • Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulärbedingter Tod, Myokardinfarktbedingte Hospitalisierung und Schlaganfallbedingte Hospitalisierung • Myokardinfarktbedingte Hospitalisierung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Schlaganfall- bedingte Hospitalisierung • Kardiovaskulär- bedingte Hospitalisierung • EQ-5D VAS • KCCQ • UE
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vericiguat	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VICTORIA	Vericiguat 10 mg QD (Aufdosierung von 2,5 mg auf 5 mg und auf 10 mg) + Standardtherapie der Herzinsuffizienz	Placebo QD (Aufdosierung von Placebo analog zu Vericiguat) + Standardtherapie der Herzinsuffizienz	<p><u>Aufdosierungsphase (Dauer 4 Wochen):</u> Erste Aufdosierung zu Visite 3 (14±4 Tage nach Randomisierung), zweite Aufdosierung zu Visite 4 (28±4 Tage nach Randomisierung). Die Dosisänderung erfolgte gemäß der im Protokoll vorgegebenen Kriterien zum mittleren systolischen Blutdruck im Sitzen und dem Fehlen von Symptomen, die auf eine Hypotonie hindeuten (siehe (Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD), 2017), Tabelle 2 in Abschnitt 5.2.1.2). Falls zum Ende der Aufdosierungsphase die Dosis von 10 mg nicht erreicht wurde, sollte eine Aufdosierung zu jeder nachfolgenden Visite unter Berücksichtigung des systolischen Blutdrucks in Betracht gezogen werden.</p> <p><u>Standardtherapie der Herzinsuffizienz:</u> Standardtherapie der Herzinsuffizienz gemäß den lokalen relevanten Leitlinien nach Ermessen des Prüfarztes und unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit. Diese umfasst folgende Arzneimittel: Betablocker, ACE-I, ARB, MRA und Therapien mit ICD und mit biventrikulären Herzschrittmachern. Behandlungen, von denen erwartet wurde, dass sie sich in künftigen Leitlinien widerspiegeln (wie z. B. Sacubitril/Valsartan), sollten ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus konnten zur Therapie der Herzinsuffizienz auch weitere Medikamente wie z. B. Diuretika eingesetzt werden. Jegliche Dosisanpassung, Ergänzung, Änderung des Verabreichungsweges, Wegfall oder Beendigung der Begleittherapie war nach Ermessen des Prüfarztes möglich, wenn dies in Übereinstimmung mit der in den Leitlinien empfohlenen Dosierung war.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> Nicht erlaubt waren andere sGC-Stimulatoren (wie z. B. Riociguat), PDE5-Inhibitoren (Vardenafil, Tadalafil oder Sildenafil) und lang wirkende Nitrate oder NO-Donatoren, die länger</p>

Studie	Vericiguat	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			wirksam als Nitroglycerin sind, wie z. B. Isosorbiddinitrat und Isosorbid-5-Mononitrat, Pentaerythritoltetranitrat, Nicorandil oder transdermales Nitroglycerin-Pflaster oder Molsidomin. Im Gegensatz dazu sind kurzwirksame Nitrate, z. B. sublinguales Nitroglycerin-Spray, wie bei Angina-Attacken angezeigt, als Begleitmedikation zugelassen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Zielpopulation – demografische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Charakteristika	VICTORIA ^a	
	Vericiguat N ^b =2.158	Placebo N ^b =2.158
Geschlecht		
Männlich	1.661 (77,0)	1.658 (76,8)
Weiblich	497 (23,0)	500 (23,2)
Alter (Jahre)		
≤50	203 (9,4)	231 (10,7)
51 bis 60	400 (18,5)	386 (17,9)
61 bis 70	653 (30,3)	650 (30,1)
71 bis 80	612 (28,4)	650 (30,1)
≥81	290 (13,4)	241 (11,2)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	66,9 (12,2)	66,5 (12,3)
Median (Q1; Q3)	68,0 (59,0; 76,0)	68,0 (59,0; 76,0)
Min; Max	24,0; 98,0	23,0; 97,0
Abstammung		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	21 (1,0)	24 (1,1)
Asiatisch	500 (23,2)	475 (22,0)
Schwarz	111 (5,1)	118 (5,5)
Gemischte Abstammung	172 (8,0)	172 (8,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	3 (0,1)	10 (0,5)
Keine Angabe	1 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	1.350 (62,6)	1.359 (63,0)

Charakteristika	VICTORIA ^a	
	Vericiguat N ^b =2.158	Placebo N ^b =2.158
Ethnie		
Latino oder Hispanisch	358 (16,6)	358 (16,6)
Nicht Latino oder Hispanisch	1.737 (80,5)	1.751 (81,1)
Keine Angabe	35 (1,6)	25 (1,2)
Unbekannt	28 (1,3)	24 (1,1)
Geografische Region		
Asien-Pazifik	511 (23,7)	503 (23,3)
Osteuropa	722 (33,5)	718 (33,3)
Latein- und Südamerika	316 (14,6)	324 (15,0)
Nordamerika	243 (11,3)	244 (11,3)
Westeuropa	366 (17,0)	369 (17,1)
Abstammung		
Kaukasisch	1.350 (62,6)	1.359 (63,0)
Asiatisch	500 (23,2)	475 (22,0)
Schwarz	111 (5,1)	118 (5,5)
Andere	196 (9,1)	206 (9,5)
Fehlend	1 (0,0)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 18.06.2019		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulation – Baseline-Charakteristika und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Charakteristika	VICTORIA ^a	
	Vericiguat N ^b =2.158	Placebo N ^b =2.158
Körpergröße (cm)		
Patienten mit Daten	2.145	2.135
MW (SD)	168,1 (10,0)	168,1 (9,8)
Median (Q1; Q3)	168,0 (161,5; 175,0)	168,0 (162,0; 175,0)
Min; Max	130,0; 200,7	114,0; 203,2
Körpergewicht (kg)		
Patienten mit Daten	2.151	2.143
MW (SD)	78,4 (20,2)	79,2 (20,8)
Median (Q1; Q3)	76,0 (64,2; 89,0)	76,4 (65,2; 90,2)
Min; Max	32,5; 181,6	34,2; 195,0

Charakteristika	VICTORIA ^a	
	Vericiguat N ^b =2.158	Placebo N ^b =2.158
BMI (kg/m²)		
Patienten mit Daten	2.144	2.134
MW (SD)	27,6 (5,8)	27,8 (6,1)
Median (Q1; Q3)	26,7 (23,6; 30,5)	26,8 (23,8; 30,9)
Min; Max	14,2; 55,6	15,4; 63,0
NT-proBNP bei Randomisierung (pg/ml)		
Patienten mit Daten	2.068	2.045
MW (SD)	4.951,1 (7.915,1)	4.814,9 (6.225,2)
Median (Q1; Q3)	2.932,0 (1.610,5; 5.506,5)	2.913,0 (1.575,0; 5.425,0)
Min; Max	10,0; 175.000,0	97,0; 86.155,0
NT-proBNP-Kategorie bei Randomisierung (pg/ml)		
Q1 (≤1.556)	489 (22,7)	507 (23,5)
Q2 (>1.556 – ≤2.816)	520 (24,1)	494 (22,9)
Q3 (>2.816 – ≤5.314)	511 (23,7)	520 (24,1)
Q4 (>5.314)	548 (25,4)	524 (24,3)
Fehlend	90 (4,2)	113 (5,2)
eGFR bei Randomisierung (ml/min/1,73 m²)		
Patienten mit Daten	2.116	2.122
MW (SD)	62,0 (27,2)	62,2 (27,2)
Median (Q1; Q3)	59,2 (41,7; 77,6)	58,8 (41,8; 78,2)
Min; Max	11,0; 225,5	12,7; 218,7
eGFR-Kategorie bei Randomisierung (ml/min/1,73 m²)		
≤30	213 (9,9)	203 (9,4)
>30 bis ≤60	882 (40,9)	895 (41,5)
>60	1.021 (47,3)	1.024 (47,5)
Fehlend	42 (1,9)	36 (1,7)
Dekompensationsereignis		
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 3-6 Monaten	390 (18,1)	365 (16,9)
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 3 Monaten	1.441 (66,8)	1.478 (68,5)
i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten (ohne Hospitalisierung)	327 (15,2)	315 (14,6)

Charakteristika	VICTORIA ^a	
	Vericiguat N ^b =2.158	Placebo N ^b =2.158
Zeit von der Primärdiagnose der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bis zur Randomisierung (Jahre)		
Patienten mit Daten	2.158	2.156
MW (SD)	4,8 (5,6)	4,9 (5,4)
Median (Q1; Q3)	3,0 (0,8; 7,1)	3,0 (0,9; 7,1)
Min; Max	0,0; 57,8	0,0; 39,6
Zeit von der frühesten Diagnose der Herzinsuffizienz bis zur Randomisierung (mit oder ohne reduzierte Ejektionsfraktion) (Jahre)		
Patienten mit Daten	2.158	2.156
MW (SD)	5,2 (5,7)	5,3 (5,7)
Median (Q1; Q3)	3,3 (1,0; 7,6)	3,4 (1,1; 7,7)
Min; Max	0,0; 57,8	0,0; 48,3
NYHA-Klasse zu Baseline		
NYHA-Klasse I	0 (0,0)	1 (0,0)
NYHA-Klasse II	1.241 (57,5)	1.270 (58,9)
NYHA-Klasse III	885 (41,0)	861 (39,9)
NYHA-Klasse IV	30 (1,4)	26 (1,2)
Fehlend	2 (0,1)	0 (0,0)
NYHA-Klasse zu Baseline		
Klasse I oder II	1.241 (57,5)	1.271 (58,9)
Klasse III oder IV	915 (42,4)	887 (41,1)
Fehlend	2 (0,1)	0 (0,0)
CCSA-Klasse zu Baseline		
CCSA-Klasse 1	172 (8,0)	167 (7,7)
CCSA-Klasse 2	93 (4,3)	94 (4,4)
CCSA-Klasse 3	42 (1,9)	40 (1,9)
CCSA-Klasse 4	2 (0,1)	1 (0,0)
Keine Angina	1.849 (85,7)	1.856 (86,0)
CCSA-Klasse zu Baseline		
Keine Angina	1.849 (85,7)	1.856 (86,0)
Angina-Klasse 1 oder 2	265 (12,3)	261 (12,1)
Angina-Klasse 3 oder 4	44 (2,0)	41 (1,9)
Reduzierte Ejektionsfraktion zu Baseline (%)		
<35	1.725 (79,9)	1.741 (80,7)
≥35	433 (20,1)	417 (19,3)

Charakteristika	VICTORIA ^a	
	Vericiguat N ^b =2.158	Placebo N ^b =2.158
Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline		
Ja	330 (15,3)	330 (15,3)
Nein	1.824 (84,5)	1.825 (84,6)
Fehlend	4 (0,2)	3 (0,1)
Vorgeschichte des Tabakkonsums erfasst zu Baseline		
Ja	1.273 (59,0)	1.295 (60,0)
Nein	885 (41,0)	863 (40,0)
Diabetes mellitus		
Ja	1.051 (48,7)	985 (45,6)
Nein	1.107 (51,3)	1.173 (54,4)
a: Datenschnitt: 18.06.2019		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening		
NT-proBNP und Kreatinin für eGFR analysiert durch das Zentrallabor		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Zielpopulation – Disposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Disposition	VICTORIA ^a	
	Vericiguat N ^b =2.158	Placebo N ^b =2.158
Studienstatus, n (%)		
Abbruch	456 (21,1)	476 (22,1)
Tod	439 (20,3)	458 (21,2)
Lost to Follow-Up	9 (0,4)	5 (0,2)
Entscheidung des Patienten	8 (0,4)	13 (0,6)
Studie noch andauernd	1.702 (78,9)	1.682 (77,9)
Status für die Studienmedikation in der Studie, n (%)		
Begonnen	2.152	2.151
Beendet	41 (1,9)	42 (2,0)
Abbruch	815 (37,9)	810 (37,7)
Unerwünschtes Ereignis	148 (6,9)	136 (6,3)
Tod	309 (14,4)	320 (14,9)
Lost to Follow-Up	7 (0,3)	10 (0,5)
Non-Compliance bzgl. der Studienmedikation	42 (2,0)	40 (1,9)
Entscheidung des Prüfarztes	142 (6,6)	137 (6,4)
Protokollabweichung	7 (0,3)	1 (0,0)
Entscheidung des Patienten	160 (7,4)	166 (7,7)
Behandlung andauernd	1.296 (60,2)	1.299 (60,4)
a: Datenschnitt: 18.06.2019		
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulation – Ausmaß der Exposition gegenüber Vericiguat und Placebo (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Gesamtzahl Patienten	Einnahmedauer (in Tagen) Min; Max	Mittlere Einnahmedauer (in Tagen)
Vericiguat			
Jegliche Dosis	2.152	1; 964	375,7
2,5 mg	2.150	1; 918	35,8
5 mg	1.955	1; 861	50,0
10 mg	1.759	1; 935	360,0
Placebo			
Jegliche Dosis	2.151	1; 938	371,1
a: Datenschnitt: 18.06.2019			
Zur Zeile "Jegliche Dosis" zählen alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vericiguat (auch andere Dosen als 2,5; 5 oder 10 mg) bzw. Placebo erhielten.			

VICTORIA^a	Gesamtzahl Patienten	Einnahmedauer (in Tagen) Min; Max	Mittlere Einnahmedauer (in Tagen)
<p>Jeder Patient wird gemäß der tatsächlich verabreichten Dosis genau einmal in der entsprechenden Dosiszeile gezählt. Die Dauer der Exposition wird unter der Annahme einer einmal täglichen Dosierung an den Tagen der Exposition berechnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Zielpopulation – Standardtherapie der Herzinsuffizienz zu Baseline (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIAa	Vericiguat		Placebo		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patienten in der Population	2.158		2.158		4.316	
Patienten mit Daten	2.154		2.155		4.309	
Patienten mit einer oder mehreren Standardbehandlungen der Herzinsuffizienz	2.150	(99,8)	2.154	(100,0)	4.304	(99,9)
Patienten ohne Standardbehandlung der Herzinsuffizienz	4	(0,2)	1	(0,0)	5	(0,1)
Betablocker						
Ja	2.008	(93,2)	2.009	(93,2)	4.017	(93,2)
Nein	146	(6,8)	146	(6,8)	292	(6,8)
Gründe für die Nichtbehandlung						
Kontraindikation	26	(1,2)	13	(0,6)	39	(0,9)
Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit	27	(1,3)	41	(1,9)	68	(1,6)
Präferenz des Patienten oder Prüfarztes	80	(3,7)	78	(3,6)	158	(3,7)
Andere	13	(0,6)	14	(0,6)	27	(0,6)
ACE-I oder ARB						
Ja	1.562	(72,5)	1.578	(73,2)	3.140	(72,9)
Nein	592	(27,5)	577	(26,8)	1.169	(27,1)
Gründe für die Nichtbehandlung						
Kontraindikation	46	(2,1)	22	(1,0)	68	(1,6)
Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit	75	(3,5)	84	(3,9)	159	(3,7)
Patient nimmt derzeit die Kombination Sacubitril/Valsartan ein	199	(9,2)	190	(8,8)	389	(9,0)
Präferenz des Patienten oder Prüfarztes	242	(11,2)	247	(11,5)	489	(11,3)
Andere	30	(1,4)	34	(1,6)	64	(1,5)

VICTORIAa	Vericiguat		Placebo		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
MRA						
Ja	1.531	(71,1)	1.584	(73,5)	3.115	(72,3)
Nein	623	(28,9)	571	(26,5)	1.194	(27,7)
Gründe für die Nichtbehandlung						
Kontraindikation	53	(2,5)	54	(2,5)	107	(2,5)
Nicht durch die Behandlungsleitlinien indiziert	97	(4,5)	87	(4,0)	184	(4,3)
Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit	66	(3,1)	70	(3,2)	136	(3,2)
Präferenz des Patienten oder Prüfarztes	372	(17,3)	328	(15,2)	700	(16,2)
Andere	35	(1,6)	32	(1,5)	67	(1,6)
Sacubitril/Valsartan						
Ja	330	(15,3)	330	(15,3)	660	(15,3)
Nein	1.824	(84,7)	1.825	(84,7)	3.649	(84,7)
Gründe für die Nichtbehandlung						
Kontraindikation	56	(2,6)	32	(1,5)	88	(2,0)
Nicht durch die Behandlungsleitlinien indiziert	419	(19,5)	438	(20,3)	857	(19,9)
Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit	45	(2,1)	44	(2,0)	89	(2,1)
Präferenz des Patienten oder Prüfarztes	773	(35,9)	760	(35,3)	1.533	(35,6)
Behandlung nicht verfügbar	416	(19,3)	400	(18,6)	816	(18,9)
Andere	115	(5,3)	151	(7,0)	266	(6,2)
ICD						
Ja	644	(29,9)	654	(30,3)	1.298	(30,1)
Nein	1.510	(70,1)	1.501	(69,7)	3.011	(69,9)
Gründe für die Nichtbehandlung						
Nicht durch die Behandlungsleitlinien indiziert	657	(30,5)	663	(30,8)	1.320	(30,6)
Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit	6	(0,3)	5	(0,2)	11	(0,3)
Präferenz des Patienten oder Prüfarztes	551	(25,6)	566	(26,3)	1.117	(25,9)
Behandlung nicht verfügbar	172	(8,0)	150	(7,0)	322	(7,5)
Andere	124	(5,8)	117	(5,4)	241	(5,6)
Biventrikulärer Herzschrittmacher						
Ja	325	(15,1)	339	(15,7)	664	(15,4)
Nein	1.829	(84,9)	1.816	(84,3)	3.645	(84,6)
Gründe für die Nichtbehandlung						
Nicht durch die Behandlungsleitlinien indiziert	912	(42,3)	943	(43,8)	1.855	(43,0)
Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit	7	(0,3)	5	(0,2)	12	(0,3)
Präferenz des Patienten oder Prüfarztes	617	(28,6)	610	(28,3)	1.227	(28,5)
Behandlung nicht verfügbar	166	(7,7)	139	(6,5)	305	(7,1)
Andere	127	(5,9)	119	(5,5)	246	(5,7)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Device-Therapie						
Keine Device-Therapie	1.414	(65,6)	1.416	(65,7)	2.830	(65,7)
Nur ICD	415	(19,3)	400	(18,6)	815	(18,9)
Nur biventrikulärer Herzschrittmacher	96	(4,5)	85	(3,9)	181	(4,2)
ICD und biventrikulärer Herzschrittmacher	229	(10,6)	254	(11,8)	483	(11,2)
Jeglicher RAS-Inhibitor (ACE-I oder ARB oder Sacubitril/Valsartan)						
Ja	1.880	(87,3)	1.895	(87,9)	3.775	(87,6)
Nein	274	(12,7)	260	(12,1)	534	(12,4)
Zwei oder mehr Standardbehandlungen der Herzinsuffizienz						
Nein	181	(8,4)	166	(7,7)	347	(8,1)
Ja	1.973	(91,6)	1.989	(92,3)	3.962	(91,9)
MRA und ACE-I/ARB	63	(2,9)	64	(3,0)	127	(2,9)
Betablocker und Sacubitril/Valsartan	96	(4,5)	63	(2,9)	159	(3,7)
Betablocker und ACE-I/ARB	363	(16,9)	364	(16,9)	727	(16,9)
MRA und Betablocker	137	(6,4)	132	(6,1)	269	(6,2)
MRA und Betablocker und Sacubitril/Valsartan	209	(9,7)	233	(10,8)	442	(10,3)
MRA und Betablocker und ACE-I/ARB	1.100	(51,1)	1.122	(52,1)	2.222	(51,6)
MRA und Sacubitril/Valsartan	16	(0,7)	24	(1,1)	40	(0,9)
a: Datenschnitt: 18.06.2019						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Zielpopulation – Standardtherapie der Herzinsuffizienz während des Follow-Up (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patienten in der Population	2.158		2.158		4.316	
Patienten mit Follow-Up	2.140		2.139		4.279	
Patienten mit Standardbehandlung während des Follow-Up	2.137	(99,9)	2.136	(99,9)	4.273	(99,9)
Patienten ohne Standardbehandlung während des Follow-Up	3	(0,1)	3	(0,1)	6	(0,1)

VICTORIA^a	Vericiguat		Placebo		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tag 2 bis 21	2.140^b		2.139^b		4.279^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	2.135	(99,8)	2.136	(99,9)	4.271	(99,8)
Betablocker	2.003	(93,6)	1.994	(93,2)	3.997	(93,4)
ACE-I oder ARB	1.567	(73,2)	1.577	(73,7)	3.144	(73,5)
MRA	1.546	(72,2)	1.600	(74,8)	3.146	(73,5)
Sacubitril/Valsartan	343	(16,0)	345	(16,1)	688	(16,1)
Tag 22 bis 56	2.119^b		2.114^b		4.233^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	2.115	(99,8)	2.109	(99,8)	4.224	(99,8)
Betablocker	1.983	(93,6)	1.975	(93,4)	3.958	(93,5)
ACE-I oder ARB	1.549	(73,1)	1.551	(73,4)	3.100	(73,2)
MRA	1.532	(72,3)	1.574	(74,5)	3.106	(73,4)
Sacubitril/Valsartan	342	(16,1)	372	(17,6)	714	(16,9)
Tag 57 bis Woche 16	2.015^b		2.013^b		4.028^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	2.008	(99,7)	2.009	(99,8)	4.017	(99,7)
Betablocker	1.879	(93,3)	1.879	(93,3)	3.758	(93,3)
ACE-I oder ARB	1.467	(72,8)	1.455	(72,3)	2.922	(72,5)
MRA	1.466	(72,8)	1.503	(74,7)	2.969	(73,7)
Sacubitril/Valsartan	351	(17,4)	379	(18,8)	730	(18,1)
Woche 17 bis 32	1.972^b		1.961^b		3.933^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	1.963	(99,5)	1.954	(99,6)	3.917	(99,6)
Betablocker	1.835	(93,1)	1.837	(93,7)	3.672	(93,4)
ACE-I oder ARB	1.419	(72,0)	1.404	(71,6)	2.823	(71,8)
MRA	1.437	(72,9)	1.476	(75,3)	2.913	(74,1)
Sacubitril/Valsartan	388	(19,7)	411	(21,0)	799	(20,3)
Woche 33 bis 48	1.705^b		1.690^b		3.395^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	1.693	(99,3)	1.679	(99,3)	3.372	(99,3)
Betablocker	1.574	(92,3)	1.578	(93,4)	3.152	(92,8)
ACE-I oder ARB	1.190	(69,8)	1.188	(70,3)	2.378	(70,0)
MRA	1.215	(71,3)	1.266	(74,9)	2.481	(73,1)
Sacubitril/Valsartan	333	(19,5)	354	(20,9)	687	(20,2)
Woche 49 bis 64	1.298^b		1.280^b		2.578^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	1.286	(99,1)	1.270	(99,2)	2.556	(99,1)
Betablocker	1.201	(92,5)	1.190	(93,0)	2.391	(92,7)
ACE-I oder ARB	892	(68,7)	904	(70,6)	1.796	(69,7)
MRA	918	(70,7)	941	(73,5)	1.859	(72,1)
Sacubitril/Valsartan	265	(20,4)	266	(20,8)	531	(20,6)

VICTORIA^a	Vericiguat		Placebo		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Woche 65 bis 80	965^b		940^b		1.905^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	952	(98,7)	932	(99,1)	1.884	(98,9)
Betablocker	891	(92,3)	867	(92,2)	1.758	(92,3)
ACE-I oder ARB	665	(68,9)	648	(68,9)	1.313	(68,9)
MRA	672	(69,6)	670	(71,3)	1.342	(70,4)
Sacubitril/Valsartan	191	(19,8)	191	(20,3)	382	(20,1)
Woche 81 bis 96	739^b		722^b		1.461^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	730	(98,8)	712	(98,6)	1.442	(98,7)
Betablocker	687	(93,0)	666	(92,2)	1.353	(92,6)
ACE-I oder ARB	519	(70,2)	501	(69,4)	1.020	(69,8)
MRA	523	(70,8)	505	(69,9)	1.028	(70,4)
Sacubitril/Valsartan	141	(19,1)	144	(19,9)	285	(19,5)
Woche 97 bis 112	506^b		489^b		995^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	501	(99,0)	480	(98,2)	981	(98,6)
Betablocker	474	(93,7)	450	(92,0)	924	(92,9)
ACE-I oder ARB	355	(70,2)	333	(68,1)	688	(69,1)
MRA	361	(71,3)	350	(71,6)	711	(71,5)
Sacubitril/Valsartan	94	(18,6)	100	(20,4)	194	(19,5)
Woche 113 bis 128	285^b		252^b		537^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	281	(98,6)	245	(97,2)	526	(98,0)
Betablocker	267	(93,7)	231	(91,7)	498	(92,7)
ACE-I oder ARB	189	(66,3)	164	(65,1)	353	(65,7)
MRA	203	(71,2)	180	(71,4)	383	(71,3)
Sacubitril/Valsartan	54	(18,9)	55	(21,8)	109	(20,3)
Woche 129 bis 144	65^b		48^b		113^b	
Patienten mit jeglicher Standardbehandlung	64	(98,5)	47	(97,9)	111	(98,2)
Betablocker	61	(93,8)	44	(91,7)	105	(92,9)
ACE-I oder ARB	44	(67,7)	33	(68,8)	77	(68,1)
MRA	49	(75,4)	30	(62,5)	79	(69,9)
Sacubitril/Valsartan	14	(21,5)	13	(27,1)	27	(23,9)
a: Datenschnitt: 18.06.2019						
b: Patienten mit Follow-Up im angegebenen Zeitraum						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Zielpopulation – Dosismodifikationen der Standardtherapie der Herzinsuffizienz während des Follow-Up (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Gesamt	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patienten mit Daten	2.104		2.101		4.205	
Keine Dosisreduktion oder Absetzen der Standardtherapie	1.160	(55,1)	1.142	(54,4)	2.302	(54,7)
Dosisreduktion oder Absetzen der Standardtherapie zu einer oder mehreren Visiten	944	(44,9)	959	(45,6)	1.903	(45,3)
Wegen Hypotonie	96	(4,6)	84	(4,0)	180	(4,3)
Aufgrund Präferenz des Patienten oder Prüfarztes	739	(35,1)	752	(35,8)	1.491	(35,5)
Aus anderen Gründen	278	(13,2)	310	(14,8)	588	(14,0)

a: Datenschnitt: 18.06.2019
Standardtherapie nach Ermessen des Prüfarztes basierend auf relevanten lokalen Leitlinien
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Zielpopulation – Beobachtungsdauern für die Mortalitäts- und die Morbiditätsendpunkte exklusive der patientenberichteten Endpunkte (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat	Placebo
Follow-Up-Zeit (Monate)^b		
N	2.158	2.158
MW (SD)	15,2 (8,0)	15,0 (7,9)
Median (Q1; Q3)	13,8 (8,4; 21,9)	13,4 (8,5; 21,8)
Min; Max	0,1; 32,3	0,2; 31,6
Beobachtungsdauer (Monate)		
Gesamtmortalität^c		
N	2.158	2.158
MW (SD)	15,2 (8,0)	15,0 (7,9)
Median (Q1; Q3)	13,8 (8,4; 21,9)	13,4 (8,3; 21,7)
Min; Max	0,1; 32,3	0,2; 31,6
Kardiovaskulär-bedingter Tod^c		
N	2.158	2.158
MW (SD)	15,2 (8,0)	15,0 (7,9)
Median (Q1; Q3)	13,8 (8,4; 21,9)	13,4 (8,3; 21,7)
Min; Max	0,1; 32,3	0,2; 31,6

VICTORIA^a	Vericiguat	Placebo
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung^c		
N	2.158	2.158
MW (SD)	12,6 (8,4)	12,1 (8,4)
Median (Q1; Q3)	11,0 (6,4; 19,1)	10,2 (5,8; 18,4)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung^d		
N	2.158	2.158
MW (SD)	12,6 (8,4)	12,0 (8,3)
Median (Q1; Q3)	11,0 (6,4; 19,1)	10,2 (5,8; 18,3)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung^c		
N	2.158	2.158
MW (SD)	12,6 (8,4)	12,1 (8,4)
Median (Q1; Q3)	11,0 (6,4; 19,1)	10,2 (5,8; 18,4)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite^d		
N	2.158	2.158
MW (SD)	12,4 (8,5)	11,9 (8,3)
Median (Q1; Q3)	10,7 (6,2; 18,9)	10,0 (5,6; 17,9)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite^d		
N	2.158	2.158
MW (SD)	14,6 (8,1)	14,4 (8,0)
Median (Q1; Q3)	13,2 (8,0; 21,1)	12,8 (7,9; 21,0)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung^d		
N	2.158	2.158
MW (SD)	15,1 (8,0)	14,9 (7,9)
Median (Q1; Q3)	13,7 (8,3; 21,9)	13,3 (8,3; 21,7)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung^c		
N	2.158	2.158
MW (SD)	14,9 (8,1)	14,6 (7,9)
Median (Q1; Q3)	13,5 (8,2; 21,4)	13,0 (8,0; 21,4)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6

VICTORIA^a	Vericiguat	Placebo
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung^d		
N	2.158	2.158
MW (SD)	14,9 (8,1)	14,7 (7,9)
Median (Q1; Q3)	13,5 (8,3; 21,6)	13,1 (8,2; 21,5)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung^d		
N	2.158	2.158
MW (SD)	15,0 (8,1)	14,8 (7,9)
Median (Q1; Q3)	13,6 (8,3; 21,8)	13,2 (8,3; 21,6)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung^d		
N	2.158	2.158
MW (SD)	11,6 (8,4)	10,8 (8,2)
Median (Q1; Q3)	9,6 (5,1; 17,5)	8,9 (3,9; 16,3)
Min; Max	0,0; 32,3	0,0; 31,6
N=Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening		
a: Datenschnitt: 18.06.2019		
b: Berechnet ab Randomisierung bis zum Todeszeitpunkt oder bis zum Datenschnitt, falls der Patient beim Datenschnitt noch am Leben war		
c: Berechnet ab Randomisierung bis zum ersten Ereignis des Endpunkts, bis zur letzten verfügbaren Information bzgl. des Endpunkts oder bis zum Datenschnitt, falls kein Ereignis beobachtet wurde		
d: Berechnet ab Randomisierung bis zum ersten Ereignis des Endpunkts, bis zum Todeszeitpunkt, bis zur letzten verfügbaren Information bzgl. des Endpunkts oder bis zum Datenschnitt, falls kein Ereignis beobachtet wurde		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Zielpopulation – Beobachtungsdauern für die patientenberichteten Morbiditätsendpunkte, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die UE (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA^a	Vericiguat	Placebo
Behandlungsdauer^b (Monate)		
N ^c	2.152	2.151
MW (SD)	13,3 (8,6)	13,2 (8,3)
Median (Q1; Q3)	11,8 (7,0; 20,0)	11,5 (7,2; 19,8)
Min; Max	0,0; 33,0	0,0; 32,4
Follow-Up-Zeit (Monate)^d		
N ^c	2.152	2.151
MW (SD)	15,2 (8,0)	15,0 (7,9)
Median (Q1; Q3)	13,8 (8,4; 21,9)	13,4 (8,5; 21,8)
Min; Max	0,1; 32,3	0,2; 31,6
Beobachtungsdauer (Monate)		
Unerwünschtes Ereignis^e		
N ^c	2.152	2.151

VICTORIA^a	Vericiguat	Placebo
MW (SD)	13,1 (8,4)	12,9 (8,1)
Median (Q1; Q3)	11,4 (6,7; 19,7)	11,3 (6,8; 19,5)
Min; Max	0,1; 32,3	0,2; 31,2
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis^c		
N ^c	2.152	2.151
MW (SD)	13,1 (8,4)	12,9 (8,1)
Median (Q1; Q3)	11,4 (6,7; 19,7)	11,3 (6,8; 19,5)
Min; Max	0,1; 32,3	0,2; 31,2
EQ-5D VAS^f		
N ^g	2.115	2.117
MW (SD)	9,8 (6,6)	9,8 (6,5)
Median (Q1; Q3)	10,3 (4,1; 11,3)	10,3 (4,1; 11,3)
Min; Max	0,0; 28,5	0,0; 29,9
KCCQ^f		
N ^g	2.115	2.119
MW (SD)	9,8 (6,6)	9,8 (6,5)
Median (Q1; Q3)	10,4 (4,1; 11,3)	10,4 (4,1; 11,3)
Min; Max	0,0; 28,5	0,0; 29,9
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019</p> <p>b: Berechnet ab Einnahme der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt der letzten Dosis</p> <p>c: Anzahl an Patienten in der ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening</p> <p>d: Berechnet ab Einnahme der ersten Dosis bis zum Todeszeitpunkt bzw. bis zum Datenschnitt, falls der Patient bis dahin nicht verstorben ist</p> <p>e: Berechnet ab Einnahme der ersten Dosis +14 Tage bis zum früheren der beiden Zeitpunkte: Todeszeitpunkt oder bis zum Datenschnitt, falls der Patient bis dahin nicht verstorben ist</p> <p>f: Berechnet ab Einnahme der ersten Dosis bis zum Datum der letzten Fragebogenerhebung</p> <p>g: Anzahl an Patienten in der ASaT-Population mit mindestens einer Fragebogenerhebung und mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

VICTORIA

Studiendesign

Bei der VICTORIA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie wurde international an 694 Studienzentren in 42 Ländern durchgeführt. Das Ziel der Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Die Studienpopulation umfasst Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen. Die zum Zweck der Nutzenbewertung betrachtete Zielpopulation umfasst alle Patienten der Studienpopulation, die zu Screening eine reduzierte Ejektionsfraktion (<40%) aufweisen.

Die Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme Vericiguat 10 mg (Aufdosierung von 2,5 mg über 5 mg auf 10 mg basierend auf dem systolischen Blutdruck im Sitzen) und Placebo im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region und Abstammung. Die Patienten wurden innerhalb von 30 Tagen nach der Screening Visite randomisiert und mussten zuvor ein Dekompensationsereignis aufgewiesen haben (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung oder ambulante Behandlung mit i.v. Diuretika bei Herzinsuffizienz [ohne Hospitalisierung] innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung). Der Anteil an Patienten mit einem Dekompensationsereignis, das mehr als 3 Monate vor der Randomisierung lag, wurde auf 20% beschränkt.

Es handelte sich um eine ereignisbasierte Studie. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis die basierend auf der Fallzahlplanung benötigte Anzahl an kardiovaskulär-bedingten Todesfällen beobachtet wurde. Alle Patienten wurden bis zum Abschluss der Studie nachverfolgt, um das Auftreten von Endpunktereignissen zu beurteilen. Klinische Endpunkte wurden von einem unabhängigen CEC beurteilt. Ein unabhängiges Data Safety and Monitoring Board (DSMB) überwachte die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten.

Die Begleittherapie mit einer Standardbehandlung bei Herzinsuffizienz erfolgte gemäß den lokalen relevanten Leitlinien nach Ermessen des Prüfarztes und unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit. Eine Standardbehandlung im Rahmen der VICTORIA-Studie umfasste eine alleinige oder kombinierte Therapie mit Betablockern, ACE-Inhibitoren, ARB, MRA, Therapien mit ICD, biventrikulären Herzschrittmachern sowie der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan, deren Berücksichtigung zum Zeitpunkt des Studienbeginns in künftigen Leitlinien erwartet wurde. Eine Standardtherapie der Herzinsuffizienz auf Basis dieser Wirkstoffklassen steht im Einklang mit den europäischen und nationalen Leitlinien, die eine medikamentöse Stufentherapie unter Berücksichtigung der o.g. Arzneimittel zur Verbesserung der Prognose von Patienten mit HFrEF empfehlen. Diuretika, die gemäß Leitlinien ebenfalls für Patienten mit HFrEF und NYHA-Klasse III und IV indiziert sind und symptomverbessernd wirken (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer et al.,

2020), zählten im Rahmen der VICTORIA-Studie zu den zugelassenen Vor- bzw. Begleitmedikationen und wurden über beide Studienarme hinweg gleichermaßen verabreicht. Jegliche Dosisanpassung, Ergänzung, Änderung des Verabreichungsweges, Wegfall oder Beendigung der Begleittherapie war nach Ermessen des Prüfarztes möglich, wenn dies in Übereinstimmung mit der in den Leitlinien empfohlenen Dosierung war. Im Rahmen der Standardtherapie nicht erlaubte Therapien waren andere sGC-Stimulatoren, Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren und lang wirkende Nitrate oder NO-Donatoren (länger wirksam als Nitroglycerin).

Im Rahmen der Einschlusskriterien der VICTORIA-Studie wurden Schwellenwerte für die natriuretischen Peptide NT-proBNP und natriuretisches Peptid Typ B (Brain Natriuretic Peptide, BNP) festgelegt. Diese stellen etablierte Biomarker für das Vorhandensein und das Ausmaß von hämodynamischem Herzstress dar und werden in der klinischen Praxis häufig zur Differentialdiagnostik der Herzinsuffizienz herangezogen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Einheitlich definierte Schwellenwerte zur Einstufung der Krankheitsschwere oder zur Verlaufskontrolle existieren noch nicht, u. a. auch da die Werte der natriuretischen Peptide in Abhängigkeit von patientenindividuellen Charakteristika wie dem Alter oder von Komorbiditäten schwanken können (McCullough & Kluger, 2018; Bozkurt et al., 2021).

Die in der VICTORIA-Studie gewählten Schwellenwerte von mindestens 1.000 pg/ml für das NT-proBNP bzw. 300 pg/ml für das BNP entsprechen einer im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz zu erwartenden Erhöhung der natriuretischen Peptide und reflektieren das besondere Risikoprofil von Patienten, die ein Dekompensationsereignis erfahren. Da Patienten mit Vorhofflimmern bei vergleichbarer Schwere der Herzinsuffizienz höhere Werte an natriuretischen Peptiden aufweisen als Patienten ohne Vorhofflimmern (Kristensen et al., 2017; Ibrahim et al., 2020), wurden für diese Patienten höhere Schwellenwerte von mindestens 1.600 pg/ml für das NT-proBNP bzw. 500 pg/ml für das BNP definiert.

Voraussetzung für den Einschluss in die VICTORIA-Studie war außerdem ein kürzlich aufgetretenes Dekompensationsereignis. Eine Dekompensation bedeutet für den Patienten rapide einsetzende oder sich verschlechternde Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz und stellt einen im Anwendungsgebiet etablierten Parameter zur Beschreibung des Krankheitsgeschehens dar (Bundesärztekammer et al., 2020). Eine Verschlechterung dieses Symptomenkomplexes beschreibt daher ein Dekompensationsereignis und wird zunehmend als Einschlusskriterium in klinischen Studien oder als Endpunkt akzeptiert (Mallick et al., 2016). Die Autoren um Mallick et al. schlagen für Dekompensationsereignisse dabei folgende Kriterien vor:

- Neu auftretende oder fortschreitende Zeichen/Symptome einer Dekompensation der Herzinsuffizienz (z. B. starke Gewichtszunahme, Dyspnoe, Fatigue)
- Ungeplante Intensivierung einer oralen oder i.v. dekongestiven Therapie mit Diuretika

In der VICTORIA-Studie waren Dekompensationsereignisse definiert als Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung und/oder Gabe von

i.v. Diuretika bei Herzinsuffizienz (ohne Hospitalisierung) innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung. Da davon auszugehen ist, dass Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen in der Regel nicht ohne eine Intensivierung der Symptomatik stattfinden, stimmt die in der VICTORIA-Studie umgesetzte Operationalisierung weitgehend mit den derzeit diskutierten Standards zur Identifikation von Dekompensationsereignissen überein.

Datenschnitt

Für die primäre Analyse der Endpunkte wird der Analysezeitraum von Randomisierung bis zum primären Datenschnitt am 18. Juni 2019 (primary completion date) herangezogen. Dieser Datenschnitt war präspezifiziert und ereignisgesteuert (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauern waren für alle Endpunkte der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20). Die Follow-Up-Zeit (Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zum Datenschnitt, falls der Patient nicht verstorben ist) betrug 15,2 Monate im Vericiguat-Arm und 15,0 Monate im Placebo-Arm. Die Behandlungsdauer betrug 13,3 Monate im Vericiguat-Arm und 13,2 Monate im Placebo-Arm. Aufgrund der vergleichbaren Behandlungsdauern und der vergleichbaren Beobachtungsdauern für die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D-VAS und KCCQ) sowie die UE werden für diese Endpunkte keine Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

Zielpopulation

Insgesamt wurden in beiden Behandlungsgruppen der VICTORIA-Studie 5.050 Patienten randomisiert. In der für die Nutzenbewertung relevanten Zielpopulation waren es 4.316 Patienten, jeweils 2.158 Patienten wurden den beiden Studienarmen zugewiesen. Die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogene Zielpopulation umfasst ca. 85% der Patienten der Studienpopulation und ist daher mit der Studienpopulation hinsichtlich ihrer Baseline- und Krankheitscharakteristika, Vortherapien sowie der verabreichten Begleitmedikationen gut vergleichbar.

Baseline-Charakteristika

Die Behandlungsgruppen waren im Allgemeinen bezüglich aller Baseline-Charakteristika ausgewogen. Etwa drei Viertel der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren männlich. Das mediane Alter lag bei ca. 68,0 Jahren. Ein Großteil der Patienten (etwa 63% in beiden Behandlungsarmen) war weißer Abstammung. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (ca. 80% in beiden Behandlungsarmen) war nicht Hispanisch oder Latino. Die Studie wurde in Westeuropa, Osteuropa, Asien-Pazifik, Latein- und Südamerika sowie Nordamerika durchgeführt, wobei etwa die Hälfte der Patienten aus beiden Studienarmen aus West- und Osteuropa stammte.

Krankheitscharakteristika

Auch hinsichtlich der Krankheitscharakteristika waren die Behandlungsgruppen zu Baseline ausgewogen. Der mediane BMI der Patienten lag im Vericiguat-Arm bei 26,7 kg/m², im

Placebo-Arm waren es 26,8 kg/m², der mediane NT-proBNP lag bei Randomisierung bei 2.932,0 pg/ml im Vericiguat-Arm und bei 2.913,0 pg/ml im Placebo-Arm. Der Großteil der Patienten wies zur Randomisierung eine eGFR >30 ml/min/1,73 m² auf. Bei etwa zwei Drittel der Patienten trat als Dekompensationsereignis eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung auf. Die Zeit von der primären Diagnose der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion betrug in beiden Armen im Median etwa 3,0 Jahre, die Erstdiagnose der Herzinsuffizienz lag zu Randomisierung bei den Patienten beider Arme im Median 3,3 Jahre bis 3,4 Jahre zurück.

Etwa 58% der Patienten gehörten zu Baseline der NYHA-Klasse II an, das heißt, die Herzerkrankung geht mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit einher. Etwa 40% der Patienten wiesen NYHA-Klasse III auf, die mit einer höhergradigen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit einhergeht, und etwa 1,3% der Patienten gehörten der NYHA-Klasse IV an, die durch Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe sowie Bettlägerigkeit gekennzeichnet ist. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (ca. 86% in beiden Studienarmen) wies zu Baseline keine Angina auf, ca. 12% der Patienten wiesen eine Angina der Klasse I oder II auf und etwa 2% der Patienten eine Angina der Klasse III oder IV. Bei rund 80% der Patienten beider Behandlungsarme lag zu Baseline eine Ejektionsfraktion <35% vor. In beiden Studienarmen wurden zu Baseline 15,3% der Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt. Etwa 60% der Patienten gaben zu Baseline an, in der Vergangenheit Tabak konsumiert zu haben. Einen Diabetes mellitus wiesen zu Baseline 48,7% der Patienten im Vericiguat-Arm und 45,6% der Patienten im Placebo-Arm auf.

Das Anwendungsgebiet von Vericiguat umfasst Patienten nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, die mit Hilfe einer i.v.-Therapie stabilisiert werden mussten. Für derartige Dekompensationsereignisse ist in der Folge von einer erhöhten Mortalität und Morbidität sowie von einem hohen Risiko für ein Folgeereignis auszugehen. Entsprechend handelt es sich bei den Patienten im Anwendungsgebiet um besonders stark betroffene Hochrisikopatienten, die sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und durch die derzeitigen Therapieoptionen im Rahmen einer optimierten Standardtherapie nicht mehr zufriedenstellend therapiert werden können. Diese Hochrisikopatienten haben einen hohen therapeutischen Bedarf an einer wirksamen und sicheren Add-On-Therapie zur optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Die hohe Krankheitslast der Patienten im Anwendungsgebiet spiegelt sich dabei auch in den Krankheitscharakteristika der Zielpopulation der VICTORIA-Studie zu Baseline wider (Tabelle 4-13).

Vorthherapie und Begleitmedikation

Die Tabellen zu Vor- und Begleitmedikationen sind in Anhang 4-G zu finden. Die am häufigsten berichteten Vorthérapien waren Diuretika (99,1%), Betablocker (94,4%), Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken (89,6%) und antithrombotische Wirkstoffe (88,7%). Die Vorthérapien waren im Allgemeinen ausgewogen zwischen den Behandlungsarmen.

Die am häufigsten verwendete Begleitmedikation umfasste ebenfalls Diuretika (99,1%), Betablocker (95,2%), Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken (91,6%), und antithrombotische Wirkstoffe (90,3%). Auch die Begleitmedikation war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen.

Standardtherapie der Herzinsuffizienz

In der VICTORIA-Studie sollten alle Patienten eine begleitende Standardtherapie der Herzinsuffizienz, die auf lokalen relevanten Leitlinien basiert und mit der individuellen Verträglichkeit der Patienten vereinbar war, erhalten. Zu Baseline waren die berichteten Standardtherapien der Herzinsuffizienz zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Insgesamt wurden 99,9% der Patienten mit einer oder mehr Standardtherapien der Herzinsuffizienz vorbehandelt und ca. 92% der Patienten waren mit zwei oder mehr der Standardtherapien der Herzinsuffizienz vorbehandelt. Etwa 93% der Patienten erhielten Betablocker, 73% wurden mit ACE-Inhibitoren oder ARB behandelt und 72% der Patienten wurden mit MRA vorbehandelt. In beiden Studienarmen wurden 15,3% der Patienten mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt. Einen ICD wiesen zu Baseline etwa 30% der Patienten auf, einen biventrikulären Herzschrittmacher wiesen zu Baseline etwa 15% der Patienten auf. Jeglichen RAS-Inhibitor (ACE-Inhibitor, ARB oder Sacubitril/Valsartan) erhielten etwa 88% der Patienten zu Baseline.

Auch während des Follow-Up blieb die Standardtherapie der Herzinsuffizienz ausgeglichen zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei etwa 55% der Patienten wurde während des Follow-Up keine Dosisreduktion oder kein Abbruch der Standardbehandlung der Herzinsuffizienz vorgenommen. Gründe für eine Dosisreduktion oder Abbruch der Standardbehandlung der Herzinsuffizienz waren Hypotonie (ca. 4%), Patienten- oder Prüfarztpräferenz (35,5%) und andere Gründe (14%).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 28. Mai 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-066) zur Ausgestaltung der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde durch den G-BA eine „optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome“ als ZVT bestimmt.

Der G-BA weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass zur adäquaten Umsetzung der ZVT in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, wie z. B. Ödeme, vorausgesetzt wird. Die Möglichkeit einer Anpassung der Basis- und Begleitmedikation soll während des Studienverlaufs in beiden Studienarmen gewährt sein. Die Geschäftsstelle führt aus, dass Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Inhibitoren, Betablockern und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Inhibitoren auf Sacubitril/Valsartan

empfohlen werden soll. Aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils sei bei diesen Patienten jedoch besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten.

Hinsichtlich der durch den G-BA in der Niederschrift hervorgehobenen und in der nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz empfohlenen Wirkstoffklassen fanden gemäß dem Studienprotokoll der VICTORIA-Studie keinerlei Einschränkungen statt. Nach den Vorgaben des Studienprotokolls sollten alle Studienteilnehmer eine Standardbehandlung der Herzinsuffizienz gemäß den lokal gültigen Leitlinien, (darunter z. B. die Leitlinien des American College of Cardiology/American Heart Association und der European Society of Cardiology [ESC]) sowie nach Maßgabe des behandelnden Arztes und der individuellen Verträglichkeit erhalten. Diese umfasst Wirkstoffe aus den Klassen der Betablocker, ACE-Inhibitoren, ARB und MRA. Zudem war mit den ARNI auch eine Behandlungsoption vorgesehen, welche zum Zeitpunkt der Protokollerstellung noch nicht als Standardtherapie im Versorgungsalltag etabliert war. Auch der Einsatz nicht medikamentöser Therapien, wie z. B. implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren oder biventrikulärer Schrittmacher, war im Rahmen der Studie möglich.

Jegliche Änderungen in der Begleitmedikation, wie z. B. Dosisanpassungen oder das Neuintitrieren einer weiteren Therapie, waren zu jedem Zeitpunkt im Studienverlauf möglich. Grundsätzlich stand den behandelnden Ärzten dabei mit Ausnahme der unten genannten Einschränkungen das volle Spektrum an Wirkstoffen zur Verfügung.

Die Empfehlungen zur Ausgestaltung eines leitliniengerechten Behandlungsalgorithmus zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sind in Modul 3 Abschnitt 3.2.2 detailliert beschrieben.

Hinsichtlich der eingesetzten Begleittherapien in der VICTORIA-Studie war die Gabe folgender Wirkstoffklassen durch das Studienprotokoll nicht möglich:

- Langwirksame Nitrate oder NO-Donatoren, deren Effekt länger anhält als der von sublingualem Nitroglycerin (z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Nitropenta, Nicorandil, transdermaler Nitroglycerin-Patches oder Molsidomin). Einschränkungen bezüglich kurzwirksamer Nitrate bestanden nicht.
- PDE5-Inhibitoren (z. B. Vardenafil, Tadalafil, or Sildenafil)
- Andere sGC-Stimulatoren als die Studienmedikation (z. B. Riociguat)

Für keine dieser Therapien wird durch die nationale Versorgungsleitlinie eine Empfehlung zur Behandlung im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz ausgesprochen (Bundesärztekammer et al., 2020). Bei den Wirkstoffklassen PDE5-Inhibitoren und sGC-Stimulatoren handelt es sich nicht um Wirkstoffe, die regelhaft bei relevanten Grunderkrankungen der chronischen Herzinsuffizienz gegeben werden. Patienten mit Angina Pectoris konnten im Rahmen der Studie mit kurzwirksamen Nitraten therapiert werden.

Patienten, die explizit auf einen der eingeschränkten Wirkstoffe angewiesen waren, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Unter Berücksichtigung der gültigen aktuellen Therapieempfehlungen ist daher nicht davon auszugehen, dass die Therapien, für welche gemäß dem Studienprotokoll Einschränkungen in der Verfügbarkeit bestanden, relevante Bestandteile einer optimierten Standardtherapie im Sinne der ZVT ausmachen.

Abbildung 2 fasst die Therapieanpassungen auf Ebene der einzelnen Wirkstoffklassen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zusammen, die im Studienverlauf vorgenommen wurden. Die zu Baseline eingesetzten Therapieregime bzw. Wirkstoffklassen sowie der Anteil an Patienten, für den die medikamentöse Therapie im Verlauf der Studie angepasst wurde, sind in Tabelle 4-21 dargestellt.

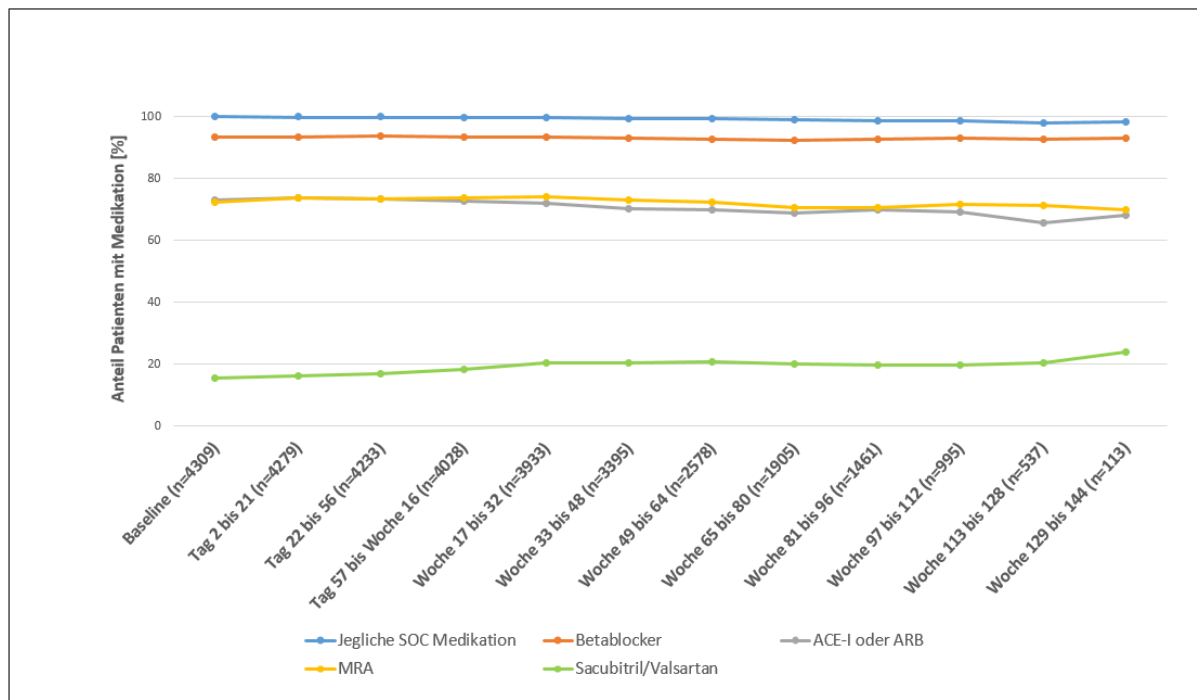


Abbildung 2: Häufigkeit einzelner Wirkstoffklassen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz im Studienverlauf

Insgesamt sind leichte Schwankungen in der Verordnungshäufigkeit über alle Wirkstoffklassen zu beobachten. Diese stellen einen erwartbaren Umstand dar, der sich naturgemäß aus dem Versuch ergeben kann, Therapieregime zu optimieren. Zudem sind sie Ausdruck einer kontinuierlichen Überprüfung und damit letztlich des ärztlichen Anspruchs zur Optimierung und Therapieintensivierung der Standardtherapie. Dieses Bestreben wird auch dadurch deutlich, dass im Vergleich zu Baseline 40,3% der Patienten während des Studienverlaufs eine Dosissteigerung erhalten haben oder eine Behandlung mit einer weiteren Klasse aus den

Wirkstoffen der Standardtherapie der Herzinsuffizienz initiiert wurde (Tabelle 4-21). Insbesondere für Sacubitril/Valsartan ist zwischen Baseline und Woche 32 ein deutlicher Anstieg in der Häufigkeit der Verordnungen zu beobachten (Abbildung 2).

Tabelle 4-21: Dosisanpassung der Standardtherapie oder Neuinitiierung– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vericiguat N=2.155	Placebo N=2.156	Gesamt N=4.311
Patienten mit Dosisanpassung der Standardtherapie oder Neuinitiierung ^a	843 (39,1)	893 (41,4)	1.736 (40,3)
<p>a: Umfasst alle Patienten mit Dosissteigerung eines der Wirkstoffe der Standardtherapie der Herzinsuffizienz zu jedwedem Zeitpunkt im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline. Zudem sind Patienten umfasst, die im Vergleich zu Baseline zu jedwedem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Behandlung mit einer neuen Wirkstoffklasse aus den Wirkstoffen der Standardtherapie der Herzinsuffizienz erhalten haben.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch führt der G-BA aus, dass Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Inhibitoren, Betablockern und MRA symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Inhibitoren auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden soll. Aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils sei bei diesen Patienten jedoch besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten.

Für die Zielpopulation der VICTORIA-Studie wurde zu Baseline ein Anteil von 15,3% sowie unabhängig vom Zeitpunkt ein Anteil von 23,9% an Patienten berichtet, die Sacubitril/Valsartan erhalten haben. Dies verdeutlicht, dass nach Studieneinschluss eine Optimierung der Medikation für Sacubitril/Valsartan stattgefunden hat.

Mit einem Anteil von bis zu 23,9% steht die Häufigkeit des Einsatzes von Sacubitril/Valsartan in der Zielpopulation zudem im Einklang mit dem deutschen Versorgungsalltag: Legt man die vom G-BA im Beschluss zu Sacubitril/Valsartan angegebene Größe der Zielpopulation (550.000 bis 1.350.000 Patienten) zugrunde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a), ergibt sich für das Jahr 2019 anhand der in diesem Jahr verordneten definierten Tagesdosen (Eschenhagen, 2020) eine Spanne zu den Versorgungsanteilen von Sacubitril/Valsartan von 6,9% bis 16,9%. Eine vergleichbare Spanne zeigt sich ebenfalls bei Einbezug von Versorgungsdaten aus dem ESC Langzeit Heart Failure Register, in welchem 12% bis 28% der Patienten mit HFrEF für eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan in Frage kommen (Kapelios et al., 2019). Nicht zuletzt verweist die Arzneimittelkommission der Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen des Verfahrens von Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz auf Versorgungsanteile von Sacubitril/Valsartan von etwa 10% bis 15% im Versorgungsalltag (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021c). Der Anteil in der VICTORIA-Studie liegt mit 23,9% höher, was auf den Einschluss spezifisch von Hochrisikopatienten nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis zurückzuführen sein dürfte. Damit kann in der

VICTORIA-Studie eine vergleichbare Situation in Bezug auf die Versorgungsrealität angenommen werden.

Dass der Anteil der in der VICTORIA-Studie mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patienten einem medizinisch nachvollziehbaren und sinnvollen Umfang entspricht, verdeutlicht auch eine Analyse des Canadian VIGOUR Centre, welche die Ausgestaltung der optimierten Standardtherapie innerhalb der Studienpopulation zu Baseline bewertet (Ezekowitz et al., 2020b; Ezekowitz et al., 2020a). Die Autoren adjustieren dabei nach patientenindividueller Indikation, Toleranz sowie Kontraindikationen. So werden für die Therapie mit Sacubitril/Valsartan z. B. solche Patienten herausgerechnet, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan infrage kommen. Daraus ergibt sich für die Therapie mit Sacubitril/Valsartan ein korrigierter Anteil von 51,8% im Vericiguat-Arm bzw. von 52,0% im Vergleichsarm. Insgesamt sprechen die Autoren über alle relevanten Wirkstoffklassen hinweg von einer sehr gut ausgestalteten optimierten Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz in der VICTORIA-Studie.

Gründe für Abweichungen vom Therapiealgorithmus, wie ihn die nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt, können beispielsweise Unverträglichkeiten, Kontraindikationen oder patientenindividuelle Entscheidungen, beispielsweise auf Basis individueller Nutzen-Risiko-Abwägungen, sein. Eine Zusammenfassung der Gründe, welche im Einzelfall zum Nichterhalt eines Wirkstoffes bzw. einer Wirkstoffklasse zu Baseline geführt haben, ist in Tabelle 4-16 dargestellt. Viele der Gründe weisen dabei einen grundsätzlichen Charakter auf, so dass weitgehend von einer Übertragbarkeit der Gründe auf den Studienverlauf ausgegangen werden kann. Als häufigste Ursache dafür, dass Patienten keine Therapie mit Sacubitril/Valsartan erhielten, wurde die Präferenz des Patienten oder des Arztes (35,6%) angegeben.

Grundsätzlich ist für den Einsatz jeglicher Bestandteile der optimierten Standardtherapie zu erwähnen, dass sich entsprechende Therapieentscheidungen nicht in den durch das Studienprotokoll vorgegebenen Rahmenbedingungen begründen, sondern immer eine unabhängige und individuelle ärztliche Entscheidung im Einvernehmen mit dem Patienten widerspiegeln. Die Auswahl der therapeutischen Maßnahmen in der VICTORIA-Studie steht damit im Einklang mit dem Vorgehen, welches auch in der deutschen Versorgungsrealität Anwendung findet.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch führt der G-BA aus, dass neben der Darstellung der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz auch die adäquate Behandlung der Grunderkrankungen anhand von Patientencharakteristika im Dossier zu dokumentieren ist. Im Folgenden werden daher relevante Patientencharakteristika im Kontext der Grunderkrankungen der chronischen Herzinsuffizienz im Studienverlauf dargestellt.

Tabelle 4-22 zeigt die Veränderung des mittleren glykierten Hämoglobins (HbA1c) im Studienverlauf unter Patienten mit einer Diagnose Diabetes mellitus zu Baseline. Die

Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks im Studienverlauf von Patienten mit Hypertonie zu Baseline ist in Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-22: Veränderung des HbA1c über den Studienverlauf (Patienten mit Diabetes mellitus) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Vericiguat		Placebo	
	N	Wert MW (SD)	N	Wert MW (SD)
HbA1c über den Studienverlauf – Patienten mit Diabetes mellitus zu Baseline				
Baseline	1.002	7,6 (1,6)	947	7,6 (1,6)
Woche 16	874	7,4 (1,8)	838	7,5 (1,7)
Woche 32	699	7,5 (1,7)	664	7,6 (1,8)
Woche 48	514	7,5 (1,8)	479	7,6 (1,8)
Woche 96	171	7,5 (1,5)	158	7,8 (1,7)
Woche 144	0	-	1	9,9

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt

Der Zielkorridor für den HbA1c-Wert, wie er von der nationalen Versorgungsleitlinie für Diabetes mellitus Typ 2 angegeben wird, erstreckt sich von 6,5% bis 8,5% (Bundesärztekammer et al., 2021). Der individuelle Zielbereich für den HbA1c-Wert ist dabei von einer Vielzahl von beeinflussenden Faktoren, wie beispielsweise der Lebenserwartung, den Komorbiditäten oder dem Patientenwunsch abhängig. Außerdem ist davon auszugehen, dass die adäquate Einstellung des HbA1c-Wertes in Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes, die kürzlich ein Dekompensationsereignis im Rahmen einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz erlitten haben, erschwert sein kann.

Die im Studienverlauf der VICTORIA-Studie ermittelten mittleren HbA1c-Werte liegen mit Ausnahme des Wertes zu Woche 144, welcher auf nur einem Patienten beruht, allesamt im empfohlenen Zielkorridor der nationalen Versorgungsleitlinie. Die im Studienverlauf gemessenen HbA1c-Werte zeigen einen konstanten Verlauf, so dass von einer adäquaten Therapie des Diabetes mellitus im Rahmen der VICTORIA-Studie ausgegangen werden kann.

Tabelle 4-23: Veränderung des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf (Patienten mit Hypertonie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Vericiguat		Placebo	
	N	Wert MW (SD)	N	Wert MW (SD)
Systolischer Blutdruck über den Studienverlauf – Patienten mit Hypertonie zu Baseline				
Baseline	1.685	122,0 (15,7)	1.678	122,3 (15,5)
Tag 14	1.684	118,7 (17,0)	1.676	120,4 (17,3)
Tag 28	1.620	118,3 (17,3)	1.609	120,0 (17,5)

Zeitpunkt	Vericiguat		Placebo	
	N	Wert MW (SD)	N	Wert MW (SD)
Woche 16	1.496	120,7 (18,3)	1.509	121,9 (18,1)
Woche 32	1.267	121,6 (18,0)	1.283	122,5 (18,6)
Woche 48	918	122,5 (18,5)	937	123,4 (18,9)
Woche 64	685	121,5 (18,1)	666	122,6 (17,7)
Woche 80	504	121,6 (17,8)	507	122,3 (17,2)
Woche 96	340	123,3 (18,4)	335	123,4 (17,1)
Woche 112	184	121,9 (17,6)	155	121,5 (16,3)
Woche 128	38	121,0 (18,0)	28	119,0 (13,3)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt

Als Zielbereich für die therapeutische Einstellung des Blutdrucks empfiehlt die Leitlinie der ESC für Patienten von 18-65 Jahren einen systolischen Praxisblutdruck von ≤ 130 mmHg, wobei ein Praxisblutdruck < 120 mmHg nicht angestrebt wird (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2018). Für Patienten über 65 Jahre liegt die empfohlene Spanne bei 130-139 mmHg. Der mittlere systolische Blutdruck von Patienten mit einer Diagnose Hypertonie zu Baseline in der Studie VICTORIA lag demnach zu keinem Zeitpunkt über den empfohlenen Grenzwerten von 130 mmHg bzw. 139 mmHg.

Viele der Wirkstoffe, die im Rahmen der Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden, weisen eine blutdrucksenkende Wirkung auf, darunter auch Vericiguat. Entsprechend ist während der Titrationsphase von Vericiguat bzw. während der initialen Phase der Optimierung der Standardtherapie in den ersten Wochen ein leichtes Absinken des mittleren systolischen Blutdrucks zu beobachten. Ab Woche 32 entspricht der beobachtete mittlere systolische Blutdruck weitgehend wieder den Ausgangswerten zu Baseline und verbleibt im weiteren Studienverlauf stabil.

Fazit

Insgesamt ist festzuhalten, dass die in der VICTORIA-Studie angewandte optimierte Standardtherapie keinerlei relevanten Einschränkungen bezüglich der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, der Grunderkrankungen oder der Begleitsymptome unterlag. 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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der VICTORIA-Studie handelt es sich um eine internationale multizentrische Phase III-Studie mit Zentren in insgesamt 42 Ländern, darunter auch 21 Zentren in Deutschland. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer stammt aus Europa und knapp zwei Drittel der Studienteilnehmer sind kaukasischen Ursprungs.

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer in der Zielpopulation der VICTORIA-Studie beträgt 66,9 Jahre (Verumarm) bzw. 66,5 Jahre (Vergleichsarm). Dies entspricht in etwa dem Durchschnittsalter von 68,6 Jahren, welches im Zuge einer Erhebung spezifisch unter Patienten mit HFrEF mit Hospitalisierung nach einem Dekompensationsereignis in Deutschland ermittelt wurde (Angermann et al., 2012).

Der Anteil an weiblichen Patienten in der Zielpopulation der VICTORIA-Studie lag bei 23,0% (Verumarm) bzw. 23,2% (Vergleichsarm) und liegt damit leicht unter dem Anteil einer Kohorte aus Patienten mit HFrEF und Hospitalisierung nach einem Dekompensationsereignis in Deutschland von 29% (Angermann et al., 2012). Wird die Population der Patienten mit HFrEF nicht auf Patienten mit einem Dekompensationsereignis eingeschränkt, ergibt sich für den Anteil an weiblichen Patienten eine Spanne von 24,3-32,9% (Störk et al., 2008; von Scheidt et al., 2014).

Der mediane BMI unter den Studienteilnehmern der VICTORIA-Studie lag bei 26,7 kg/m² im Verumarm sowie bei 26,8 kg/m² im Vergleichsarm und ist damit vergleichbar zum medianen BMI von 27,1 kg/m², wie er in Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion in Deutschland berichtet wurde (von Scheidt et al., 2014).

Hinsichtlich des NT-proBNP wiesen die Studienteilnehmer der VICTORIA-Studie einen medianen NT-proBNP von 2.932 pg/ml (Vericiguat-Arm) bzw. 2.913 pg/ml (Placebo-Arm) auf. Für den deutschen Versorgungsalltag wurden entsprechende mediane Werte von 956 pg/ml unter Patienten mit HFrEF berichtet (Schwarzl et al., 2016). Dabei weisen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, für die im Rahmen ihrer Behandlung eine Intensivierung der Diuretika-Therapie notwendig war, einen allgemein höheren NT-proBNP-Wert auf als Patienten mit stabiler Diuretika-Dosis oder Patienten, die ihre Diuretika-Dosis reduzieren konnten (2.381 pg/ml bei Patienten nach Intensivierung der Diuretika-Therapie, 1.467 pg/ml bei Patienten mit stabiler Diuretika-Therapie und 1.516 pg/ml bei Patienten mit reduzierter Diuretika-Therapie) (Kapelios et al., 2020).

Alle oben genannten Faktoren wurden zudem im Rahmen von Subgruppenanalysen auf ihren Einfluss hin untersucht, Auswirkungen auf die Studienergebnisse zu haben. Dabei wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Viele der häufigsten Begleiterkrankungen in der Zielpopulation der VICTORIA-Studie stellen gleichzeitig Risikofaktoren dar, die eine Entstehung der chronischen Herzinsuffizienz begünstigen (z. B. koronare Herzkrankheit, Hypertonie, erhöhte Blutfette, Diabetes mellitus) (Bundesärztekammer et al., 2020). Das gehäufte Auftreten dieser Begleiterkrankungen in der Studienpopulation spiegelt damit entsprechend die Situation im Versorgungsalltag wider.

So befand sich in der Zielpopulation der VICTORIA-Studie ein Anteil von 48,7% Patienten (Vericiguat-Arm) bzw. 45,6% Patienten (Placebo-Arm) mit Diabetes mellitus. Entsprechende Anteile aus dem Versorgungsalltag belaufen sich auf 30,7%-36% (Störk et al., 2008; Angermann et al., 2012). Auch hinsichtlich weiterer Begleiterkrankungen liegen die Anteile in der ITT-Population der VICTORIA-Studie leicht erhöht (79,1% Patienten mit Hypertonie gegenüber 59,2%-75% sowie 45,0% Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber 29%-29,3%) (Störk et al., 2008; Angermann et al., 2012). Insgesamt zeigt sich auch hinsichtlich der Begleiterkrankungen, dass die in der VICTORIA-Studie eingeschlossenen Patienten eine Hochrisikopopulation im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz abbilden.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausgeführt, unterliegt die in der VICTORIA-Studie angewandte optimierte Standardtherapie keinerlei relevanten Einschränkungen bezüglich der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, der Grunderkrankungen oder der Begleitsymptome. Die Hintergrundtherapie konnte durch die behandelnden Ärzte jederzeit angepasst werden und stand im Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen deutschen Leitlinien (Bundesärztekammer et al., 2020).

Die oben angestellten Vergleiche ergeben, dass die Charakteristika der in der VICTORIA-Studie eingeschlossenen Studienteilnehmer die der Patienten in der deutschen Versorgungsrealität maßgeblich reflektieren. Von der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der e-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VICTORIA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die VICTORIA-Studie ist eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Vericiguat versus Placebo, jeweils in Kombination mit Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen, verglichen wurde.

Die Patienten wurden zentral mittels eines Interactive Voice Response System (IVRS)/ Integrated Web Response System (IWRS) im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region und Abstammung.

Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie verblindet.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Darstellung in VICTORIA-Studie
Mortalität	
Gesamtmortalität	ja
Kardiovaskulär-bedingter Tod	ja
Morbidität	
Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	ja
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	ja
Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	ja
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	
Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	ja
Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	ja
Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen	
Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)	ja
Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen	ja
Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	ja
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	ja
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	ja
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	ja
EQ-5D VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
KCCQ	ja
UE	
Gesamtraten jeglicher UE	ja
UE von speziellem Interesse	ja
UE nach SOC und PT	ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtmortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Gesamtmortalität</p> <p>Das Gesamtmortalität ist ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up (inkl. Follow-Up bzgl. Vitalparameter) zensiert. Nur durch das CEC bestätigte Todesfälle wurden für diesen Endpunkt herangezogen.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts Gesamtmortalität erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich der Gesamtmortalität wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zudem wurden Ereignisraten (die Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko) dargestellt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt, diese wurde in Anhang 4-G abgelegt.</p>

Studie	Operationalisierung
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde basierend auf der ITT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ITT-Population der Zielpopulation umfasste alle randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, wobei die Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet wurden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtmortalität (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Gesamtmortalität	2.158	443 (20,5)	16,2	NR [- ; -]	2.158	464 (21,5)	17,2	NR [- ; -]	0,94 [0,83; 1,07]	0,363

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

d: Kaplan-Meier-Methode.

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

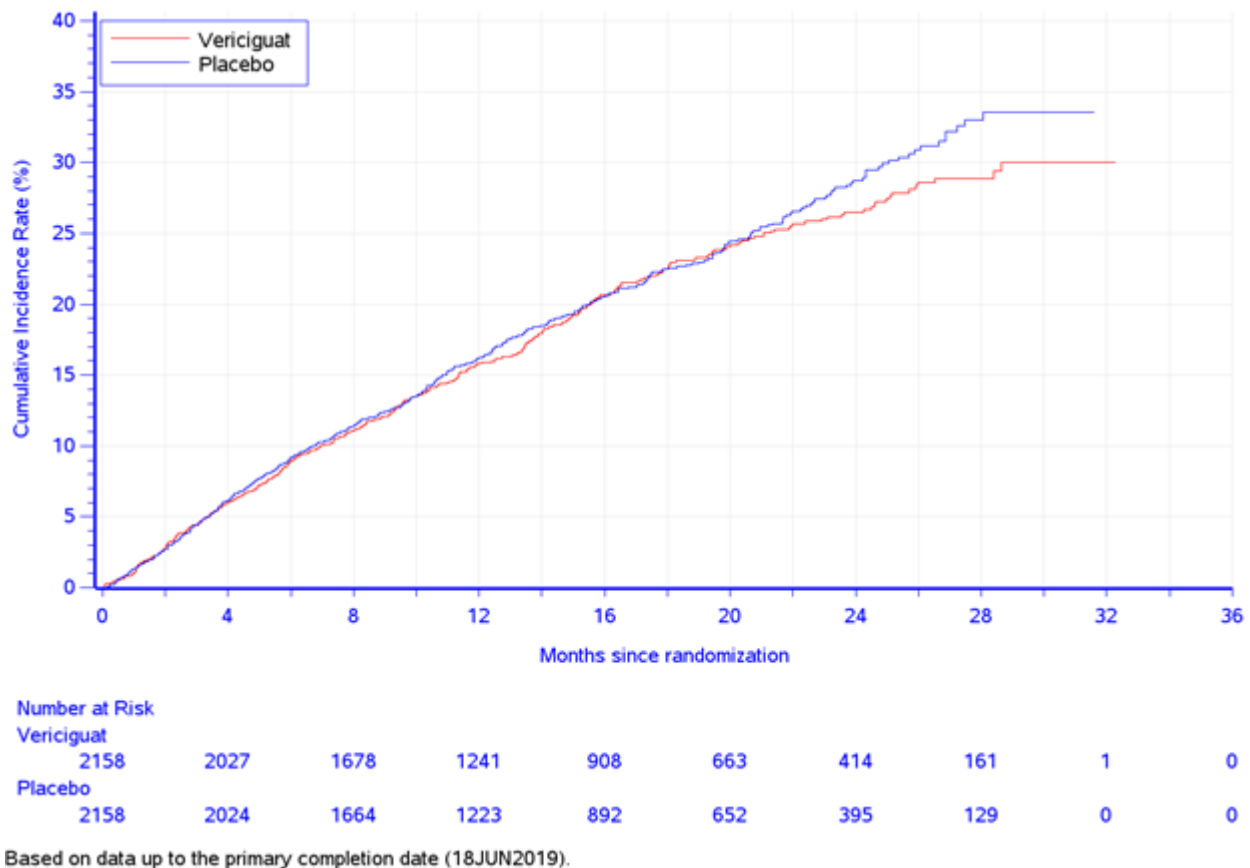


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos zu versterben um 6% im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,94 [0,83; 1,07]; $p=0,363$). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm traten insgesamt 443 Todesfälle auf (20,5%), im Placebo-Arm waren es 464 Todesfälle (21,5%). In keinem der beiden Behandlungsarme wurde der Median der Gesamtmortalität erreicht. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 3 dargestellt und bestätigen die Aussage der Ereigniszeitanalyse.

Die On-treatment Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direktvergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Mortalität – Kardiovaskulär-bedingter Tod

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingter Tod

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Kardiovaskulär-bedingter Tod</p> <p>Der kardiovaskulär-bedingte Tod ist ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod. Patienten, die keinen kardiovaskulär-bedingten Tod aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes, im Falle eines nicht kardiovaskulär-bedingten Todes. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen.</p> <p>Der Endpunkt berücksichtigt dabei Todesfälle folgender Ursachen: Herzinsuffizienz, akuten Myokardinfarkt, plötzlichen Herztod, Schlaganfall, andere kardiovaskulär-bedingte Todesursachen sowie Todesfälle unbekannter Ursache, welche nicht der Gruppe der nicht kardiovaskulär-bedingten Todesursachen zugeordnet wurden.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich des kardiovaskulär-bedingten Todes wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zudem wurden Ereignisraten (die Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientjahre unter Risiko) dargestellt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurden folgende Analysen durchgeführt: On-treatment Analyse, Analyse aller Daten bis zur letzten Studienvisite und On-treatment Analyse in Kombination mit allen Daten bis zur letzten Studienvisite. Sensitivitätsanalysen wurden in Anhang 4-G abgelegt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingter Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt kardiovaskulär-bedingter Tod wurde in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde basierend auf der ITT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ITT-Population der Zielpopulation umfasste alle randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, wobei die Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet wurden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingter Tod als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingter Tod für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingter Tod (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Kardiovaskulär-bedingter Tod	2.158	358 (16,6)	13,1	NR [- ; -]	2.158	384 (17,8)	14,3	NR [- ; -]	0,92 [0,80; 1,06]	0,256
Herzinsuffizienz	2.158	149 (6,9)			2.158	176 (8,2)				
Myokardinfarkt	2.158	8 (0,4)			2.158	10 (0,5)				
Anderes kardio-vaskuläres Ereignis	2.158	12 (0,6)			2.158	7 (0,3)				
Schlaganfall	2.158	6 (0,3)			2.158	14 (0,6)				
Plötzlicher Herztod	2.158	89 (4,1)			2.158	93 (4,3)				
Unbekannte Todesursache	2.158	94 (4,4)			2.158	84 (3,9)				

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

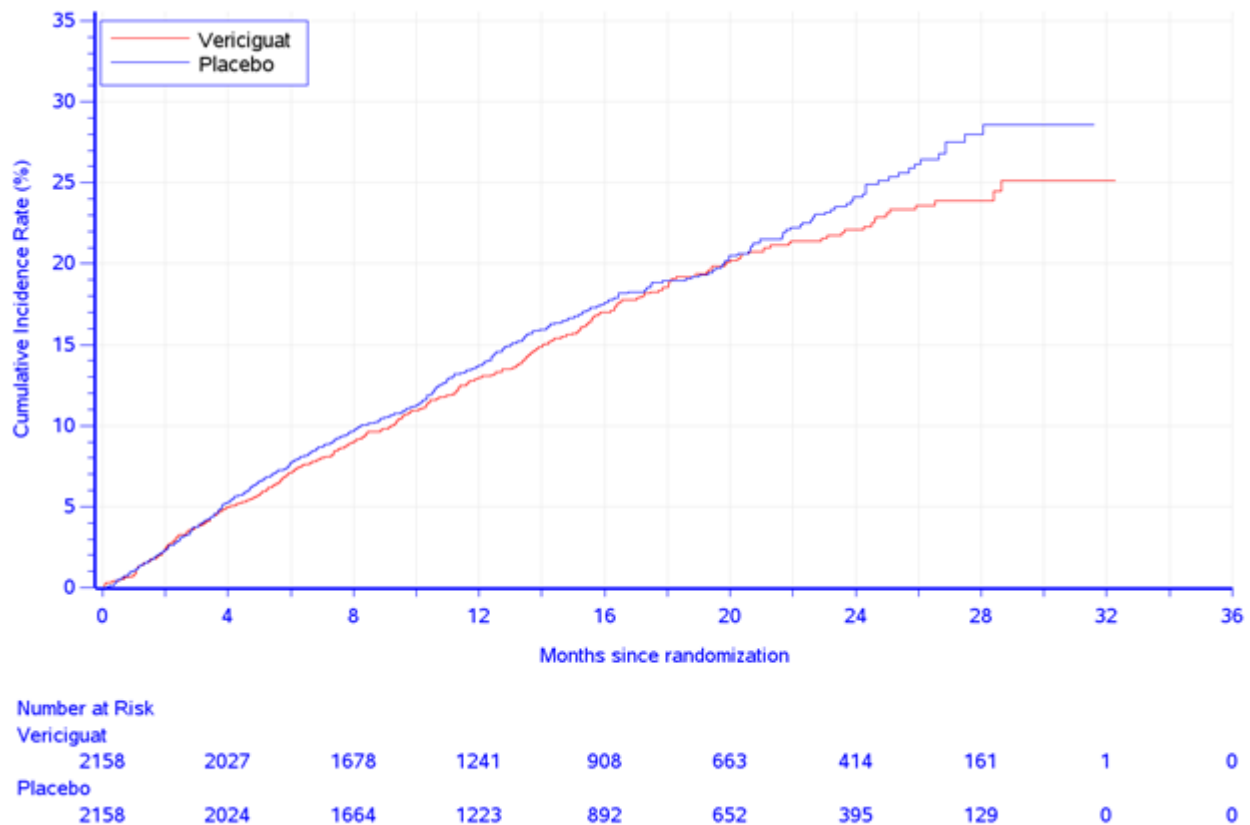
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

d: Kaplan-Meier-Methode.

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingter Tod (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines kardiovaskulär-bedingten Todes um 8% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p=0,256). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm traten insgesamt 358 kardiovaskulär-bedingte Todesfälle auf (16,6%), im Placebo-Arm waren es 384 kardiovaskulär-bedingte Todesfälle (17,8%). In keinem der beiden Behandlungsarme wurde die mediane Zeit bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4 dargestellt und bestätigen die Aussage der Ereigniszeitanalyse.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</p> <p>Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ist primärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kardiovaskulär-bedingten Todes oder der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. Nur Ereignisse, die durch das CEC bestätigt wurden, wurden für den primären Endpunkt herangezogen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts weder eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung noch einen kardiovaskulär-bedingten Tod aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, im Falle eines nicht kardiovaskulär-bedingten Todes, oder zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up, falls die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren.</p> <p>Die Auswertung des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zudem wurden Ereignisraten (die Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko) dargestellt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurden folgende Analysen durchgeführt: On-treatment Analyse, Analyse aller Daten bis zur letzten Studienvisite und On-treatment Analyse in Kombination mit allen Daten bis zur letzten Studienvisite. Sensitivitätsanalysen sind in Anhang 4-G abgelegt.</p> <p>Kardiovaskulär-bedingter Tod</p> <p>Die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse des Einzelendpunkts kardiovaskulär-bedingter Tod befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.</p> <p>Die Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts wurde in diesem Abschnitt deskriptiv dargestellt (d. h. mit Angabe der Patienten mit Ereignis; für die deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten wird dabei jeweils nur das zuerst auftretende Ereignis des kombinierten Endpunkts betrachtet).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</p> <p>Die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ist ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen.</p> <p>Als Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen wurden durch das CEC Hospitalisierungen eingestuft, die außerplanmäßig stattfanden und mindestens über einen Zeitraum von 24 Stunden andauern mussten. Zudem musste eine Herzinsuffizienz als Primärdiagose vorliegen, es mussten neu aufgetretene oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz-bedingte Symptome sowie Hinweise auf eine sich verschlechternde Herzinsuffizienz vorgelegen haben und im Zuge der Hospitalisierung musste sich das Initiieren oder Intensivieren einer Herzinsuffizienz-spezifischen Behandlung ergeben.</p> <p>Unterschiede in den Kriterien zur Berücksichtigung als Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung bzw. als dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite ergeben sich vor allem aus</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Art der aufgesuchten Einrichtung: Besuch eines Krankenhauses oder einer Notaufnahme (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) bzw. Besuch einer Arztpraxis oder einer Notaufnahme (dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite) • der Dauer der Aufnahme: mindestens 24 Stunden (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) bzw. keine Mindestdauer (dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite) • Unterschieden in den Kriterien neu initiiertes oder intensiviertes Behandlungen (Neuinitiiierung oder Intensivierung mindestens einer der folgenden Behandlungen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung: i.v. Diuretika oder vasoaktive Substanzen sowie mechanische Maßnahmen zur Entwässerung; zusätzlich ist auch die Intensivierung einer oralen diuretischen Therapie oder das Durchführen bestimmter operativer Eingriffe ausreichend ○ Für dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite: i.v. Diuretika oder vasoaktive Substanzen sowie mechanische Maßnahmen zur Entwässerung <p>Patienten, die keine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung erfolgte analog zur Auswertung des kombinierten Endpunkts.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkte kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung wurden in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben; somit auch der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung. Die Endpunkte wurden basierend auf der ITT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ITT-Population der Zielpopulation umfasste alle randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, wobei die Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet wurden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird sowohl für die einzelnen Endpunkt-Komponenten als auch für den zusammengesetzten Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingter Tod für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Kardiovaskulär-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-	2.158	773 (35,8)	34,0	NR [29,5; -]	2.158	851 (39,4)	39,3	28,1 [23,9; -]	0,88 [0,80; 0,97]	0,008

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
bedingte Hospitalisierung										
Kardiovaskulär-bedingter Tod	2.158	171 (7,9)			2.158	192 (8,9)				
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	2.158	602 (27,9)			2.158	659 (30,5)				

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

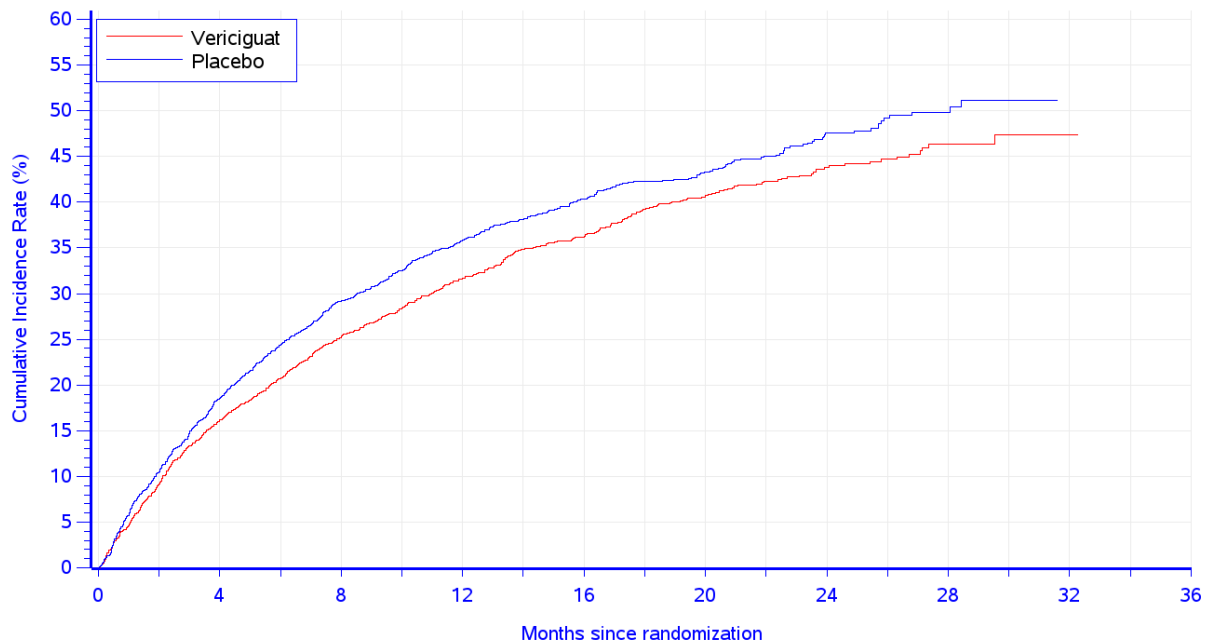
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

d: Kaplan-Meier-Methode.

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Number at Risk

Vericiguat	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Vericiguat	2158	1789	1380	980	703	495	298	110	1	0
Placebo	2158	1740	1308	918	648	471	271	91	0	0

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der

VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder eines kardiovaskulär-bedingten Todes um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,008). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm wiesen insgesamt 773 Patienten ein solches Ereignis auf (35,8%), im Placebo-Arm waren es 851 Patienten (39,4%). Während im Vericiguat-Arm die mediane Zeit bis zu diesem kombinierten Endpunkt nicht erreicht wurde, betrug die mediane Zeit im Placebo-Arm 28,1 Monate ([95%-KI]: [23,9; -]).

Die Ergebnisse des Einzelendpunkts kardiovaskulär-bedingter Tod befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2, die Ergebnisse des Einzelendpunkts Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung werden im Folgenden dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 5 dargestellt und verdeutlichen den Vorteil von Vericiguat im Zeitverlauf.

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	2.158	602 (27,9)	26,5	NR [- ; -]	2.158	659 (30,5)	30,4	NR [- ; -]	0,88 [0,79; 0,99]	0,029

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

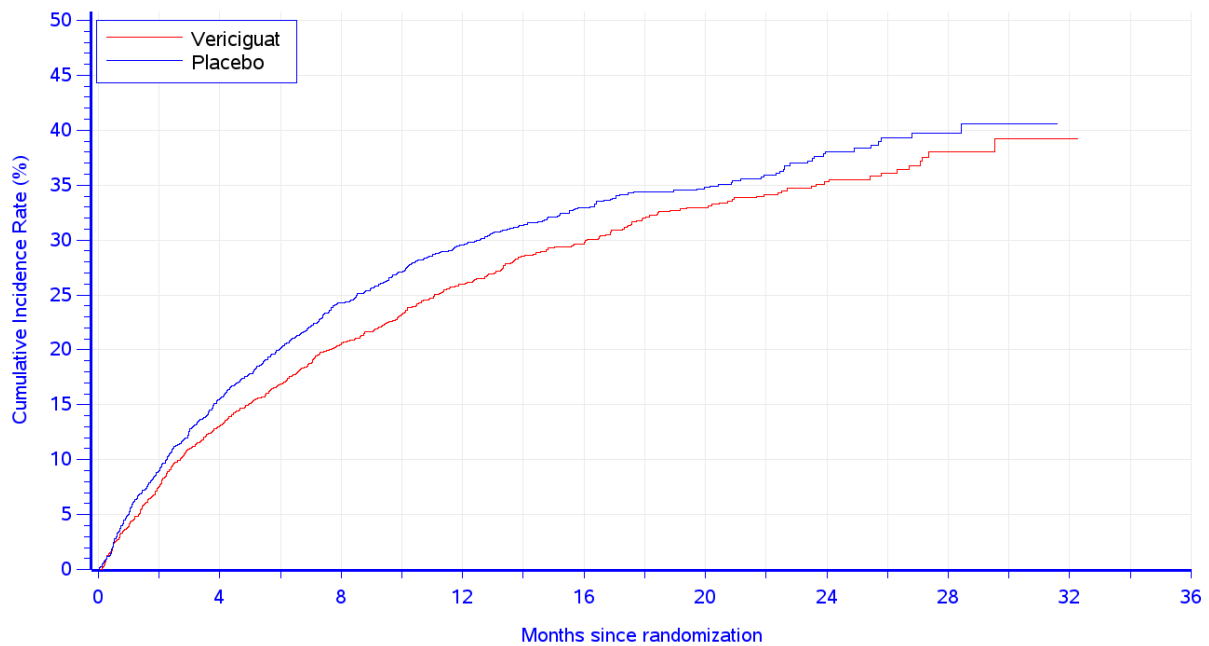
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

d: Kaplan-Meier-Methode.

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Number at Risk

Vericiguat

2158	1788	1379	979	702	495	298	110	1	0
------	------	------	-----	-----	-----	-----	-----	---	---

Placebo

2158	1739	1307	917	647	470	270	91	0	0
------	------	------	-----	-----	-----	-----	----	---	---

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; $p=0,029$). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 602 Patienten mit einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (27,9%), im Placebo-Arm waren es 659 Patienten (30,5%). In keinem der beiden Behandlungsarme wurde die mediane Zeit bis zur Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 6 dargestellt und verdeutlichen den Vorteil von Vericiguat im Zeitverlauf.

Die Sensitivitätsanalyse aller Daten bis zur letzten Studienvisite bestätigt das Ergebnis der primären Analyse, auch die anderen beiden Sensitivitätsanalysen (On-treatment Analyse und On-treatment Analyse in Kombination mit allen Daten bis zur letzten Studienvisite) zeigen gleichgerichtete Effekte (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direktvergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</p> <p>Der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ist ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache oder der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung aufwiesen und am Leben waren, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Auswertung des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zudem wurden Ereignisraten (die Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko) dargestellt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt, diese wurde in Anhang 4-G abgelegt.</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>Die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse des Einzelendpunkts Gesamtmortalität befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1. Die Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts wurde in diesem Abschnitt deskriptiv dargestellt (d. h. mit Angabe der Patienten mit Ereignis; für die deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten wird dabei jeweils nur das zuerst auftretende Ereignis des kombinierten Endpunkts betrachtet).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</p> <p>Die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse des Einzelendpunkts Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3. Die Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts wurde in diesem Abschnitt deskriptiv dargestellt (d. h. mit Angabe der Patienten mit Ereignis; für die deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten wird dabei jeweils nur das zuerst auftretende Ereignis des kombinierten Endpunkts betrachtet).</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkte Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung wurden in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben; somit auch der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung. Die Endpunkte wurden basierend auf der ITT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ITT-Population der Zielpopulation umfasste alle randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, wobei die Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet wurden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

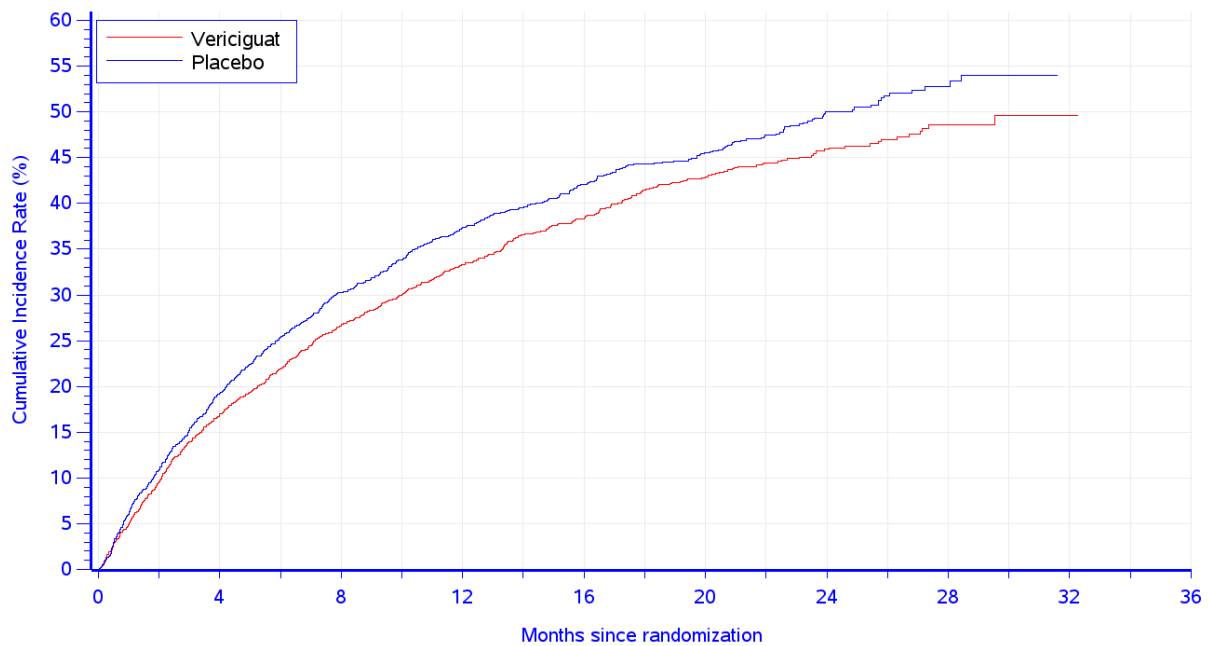
Das Verzerrungspotenzial wird sowohl für die einzelnen Endpunkt-Komponenten als auch für den zusammengesetzten Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Gesamtmortalität oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	2.158	825 (38,2)	36,3	NR [26,3; -]	2.158	902 (41,8)	41,6	24,0 [22,3; 28,1]	0,88 [0,80; 0,97]	0,010
Gesamtmortalität	2.158	223 (10,3)			2.158	243 (11,3)				
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	2.158	602 (27,9)			2.158	659 (30,5)				

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.
d: Kaplan-Meier-Methode.
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Number at Risk

Vericiguat	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Vericiguat	2158	1789	1380	980	703	495	298	110	1	0
Placebo	2158	1740	1308	918	648	471	271	91	0	0

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder des Todes jedweder Ursache um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,010). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm traten bei 825 Patienten (38,2%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 902 Patienten (41,8%). Während im Vericiguat-Arm die mediane Zeit bis zum kombinierten Endpunkt nicht erreicht wurde, erreichte die mediane Zeit im Placebo-Arm einen Wert von 24,0 Monaten (95%-KI: [22,3; 28,1]).

Die Ergebnisse des Einzelendpunkts Gesamtmortalität befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1, die Ergebnisse des Einzelendpunkts Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 7 dargestellt und verdeutlichen den Vorteil von Vericiguat im Zeitverlauf.

Die On-treatment Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite</p> <p>Der kombinierte Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite ist ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder Herzinsuffizienz-bedingte Visite aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes.</p> <p>Die Auswertung des kombinierten Endpunkts aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich des kombinierten Endpunkts aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zudem wurden Ereignisraten (die Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko) dargestellt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt, diese wurde in Anhang 4-G abgelegt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="386 280 1431 309">Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</p> <p data-bbox="386 318 1431 499">Die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse des Einzelendpunkts Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3. Die Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts wurde in diesem Abschnitt deskriptiv dargestellt (d. h. mit Angabe der Patienten mit Ereignis; für die deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten wird dabei jeweils nur das zuerst auftretende Ereignis des kombinierten Endpunkts betrachtet).</p> <p data-bbox="386 548 1431 577">Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite</p> <p data-bbox="386 586 1431 797">Die dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite ist kein präspezifizierter Einzelendpunkt der VICTORIA-Studie. Da der Endpunkt allerdings Teil eines präspezifizierten kombinierten Endpunkts ist, wurde auch der Einzelendpunkt in diesem Abschnitt dargestellt. Die dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite, d. h. einem Herzinsuffizienz-bedingten Ereignis, das nicht die Kriterien für eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung erfüllt. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen.</p> <p data-bbox="386 806 1431 1077">Als dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite wurden durch das CEC Ereignisse betrachtet, die das außerplanmäßige Aufsuchen eines Arztes oder der Notaufnahme eines Krankenhauses mit der Primärdiagnose Herzinsuffizienz umfassten. Zudem mussten neu aufgetretene oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz-bedingte Symptome sowie Hinweise auf eine sich verschlechternde Herzinsuffizienz vorgelegen haben. Ferner musste sich im Zuge der sich daraus ergebenden Visite das Initiieren oder Intensivieren einer Herzinsuffizienz-spezifischen Behandlung ergeben. Unterschiede in den Kriterien zur Berücksichtigung als Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung bzw. als dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite ergeben sich vor allem aus</p> <ul data-bbox="437 1086 1431 1691" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="437 1086 1431 1189">• der Art der aufgesuchten Einrichtung: Besuch eines Krankenhauses oder einer Notaufnahme (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) bzw. Besuch einer Arztpraxis oder einer Notaufnahme (dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite) <li data-bbox="437 1220 1431 1323">• der Dauer der Aufnahme: mindestens 24 Stunden (Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) bzw. keine Mindestdauer (dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite) <li data-bbox="437 1355 1431 1691">• Unterschieden in den Kriterien neu initiiertes oder intensiviertes Behandlungen (Neuinitiiierung oder Intensivierung mindestens einer der folgenden Behandlungen): <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="485 1458 1431 1592">○ Für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung: i.v. Diuretika oder vasoaktive Substanzen sowie mechanische Maßnahmen zur Entwässerung; zusätzlich ist auch die Intensivierung einer oralen diuretischen Therapie oder das Durchführen bestimmter operativer Eingriffe ausreichend <li data-bbox="485 1624 1431 1691">○ Für dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite: i.v. Diuretika oder vasoaktive Substanzen sowie mechanische Maßnahmen zur Entwässerung <p data-bbox="386 1727 1431 1787">Patienten, die keine dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes.</p> <p data-bbox="386 1796 1431 1856">Die Auswertung des Endpunkts dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite erfolgte analog zur Auswertung des kombinierten Endpunkts.</p> <p data-bbox="386 1865 1431 1924">Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt, diese wurde in Anhang 4-G abgelegt.</p>

Studie	Operationalisierung
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkte Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite wurden in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben; somit auch der kombinierte Endpunkt. Die Endpunkte wurden basierend auf der ITT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ITT-Population der Zielpopulation umfasste alle randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, wobei die Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet wurden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird sowohl für die einzelnen Endpunkt-Komponenten als auch für den zusammengesetzten Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	2.158	634 (29,4)	28,3	NR [- ; -]	2.158	697 (32,3)	32,7	NR [- ; -]	0,88 [0,79; 0,98]	0,022
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	2.158	556 (25,8)			2.158	621 (28,8)				
Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	2.158	78 (3,6)			2.158	76 (3,5)				

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

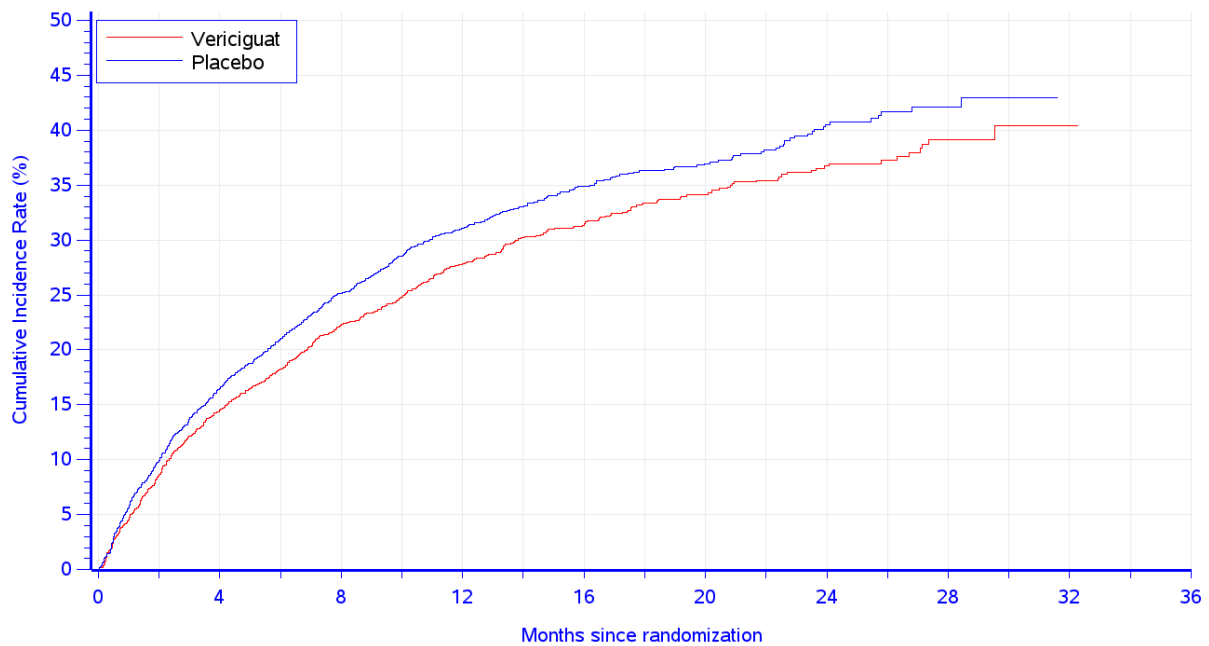
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

d: Kaplan-Meier-Methode.

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Number at Risk

Vericiguat	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Vericiguat	2158	1761	1355	956	684	488	291	109	1	0
Placebo	2158	1719	1292	898	631	458	262	90	0	0

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; $p=0,022$). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm traten insgesamt bei 634 Patienten (29,4%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 697 Patienten (32,3%). In keinem der beiden Behandlungsarme wurde die mediane Zeit bis zu diesem kombinierten Endpunkt erreicht.

Die Ergebnisse des Einzelendpunkts Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3, die Ergebnisse des Einzelendpunkts dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite werden im Folgenden dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 8 dargestellt und verdeutlichen den Vorteil von Vericiguat im Zeitverlauf.

Die On-treatment Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	2.158	100 (4,6)	3,8	NR [- ; -]	2.158	106 (4,9)	4,1	NR [- ; -]	0,94 [0,71; 1,23]	0,655

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

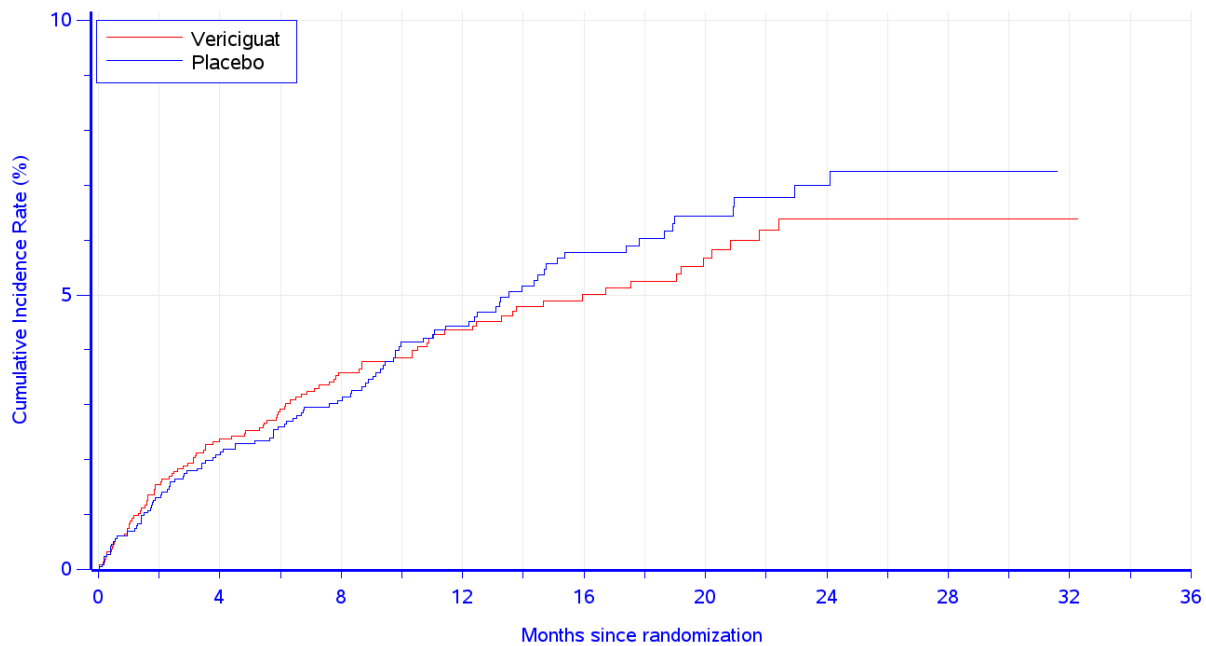
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

d: Kaplan-Meier-Methode.

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Number at Risk

Vericiguat	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Vericiguat	2158	1980	1618	1180	857	622	380	149	1	0
Placebo	2158	1978	1604	1162	838	614	367	124	0	0

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite um 6% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,94 [0,71; 1,23]; p=0,655). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm trat bei insgesamt 100 Patienten (4,6%) ein solches Ereignis auf, im Placebo-Arm waren es 106 Patienten (4,9%). In keinem der beiden Behandlungsarme wurde die mediane Zeit bis zur dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 9 dargestellt und bestätigen die Aussage der Ereigniszeitanalyse.

Die On-treatment Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)</p> <p>Die Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) ist ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende). Nur durch das CEC bestätigte Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen wurden für diesen Endpunkt herangezogen.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Das HR und das zugehörige KI wurden mittels eines Andersen-Gill-Modells, einer Erweiterung des Cox-Proportional-Hazard-Modells, berechnet. Das Andersen-Gill-Modell wurde adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung). Um mögliche Korrelationen von mehreren Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen eines Patienten zu berücksichtigen, wurden robuste Schätzer der Standardfehler verwendet. Patienten, die keine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes.</p> <p>Zudem wurden Ereignisraten (die Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko) dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt. Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde die WLW-Methode zur Analyse der Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung angewandt. Sensitivitätsanalysen wurden in Anhang 4-G abgelegt.</p> <p>Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen</p> <p>Die Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen ist ein sekundärer Endpunkt der VICTORIA-Studie. Nur durch das CEC bestätigte Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen wurden für diesen Endpunkt herangezogen.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Zum Vergleich der Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen wurde das Inzidenzratenverhältnis inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt unter Verwendung eines Negativ-Binomial-Modells mit Behandlung und Stratifizierungsfaktor als Kovariablen zur Berechnung. Zudem wurden Ereignisraten (die</p>

Studie	Operationalisierung
	Gesamtzahl an Ereignissen [erste und wiederkehrende Ereignisse] pro 100 Patientenjahre unter Risiko) dargestellt sowie die gesamte Follow-Up-Zeit in Jahren.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkte Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) und Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen wurden in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Die Endpunkte wurden basierend auf der ITT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ITT-Population der Zielpopulation umfasste alle randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, wobei die Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet wurden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) sowie für den Endpunkt Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Follow-Up-Zeit (in Jahren)	Ereignis-rate % ^c	N ^b	n (%)	Follow-Up-Zeit (in Jahren)	Ereignis-rate % ^c	HR [95%-KI] ^{d,e}	p-Wert ^e
Gesamtzahl an Ereignissen	2.158	1.049 ^f	2.716,8	38,6	2.158	1.203 _f	2.680,5	44,9	0,86 [0,79; 0,95]	0,001
Patienten mit genau einem Ereignis	2.158	369 (17,1)			2.158	376 (17,4)				
Patienten mit genau zwei Ereignissen	2.158	135 (6,3)			2.158	156 (7,2)				
Patienten mit genau drei Ereignissen	2.158	48 (2,2)			2.158	67 (3,1)				
Patienten mit vier oder mehr Ereignissen	2.158	50 (2,3)			2.158	60 (2,8)				

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Anzahl an Ereignissen pro 100 Patienten-Follow-Up-Jahre.
d: Vericiguat vs. Placebo.
e: Berechnet mittels des Andersen-Gill-Modells adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung). Um mögliche Korrelationen von mehreren Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen eines Patienten zu berücksichtigen, wurden robuste Schätzer der Standardfehler verwendet.
f: Gesamtanzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (erste und wiederkehrende).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos der Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) um 14% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,001). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 1.049 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen, im Placebo-Arm waren es insgesamt 1.203 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen. Zu nur einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung kam es bei 17,1% der Patienten im Vericiguat-Arm und 17,4% der Patienten im Placebo-Arm, während 6,3% der Patienten im Vericiguat-Arm und 7,2% der Patienten im Placebo-Arm insgesamt zwei Ereignisse hatten. Weniger häufig waren mehr als zwei Ereignisse: Insgesamt drei Ereignisse lagen bei 2,2% (Vericiguat) bzw. 3,1% (Placebo) der Patienten vor; der Anteil an Patienten mit mindestens vier Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen betrug 2,3% im Vericiguat-Arm und 2,8% im Placebo-Arm.

Sowohl die On-treatment Sensitivitätsanalyse als auch die Sensitivitätsanalyse mittels der WLW-Methode bestätigen das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat (N ^b =2.158)			Placebo (N ^b =2.158)			Vericiguat vs. Placebo	
	n ^c	Gesamt Follow- Up-Zeit (Jahren) ^d	Ereignis- rate % ^e	n ^c	Gesamt Follow- Up-Zeit (Jahren) ^d	Ereignis- rate % ^e	IRR [95%-KI] ^f	p- Wert ^f
Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen	1.049	2.716,8	38,6	1.203	2.680,5	44,9	0,86 [0,75; 0,99]	0,031

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Anzahl an Ereignissen im Studienarm (erste und wiederkehrende).
d: Ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up bzw. bis zum Todeszeitpunkt während der Studie.
e: Anzahl an Ereignissen pro 100 Patienten-Follow-Up-Jahre.
f: Inzidenzratenverhältnis (IRR) für Vericiguat vs. Placebo mit zugehörigem 95%-KI. Der p-Wert wurde mittels eines Negativ-Binomial-Modells mit Behandlung und Stratifizierungsfaktor als Kovariablen berechnet und mit der Follow-Up-Dauer adjustiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung der Inzidenzrate der Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen um 14% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (IRR [95%-KI]: 0,86 [0,75; 0,99]; p=0,031). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 1.049 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen mit einer Ereignisrate von 38,6%, im Placebo-Arm waren es 1.203 Ereignisse mit einer Ereignisrate von 44,9%.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung</p> <p>Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung ist ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kardiovaskulär-bedingten Todes, der Myokardinfarkt-bedingten Hospitalisierung oder der Schlaganfall-bedingten Hospitalisierung. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung, keine Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung und keinen kardiovaskulär-bedingten Tod aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, im Falle eines nicht kardiovaskulär-bedingten Todes, oder zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up, falls die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren.</p> <p>Die Auswertung des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zudem wurden Ereignisraten (die Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko) dargestellt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt, diese wurde in Anhang 4-G abgelegt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Kardiovaskulär-bedingter Tod</p> <p>Die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse des Einzelendpunkts kardiovaskulär-bedingter Tod befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Die Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts wurde in diesem Abschnitt deskriptiv dargestellt (d. h. mit Angabe der Patienten mit Ereignis; für die deskriptive Darstellung der Einzelkomponenten wird dabei jeweils nur das zuerst auftretende Ereignis des kombinierten Endpunkts betrachtet).</p> <p>Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung</p> <p>Die Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung ist kein präspezifizierter Einzelendpunkt der VICTORIA-Studie. Da der Endpunkt allerdings Teil eines präspezifizierten kombinierten Endpunkts ist, wurde auch der Einzelendpunkt in diesem Abschnitt dargestellt. Die Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Myokardinfarkt-bedingten Hospitalisierung. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen.</p> <p>Als Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung wurden durch das CEC Hospitalisierungen eingestuft, die außerplanmäßig stattfanden und mindestens über einen Zeitraum von 24 Stunden andauern mussten. Zudem musste klinisch eine entsprechende für einen Myokardinfarkt typische Symptomatik vorliegen und/oder entsprechende Veränderungen mussten im Elektrokardiogramm beobachtet werden. Zusätzlich mussten immer Laborwerte vorliegen, die auf eine akute Schädigung des Herzmuskels hinweisen.</p> <p>Patienten, die keine Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung erfolgte analog zur Auswertung des kombinierten Endpunkts.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt, diese wurde in Anhang 4-G abgelegt.</p> <p>Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung</p> <p>Die Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung ist kein präspezifizierter Einzelendpunkt der VICTORIA-Studie. Da der Endpunkt allerdings Teil eines präspezifizierten kombinierten Endpunkts ist, wurde auch der Einzelendpunkt in diesem Abschnitt dargestellt. Die Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Schlaganfall-bedingten Hospitalisierung. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen.</p> <p>Als Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung wurden durch das CEC Hospitalisierungen eingestuft, die außerplanmäßig stattfanden und mindestens über einen Zeitraum von 24 Stunden andauern mussten. Als Schlaganfall wurden durch das CEC dabei akute fokale oder globale neurologische Dysfunktionen durch Schädigung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Netzhautgefäße als Folge einer Blutung oder eines Infarkts bewertet.</p> <p>Patienten, die keine Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt zensiert oder zum Zeitpunkt des Todes.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung erfolgte analog zur Auswertung des kombinierten Endpunkts.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt, diese wurde in Anhang 4-G abgelegt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Die Endpunkte kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung wurden in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben; somit auch der kombinierte Endpunkt. Die Endpunkte wurden basierend auf der ITT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ITT-Population der Zielpopulation umfasste alle randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, wobei die Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet wurden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird sowohl für die einzelnen Endpunkt-Komponenten als auch für den zusammengesetzten Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung oder Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	2.158	413 (19,1)	15,5	NR [- ; -]	2.158	430 (19,9)	16,4	NR [- ; -]	0,95 [0,83; 1,08]	0,414
Kardiovaskulär-bedingter Tod	2.158	344 (15,9)			2.158	362 (16,8)				
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	2.158	38 (1,8)			2.158	37 (1,7)				
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	2.158	31 (1,4)			2.158	31 (1,4)				

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

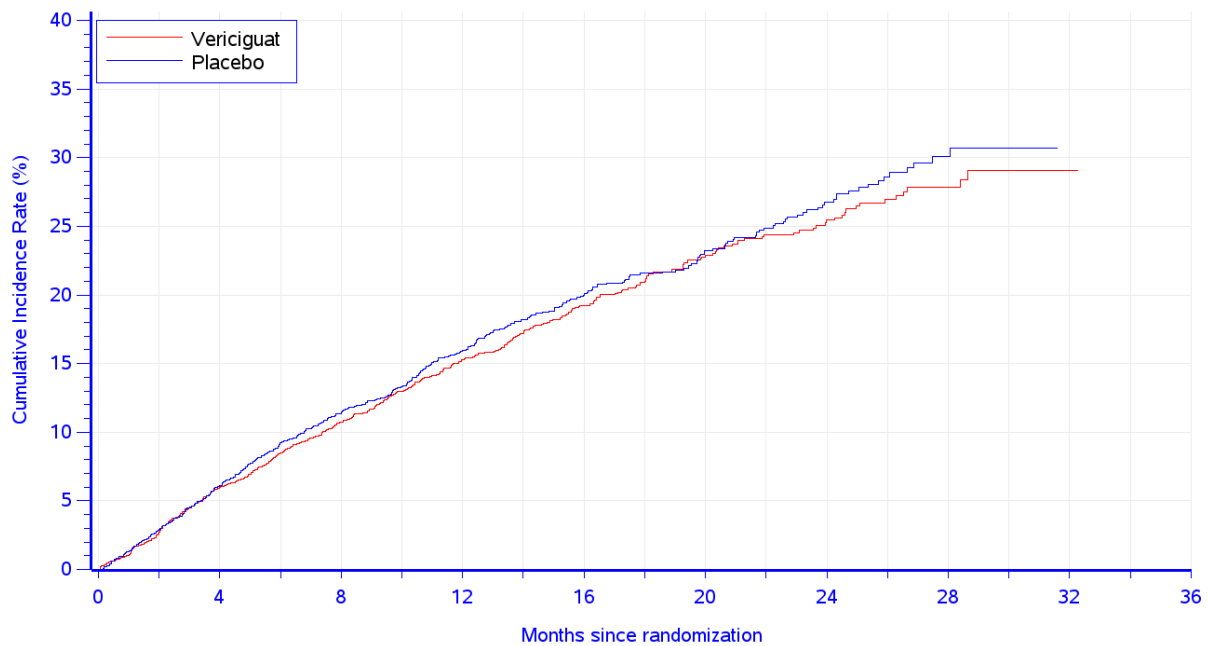
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

d: Kaplan-Meier-Methode.

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Number at Risk

Vericiguat	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Vericiguat	2158	2003	1644	1211	881	637	394	154	1	0
Placebo	2158	2004	1627	1184	856	621	378	125	0	0

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Myokardinfarkt-bedingten Hospitalisierung, einer Schlaganfall-bedingten Hospitalisierung oder des kardiovaskulär-bedingten Todes um 5% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,08]; $p=0,414$). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm traten bei insgesamt 413 Patienten (19,1%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 430 Patienten (19,9%). In beiden Behandlungsarmen wurde die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses nicht erreicht.

Die Ergebnisse des Einzelendpunkts kardiovaskulär-bedingter Tod befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2, die Ergebnisse der Einzelendpunkte Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung werden im Folgenden dargestellt.

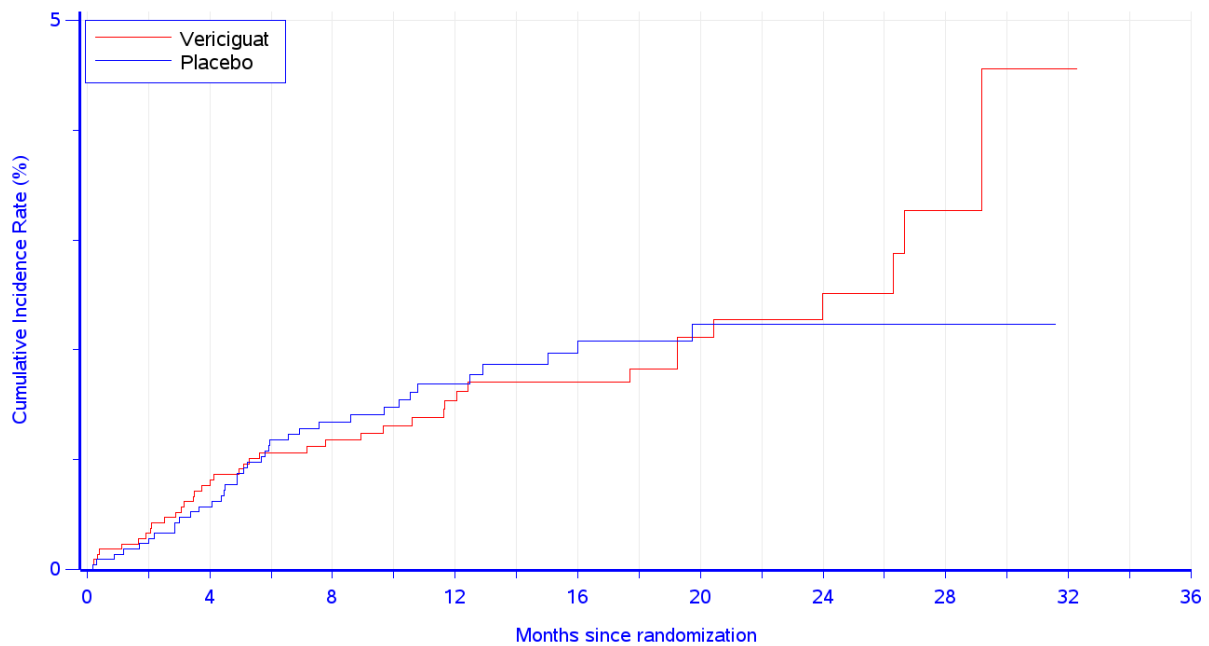
Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 10 dargestellt und bestätigen die Aussage der Ereigniszeitanalyse.

Die On-treatment Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	2.158	39 (1,8)	1,5	NR [- ; -]	2.158	37 (1,7)	1,4	NR [- ; -]	1,04 [0,66; 1,63]	0,863

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.
d: Kaplan-Meier-Methode.
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Number at Risk

Vericiguat

2158	2010	1654	1220	887	645	401	155	1	0
------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	---	---

Placebo

2158	2010	1638	1197	869	633	382	126	0	0
------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	---	---

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Für den Endpunkt Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Vericiguat und Placebo (HR [95%-KI]: 1,04 [0,66; 1,63]; $p=0,863$). Insgesamt traten nur bei wenigen Patienten Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierungen auf. Im Vericiguat-Arm traten bei insgesamt 39 Patienten (1,8%) solcher Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 37 Patienten (1,7%). In beiden Armen wurde die mediane Zeit bis zur Myokardinfarkt-bedingten Hospitalisierung nicht erreicht.

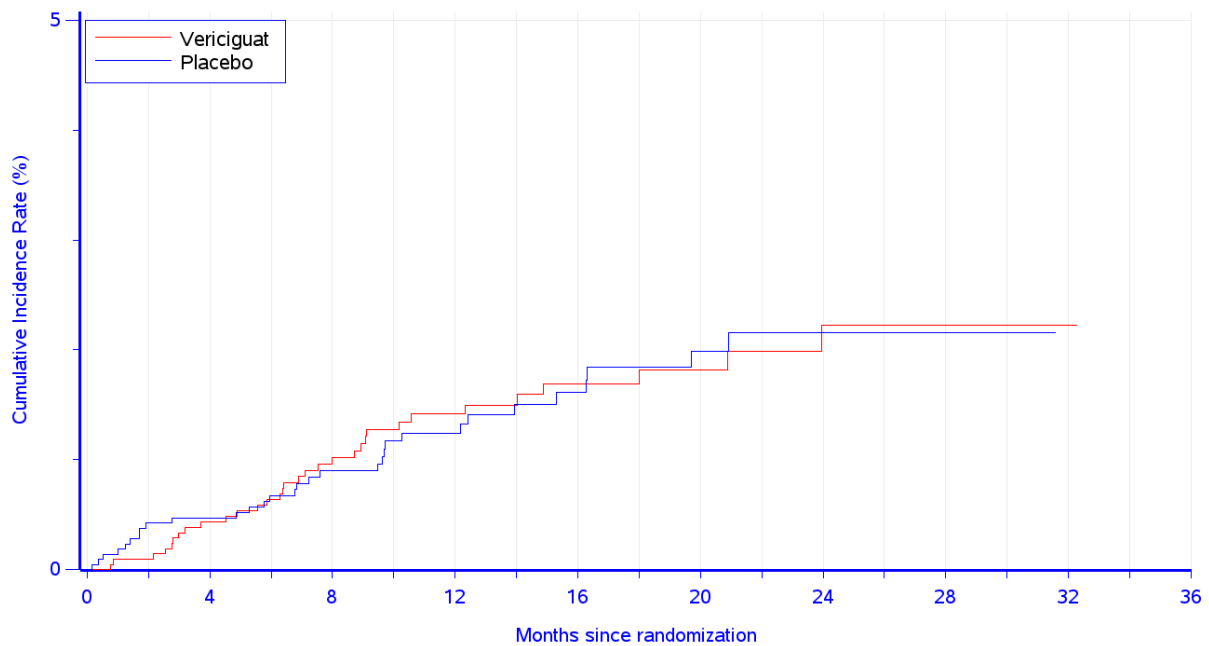
Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 11 dargestellt und bestätigen die Aussage der Ereigniszeitanalyse.

Die On-treatment Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	2.158	32 (1,5)	1,2	NR [- ; -]	2.158	31 (1,4)	1,2	NR [- ; -]	1,02 [0,62; 1,68]	0,930

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.
d: Kaplan-Meier-Methode.
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.



Number at Risk

Vericiguat

2158	2015	1658	1223	893	650	401	159	1	0
------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	---	---

Placebo

2158	2014	1646	1203	872	633	384	127	0	0
------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	---	---

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Für den Endpunkt Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Vericiguat und Placebo (HR [95%-KI]: 1,02 [0,62; 1,68]; $p=0,930$). Insgesamt traten nur bei wenigen Patienten Schlaganfall-bedingte Hospitalisierungen auf. Im Vericiguat-Arm trat bei insgesamt 32 Patienten (1,5%) ein solches Ereignis auf, im Placebo-Arm waren es 31 Patienten (1,4%). In beiden Armen wurde die mediane Zeit bis zur Schlaganfall-bedingten Hospitalisierung nicht erreicht.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 12 dargestellt und bestätigen die Aussage der Ereigniszeitanalyse.

Die On-treatment Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direktvergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung</p> <p>Die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung ist ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie und war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung. Nur durch das CEC bestätigte Ereignisse wurden für diesen Endpunkt herangezogen. Der Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung umfasst solche Hospitalisierungsereignisse, die über die Endpunkte Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung erfasst wurden, sowie außerdem dringende Hospitalisierungen aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen wie z. B. Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen oder Lungenembolien.</p> <p>Patienten, die keine kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung aufwiesen, wurden zum letzten möglichen verfügbaren Zeitpunkt oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung erfolgte anhand der ITT-Population der Zielpopulation. Die ITT-Population der Zielpopulation bestand aus allen randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, die Auswertung erfolgte gemäß geplanter Behandlung. Das HR und zugehörige KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der Breslow-Methode berechnet. Zum Vergleich der kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Die mediane Ereigniszeit inkl. KI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zudem wurden Ereignisraten (die Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko) dargestellt.</p> <p>Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine On-treatment Analyse durchgeführt, diese wurde in Anhang 4-G abgelegt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung wurde in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde basierend auf der ITT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ITT-Population der Zielpopulation umfasste alle randomisierten Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening, wobei die Patienten gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet wurden. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

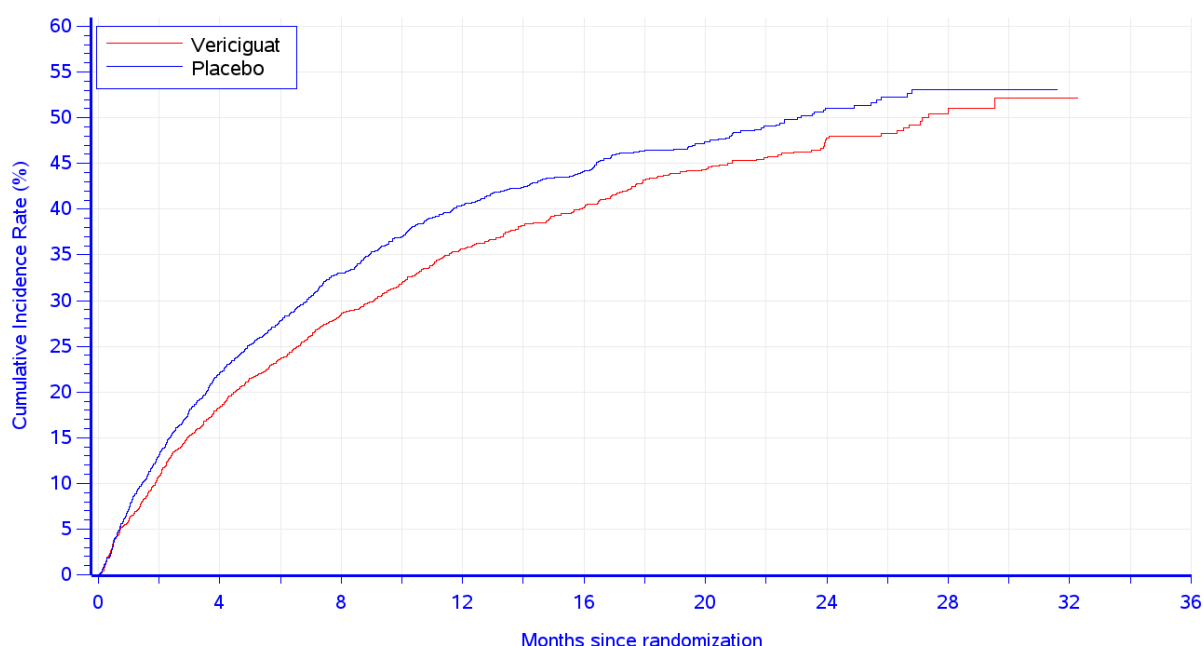
Tabelle 4-54: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	2.158	823 (38,1)	39,5	27,1 [23,9; -]	2.158	899 (41,7)	46,2	23,2 [20,1; -]	0,87 [0,79; 0,96]	0,005

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko. d: Kaplan-Meier-Methode. e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung). f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.										



Number at Risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Vericiguat	2158	1692	1263	870	619	427	243	87	1	0
Placebo	2158	1615	1173	788	556	383	217	71	0	0

Based on data up to the primary completion date (18JUN2019).

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung um 13% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p=0,005). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 823 Patienten mit einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung (38,1%), im Placebo-Arm waren es 899 Patienten (41,7%). Die mediane Zeit

bis zur kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung im Vericiguat-Arm betrug 27,1 Monate (95%-KI: [23,9; -]), im Placebo-Arm erreichte die mediane Zeit einen Wert von 23,2 Monaten (95%-KI: [20,1; -]).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 13 dargestellt und bestätigen die Aussage der Ereigniszeitanalyse.

Die On-treatment Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9 Morbidität – EQ-5D VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>EQ-5D VAS</p> <p>Der European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D), ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie, ist ein generisches Erhebungsinstrument zum selbstberichteten Gesundheitszustand eines Patienten. Der EQ-5D setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Zunächst wird der Gesundheitszustand des Patienten in fünf verschiedenen Domänen abgefragt, danach erfolgt die Selbstbeurteilung via einer 20 cm langen vertikalen visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Die Skala reicht hierbei von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand).</p> <p>Der EQ-5D wurde zu Randomisierung, Tag 28, Woche 16 (Monat 4), Woche 32 (Monat 8), Woche 48 (Monat 12) und dann jährlich bis zur finalen Visite erhoben. Der EQ-5D wurde zudem zum Zeitpunkt des dauerhaften Therapieabbruchs und 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation in der Safety-Follow-Up-Visite erhoben.</p> <p>Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte anhand aller Patienten der ASaT-Population der Zielpopulation, deren EQ-5D VAS zu Baseline erhoben wurde und die mindestens einen post-Baseline-Wert aufwiesen. Die ASaT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten wurden in der Behandlungsgruppe ausgewertet, die der tatsächlich erhaltenen Behandlung entspricht. Patienten, die während der Studie irrtümlich sowohl Placebo als auch Vericiguat erhielten, wurden der ursprünglich geplanten Behandlungsgruppe zugeordnet. Die Analyse erfolgte zu Woche 32, da dies der Analysezeitpunkt für die stetige Auswertung der EQ-5D VAS im CSR war und zu diesem Zeitpunkt die Rücklaufquote noch über 80% lag. Patienten mit fehlenden Werten aus jeglichen Gründen zu Woche 32 wurden mittels LOCF imputiert. Dazu wurde der letzte verfügbare post-Baseline-Wert fortgeschrieben.</p> <p>Als primäre Analyseverfahren wurden Responder-Analysen durchgeführt. Betrachtet wurden dabei sowohl klinisch bedeutsame Verbesserungen als auch klinisch bedeutsame Verschlechterungen. Eine klinisch bedeutsame Veränderung bis zur Woche 32 der EQ-5D VAS wurde operationalisiert als eine Verbesserung oder Verschlechterung des Baseline-Scores bis zur Woche 32 um mindestens 7 oder 10 Punkte. Ergänzend wurden Analysen mit der Responseschwelle 15 Punkte durchgeführt.</p> <p>Zum Vergleich wurden für Verbesserung und Verschlechterung für alle Responseschwellen das RR, OR und die RD sowie die zugehörigen KI berechnet. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Beim RR wurde hierbei die Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert für die Stratifizierungsvariablen verwendet, beim OR ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell und bei der RD die stratifizierte Miettin-Nurminen-Methode.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse für die EQ-5D VAS wurden die Responder-Analysen ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 durchgeführt, sowie stetige Analysen mittels cLDA-Modell durchgeführt. Sensitivitätsanalysen wurden in Anhang 4-G abgelegt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen der VICTORIA-Studie waren für den EQ-5D Fragebogen bis zu Woche 32 hoch (>80%, siehe Tabelle 4-57). Ab Woche 48 sanken die Rücklaufquoten auf unter 70% in beiden Behandlungsarmen. Daher wurde für die Responder-Analyse der Zeitpunkt zu Woche 32 herangezogen. Auch für die stetige Auswertung der EQ-5D VAS im CSR wurde dieser Zeitpunkt verwendet. Insgesamt gehen in die LOCF-Analyse im Vericiguat-Arm 1.753 Patienten (Patienten mit vorhandenem Wert oder Patienten mit imputiertem Wert; dies entspricht 86,1% der ASaT-Zielpopulation mit Baseline-Wert) ein, im Placebo-Arm sind es 1.739 Patienten (Patienten mit vorhandenem Wert oder Patienten mit imputiertem Wert; dies entspricht 86,1% der ASaT-Zielpopulation mit Baseline-Wert) (siehe Tabelle 4-58). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS wird daher als niedrig bewertet.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten und Compliance für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
		n	(%) ^c	n	(%) ^c
Baseline	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	2.150	(99,91)	2.150	(99,95)
	Ausgefüllt	2.035	(94,56)	2.020	(93,91)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	2.035	(94,65)	2.020	(93,95)
	Nicht ausgefüllt	115	(5,34)	130	(6,04)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	1	(0,05)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	9	(0,42)	9	(0,42)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	6	(0,28)	4	(0,19)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	1	(0,05)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	2	(0,09)	2	(0,09)
	Andere	27	(1,25)	41	(1,91)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	71	(3,30)	72	(3,35)
	Design-bedingtes Fehlen^f	2	(0,09)	1	(0,05)

VICTORIA ^a		Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
Kategorie		n	(%) ^c	n	(%) ^c
Tag 28	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	2	(0,09)	1	(0,05)
	Patient ist verstorben	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	2.116	(98,33)	2.111	(98,14)
	Ausgefüllt	1.911	(88,80)	1.900	(88,33)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1.911	(90,31)	1.900	(90,00)
	Nicht ausgefüllt	205	(9,53)	211	(9,81)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	1	(0,05)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	26	(1,21)	31	(1,44)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	1	(0,05)	3	(0,14)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	15	(0,70)	7	(0,33)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	1	(0,05)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	14	(0,65)	2	(0,09)
	Andere	32	(1,49)	37	(1,72)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	115	(5,34)	131	(6,09)
	Design-bedingtes Fehlen^f	36	(1,67)	40	(1,86)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	2	(0,09)	2	(0,09)
Patient ist verstorben	34	(1,58)	38	(1,77)	
Woche 16	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	2.032	(94,42)	2.036	(94,65)
	Ausgefüllt	1.787	(83,04)	1.814	(84,33)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1.787	(87,94)	1.814	(89,10)
	Nicht ausgefüllt	245	(11,38)	222	(10,32)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	4	(0,19)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	23	(1,07)	12	(0,56)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	3	(0,14)	2	(0,09)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	12	(0,56)	8	(0,37)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	1	(0,05)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)

VICTORIA ^a		Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
Kategorie		n	(%) ^c	n	(%) ^c
Woche 32	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	10	(0,46)	8	(0,37)
	Andere	45	(2,09)	48	(2,23)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	152	(7,06)	139	(6,46)
	Design-bedingtes Fehlen^f	120	(5,58)	115	(5,35)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	3	(0,14)	2	(0,09)
	Patient ist verstorben	117	(5,44)	113	(5,25)
	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	1.790	(83,18)	1.772	(82,38)
	Ausgefüllt	1.500	(69,70)	1.481	(68,85)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1.500	(83,80)	1.481	(83,58)
	Nicht ausgefüllt	290	(13,48)	291	(13,53)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	3	(0,14)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	16	(0,74)	16	(0,74)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	2	(0,09)	7	(0,33)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	13	(0,60)	16	(0,74)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	1	(0,05)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	16	(0,74)	9	(0,42)
	Andere	36	(1,67)	46	(2,14)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	207	(9,62)	193	(8,97)
	Design-bedingtes Fehlen^f	182	(8,46)	200	(9,30)
Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	0	(0,00)	1	(0,05)	
Patient ist verstorben	182	(8,46)	199	(9,25)	
Woche 48	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	1.657	(77,00)	1.634	(75,96)
	Ausgefüllt	1.087	(50,51)	1.077	(50,07)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1.087	(65,60)	1.077	(65,91)
	Nicht ausgefüllt	570	(26,49)	557	(25,89)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	1	(0,05)	4	(0,19)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	12	(0,56)	13	(0,60)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	6	(0,28)	4	(0,19)

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
		n	(%) ^c	n	(%) ^c
Woche 96	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	16	(0,74)	11	(0,51)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	2	(0,09)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	1	(0,05)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	14	(0,65)	20	(0,93)
	Andere	57	(2,65)	52	(2,42)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	463	(21,51)	451	(20,97)
	Design-bedingtes Fehlen^f	224	(10,41)	241	(11,20)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient ist verstorben	224	(10,41)	241	(11,20)
	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	1.451	(67,43)	1.440	(66,95)
	Ausgefüllt	351	(16,31)	348	(16,18)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	351	(24,19)	348	(24,17)
	Nicht ausgefüllt	1.100	(51,12)	1.092	(50,77)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	2	(0,09)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	20	(0,93)	20	(0,93)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	2	(0,09)	0	(0,00)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	4	(0,19)	1	(0,05)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	4	(0,19)	3	(0,14)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	8	(0,37)	8	(0,37)
	Andere	25	(1,16)	27	(1,26)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	1.037	(48,19)	1.031	(47,93)
	Design-bedingtes Fehlen^f	293	(13,62)	312	(14,50)
Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	0	(0,00)	0	(0,00)	
Patient ist verstorben	293	(13,62)	312	(14,50)	
Woche 144	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	1.611	(74,86)	1.629	(75,73)
	Ausgefüllt	1	(0,05)	3	(0,14)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1	(0,06)	3	(0,18)
Nicht ausgefüllt	1.610	(74,81)	1.626	(75,59)	

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
		n	(%) ^c	n	(%) ^c
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	0	(0,00)	1	(0,05)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	0	(0,00)	0	(0,00)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	1	(0,05)	0	(0,00)
	Andere	0	(0,00)	0	(0,00)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	1.609	(74,77)	1.625	(75,55)
	Design-bedingtes Fehlen^f	307	(14,27)	319	(14,83)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient ist verstorben	307	(14,27)	319	(14,83)

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

c: Berechnet als n/N in allen Kategorien außer bei der Rücklaufquote.

d: Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen, schließen alle Patienten ein, die keine Design-bedingten fehlenden Werte aufweisen.

e: Compliance ist der Anteil an Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, unter allen Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen zu diesem Zeitpunkt ausfüllen.

f: Gründe für Design-bedingt fehlende Daten sind: Tod und keine Übersetzung in der Sprache des Teilnehmers verfügbar.

Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Analysezeitpunkt ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der LOCF-Imputationsmethode für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
		n	(%)	n	(%)
EQ-5D VAS	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.035	94,6	2.020	93,9
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.441	70,8	1.409	69,8
	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	312	15,3	330	16,3
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	150	48,1	122	37,0
	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	162	51,9	208	63,0

a: Datenschnitt: 18.06.2019

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
		n	(%)	n	(%)
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.					
c: Die Prozentsätze werden basierend auf der Anzahl der Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berechnet.					
d: Die Prozentsätze werden basierend auf der Anzahl der Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 berechnet.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

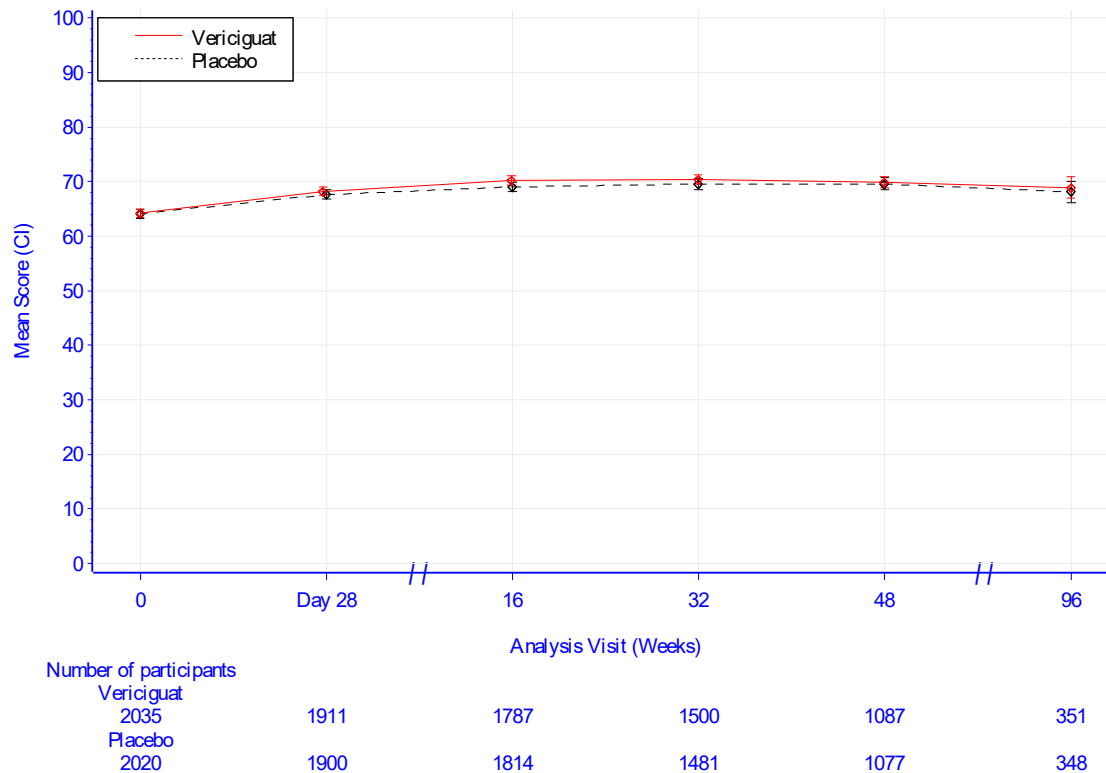
VICTORIA ^a EQ-5D VAS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p- Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 7 Punkte	1.753	777 (44,3)	1.739	743 (42,7)	1,04 [0,96; 1,12]	0,331	1,07 [0,93; 1,22]	1,63 [-1,66; 4,91]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 10 Punkte	1.753	700 (39,9)	1.739	681 (39,2)	1,02 [0,94; 1,11]	0,638	1,03 [0,90; 1,18]	0,78 [-2,47; 4,02]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.753	483 (27,6)	1.739	460 (26,5)	1,04 [0,93; 1,16]	0,457	1,06 [0,91; 1,23]	1,12 [-1,83; 4,06]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 7 Punkte	1.753	422 (24,1)	1.739	456 (26,2)	0,92 [0,82; 1,03]	0,133	0,89 [0,76; 1,04]	-2,20 [-5,08; 0,67]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 10 Punkte	1.753	368 (21,0)	1.739	404 (23,2)	0,90 [0,80; 1,02]	0,101	0,87 [0,75; 1,03]	-2,30 [-5,05; 0,45]

VICTORIA ^a EQ-5D VAS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p- Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.753	216 (12,3)	1.739	259 (14,9)	0,82 [0,70; 0,98]	0,024	0,80 [0,66; 0,97]	-2,61 [-4,89; -0,34]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.
c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.
e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes der EQ-5D VAS um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die ergänzende Analyse der Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,98]; p=0,024). Für alle anderen Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung der EQ-5D VAS zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 14: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direktvergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – KCCQ

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von KCCQ

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p data-bbox="387 331 470 365">KCCQ</p> <p data-bbox="387 376 1420 495">Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), ein explorativer Endpunkt der VICTORIA-Studie, ist ein 23-teiliger Fragebogen zur Selbstbeurteilung des Patienten, inwiefern sich seine Herzinsuffizienz oder deren Behandlung auf verschiedene Domänen auswirkt. Für jede dieser Domänen wurde ein zugehöriger Score ermittelt. Diese Domänen und Scores umfassen:</p> <ul data-bbox="443 506 1150 779" style="list-style-type: none"> • Symptommhäufigkeit (Symptoms Frequency Score, SFS) • Symptomschwere (Symptom Burden Score, SBS) • Symptomstabilität (Symptom Stability Score, SSS) • Körperliche Einschränkung (Physical Limitation Score, PLS) • Soziale Einschränkung (Social Limitation Score, SLS) • Selbstwirksamkeit (Self-Efficacy Score, SES) • Lebensqualität (Quality of Life Score, QLS) <p data-bbox="387 790 1043 824">Zusätzlich wurden drei zusammenfassende Scores berechnet:</p> <ul data-bbox="443 835 1420 1032" style="list-style-type: none"> • Total Symptom Score (TSS) bestehend aus dem Mittelwert der Symptommhäufigkeit und Symptomschwere • Clinical Summary Score (CSS) bestehend aus dem Mittelwert der TSS und der körperlichen Einschränkung • Overall Summary Score (OSS) bestehend aus dem Mittelwert des TSS, der körperlichen Einschränkung, der sozialen Einschränkung und der Lebensqualität <p data-bbox="387 1077 1420 1137">Die Domänen und Scores nehmen Werte im Bereich von 0 und 100 an, wobei 0 den schlechtestmöglichen und 100 den bestmöglichen Score bezeichnet.</p> <p data-bbox="387 1149 1420 1267">Der KCCQ wurde zu Randomisierung, Tag 28, Woche 16 (Monat 4), Woche 32 (Monat 8), Woche 48 (Monat 12) und dann jährlich bis zur finalen Visite erhoben. Der KCCQ wurde zudem zum Zeitpunkt des dauerhaften Therapieabbruchs und 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation in der Safety-Follow-Up-Visite erhoben.</p> <p data-bbox="387 1279 1420 1641">Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte anhand aller Patienten der ASaT-Population der Zielpopulation, deren entsprechender Wert zu Baseline erhoben wurde und die mindestens einen post-Baseline-Wert aufwiesen. Die ASaT-Population bestand aus allen randomisierten Patienten der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Patienten wurden in der Behandlungsgruppe ausgewertet, die der tatsächlich erhaltenen Behandlung entspricht. Patienten, die während der Studie irrtümlich sowohl Placebo als auch Vericiguat erhielten, wurden der ursprünglich geplanten Behandlungsgruppe zugeordnet. Die Analyse erfolgte zu Woche 32, da dies der Analysezeitpunkt für die stetige Auswertung des KCCQ im CSR war und da zu diesem Zeitpunkt die Rücklaufquote noch über 80% lag. Patienten mit fehlenden Werten aus jeglichen Gründen zu Woche 32 wurden mittels LOCF imputiert. Dazu wurde der letzte verfügbare post-Baseline-Wert fortgeschrieben.</p> <p data-bbox="387 1653 1420 1805">Als primäre Analyse wurden Responder-Analysen durchgeführt. Betrachtet wurden dabei sowohl klinisch bedeutsame Verbesserungen als auch klinisch bedeutsame Verschlechterungen. Eine klinisch bedeutsame Veränderung eines KCCQ – Scores wurde operationalisiert als eine Verbesserung oder Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte. Ergänzend wurden Analysen mit der Responseschwelle 15 Punkte durchgeführt.</p> <p data-bbox="387 1816 1420 1984">Zum Vergleich wurden für Verbesserung und Verschlechterung für alle zehn Scores und beide Responseschwellen RR, OR und RD sowie die zugehörigen KI berechnet. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Beim RR wurde hierbei die Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert für die Stratifizierungsvariablen verwendet, beim OR ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell und bei der RD die stratifizierte Miettnen-Nurminen-Methode.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Primär werden die zusammenfassenden Scores KCCQ – TSS, KCCQ – CSS und KCCQ – OSS zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen, die einzelnen Domänen werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse für den KCCQ wurden die Responder-Analysen ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 durchgeführt, sowie stetige Analysen mittels cLDA-Modell durchgeführt. Sensitivitätsanalysen wurden in Anhang 4-G abgelegt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für KCCQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt KCCQ wurde in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen der VICTORIA-Studie waren für den KCCQ-Fragebogen bis zu Woche 32 hoch (>80%, siehe Tabelle 4-62). Ab Woche 48 sanken die Rücklaufquoten auf unter 70% in beiden Behandlungsarmen. Daher wurde für die Responder-Analyse der Zeitpunkt zu Woche 32 herangezogen. Auch für die stetige Auswertung der EQ-5D VAS im CSR wurde dieser Zeitpunkt verwendet. Insgesamt gehen in die LOCF-Analyse des KCCQ – TSS 1.760 Patienten (86,3% der ASaT-Zielpopulation mit Baseline-Wert) ein, im Placebo-Arm sind es 1.751 Patienten (86,2% der ASaT-Zielpopulation mit Baseline-Wert). In die Analyse des KCCQ – CSS gehen 1.726 Patienten (Patienten mit vorhandenem Wert oder Patienten mit imputiertem Wert; dies entspricht 86,0% der ASaT-Zielpopulation mit Baseline-Wert) ein, im Placebo-Arm sind es 1.718 Patienten (Patienten mit vorhandenem Wert oder Patienten mit imputiertem Wert; dies entspricht 85,7% der ASaT-Zielpopulation mit Baseline-Wert). In die Analyse des KCCQ – OSS gehen im Vericiguat-Arm 1.655 Patienten (Patienten mit

vorhandenem Wert oder Patienten mit imputiertem Wert; dies entspricht 85,7% der ASaT-Zielpopulation mit Baseline-Wert) ein, im Placebo-Arm sind es 1.628 Patienten (Patienten mit vorhandenem Wert oder Patienten mit imputiertem Wert; dies entspricht 84,8% der ASaT-Zielpopulation mit Baseline-Wert) (siehe Tabelle 4-63). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt KCCQ wird daher als niedrig bewertet.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten und Compliance für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2152		Placebo N ^b =2151	
		n	(%) ^c	n	(%) ^c
Baseline	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	2.150	(99,91)	2.150	(99,95)
	Ausgefüllt	2.040	(94,80)	2.032	(94,47)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	2.040	(94,88)	2.032	(94,51)
	Nicht ausgefüllt	110	(5,11)	118	(5,49)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	7	(0,33)	6	(0,28)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	6	(0,28)	4	(0,19)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	1	(0,05)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	1	(0,05)	1	(0,05)
	Andere	22	(1,02)	34	(1,58)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	74	(3,44)	72	(3,35)
	Design-bedingtes Fehlen^f	2	(0,09)	1	(0,05)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	2	(0,09)	1	(0,05)
	Patient ist verstorben	0	(0,00)	0	(0,00)
Tag 28	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	2.116	(98,33)	2.111	(98,14)
	Ausgefüllt	1.922	(89,31)	1.909	(88,75)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1.922	(90,83)	1.909	(90,43)
Nicht ausgefüllt	194	(9,01)	202	(9,39)	

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2152		Placebo N ^b =2151	
		n	(%) ^c	n	(%) ^c
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	1	(0,05)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	26	(1,21)	28	(1,30)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	1	(0,05)	3	(0,14)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	15	(0,70)	7	(0,33)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	12	(0,56)	2	(0,09)
	Andere	27	(1,25)	32	(1,49)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	112	(5,20)	130	(6,04)
	Design-bedingtes Fehlen^f	36	(1,67)	40	(1,86)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	2	(0,09)	2	(0,09)
	Patient ist verstorben	34	(1,58)	38	(1,77)
Woche 16	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	2.032	(94,42)	2.036	(94,65)
	Ausgefüllt	1.802	(83,74)	1.822	(84,70)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1.802	(88,68)	1.822	(89,49)
	Nicht ausgefüllt	230	(10,69)	214	(9,95)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	4	(0,19)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	14	(0,65)	10	(0,46)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	3	(0,14)	2	(0,09)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	12	(0,56)	8	(0,37)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	1	(0,05)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	9	(0,42)	9	(0,42)
	Andere	39	(1,81)	42	(1,95)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	153	(7,11)	138	(6,42)
	Design-bedingtes Fehlen^f	120	(5,58)	115	(5,35)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	3	(0,14)	2	(0,09)
	Patient ist verstorben	117	(5,44)	113	(5,25)
Woche 32	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den	1.790	(83,18)	1.772	(82,38)

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2152		Placebo N ^b =2151	
		n	(%) ^c	n	(%) ^c
	Fragebogen ausfüllen^d				
	Ausgefüllt	1.506	(69,98)	1.490	(69,27)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1.506	(84,13)	1.490	(84,09)
	Nicht ausgefüllt	284	(13,20)	282	(13,11)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	3	(0,14)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	12	(0,56)	15	(0,70)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	2	(0,09)	7	(0,33)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	13	(0,60)	16	(0,74)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	1	(0,05)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	15	(0,70)	8	(0,37)
	Andere	35	(1,63)	38	(1,77)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	207	(9,62)	194	(9,02)
	Design-bedingtes Fehlen^f	182	(8,46)	200	(9,30)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	0	(0,00)	1	(0,05)
	Patient ist verstorben	182	(8,46)	199	(9,25)
Woche 48	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	1.657	(77,00)	1.634	(75,96)
	Ausgefüllt	1.093	(50,79)	1.086	(50,49)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1.093	(65,96)	1.086	(66,46)
	Nicht ausgefüllt	564	(26,21)	548	(25,48)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	1	(0,05)	4	(0,19)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	10	(0,46)	8	(0,37)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	6	(0,28)	4	(0,19)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	16	(0,74)	11	(0,51)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	2	(0,09)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	1	(0,05)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	14	(0,65)	19	(0,88)
	Andere	53	(2,46)	49	(2,28)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	463	(21,51)	451	(20,97)
	Design-bedingtes Fehlen^f	224	(10,41)	241	(11,20)

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2152		Placebo N ^b =2151	
		n	(%) ^c	n	(%) ^c
Woche 96	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient ist verstorben	224	(10,41)	241	(11,20)
	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	1.450	(67,38)	1.440	(66,95)
	Ausgefüllt	353	(16,40)	350	(16,27)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	353	(24,34)	350	(24,31)
	Nicht ausgefüllt	1.097	(50,98)	1.090	(50,67)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	2	(0,09)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	20	(0,93)	18	(0,84)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	2	(0,09)	0	(0,00)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	4	(0,19)	1	(0,05)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	4	(0,19)	3	(0,14)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	8	(0,37)	8	(0,37)
	Andere	23	(1,07)	25	(1,16)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	1.036	(48,14)	1.033	(48,02)
	Design-bedingtes Fehlen^f	293	(13,62)	312	(14,50)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	0	(0,00)	0	(0,00)
Patient ist verstorben	293	(13,62)	312	(14,50)	
Woche 144	Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen^d	1.611	(74,86)	1.629	(75,73)
	Ausgefüllt	1	(0,05)	3	(0,14)
	Compliance (bezogen auf die Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen) ^e	1	(0,06)	3	(0,18)
	Nicht ausgefüllt	1610	(74,81)	1626	(75,59)
	Nicht ausgefüllt aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung in der Studie	0	(0,00)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund eines Fehlers des Zentrumspersonals	0	(0,00)	1	(0,05)
	Patient ist im Krankenhaus oder Hospiz	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient war körperlich nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen	0	(0,00)	0	(0,00)
	Lost to Follow-Up/Patient nicht erreichbar	0	(0,00)	0	(0,00)
	Nicht ausgefüllt aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung	0	(0,00)	0	(0,00)

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2152		Placebo N ^b =2151	
		n	(%) ^c	n	(%) ^c
	Patient lehnte aus anderen Gründen ab	1	(0,05)	0	(0,00)
	Andere	0	(0,00)	0	(0,00)
	Mit Visite aber ohne Erhebung	1.609	(74,77)	1.625	(75,55)
	Design-bedingtes Fehlen^f	307	(14,27)	319	(14,83)
	Keine Übersetzung in die Sprache des Patienten verfügbar	0	(0,00)	0	(0,00)
	Patient ist verstorben	307	(14,27)	319	(14,83)

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

c: Berechnet als n/N in allen Kategorien außer bei der Rücklaufquote.

d: Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen ausfüllen, schließen alle Patienten ein, die keine Design-bedingt fehlenden Werte aufweisen.

e: Compliance ist der Anteil an Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, unter allen Patienten, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen zu diesem Zeitpunkt ausfüllen.

f: Gründe für Design-bedingt fehlende Daten sind: Tod und keine Übersetzung in der Sprache des Teilnehmers verfügbar.

Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Analysezeitpunkt ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der LOCF-Imputationsmethode für den KCCQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
		n	(%)	n	(%)
KCCQ – TSS	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.039	94,7	2.032	94,5
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.452	71,2	1424	70,1
	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	308	15,1	327	16,1
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	149	48,4	125	38,2
	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	159	51,6	202	61,8
KCCQ – CSS	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.008	93,3	2.005	93,2
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.410	70,2	1.384	69,0
	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	316	15,7	334	16,7
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	151	47,8	125	37,4
KCCQ – OSS	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	165	52,2	209	62,6
	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	1.932	89,8	1.920	89,3
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.312	67,9	1.263	65,8

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151		
		n	(%)	n	(%)	
KCCQ – PLS	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	343	17,8	365	19,0	
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	150	43,7	129	35,3	
	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	193	56,3	236	64,7	
	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.008	93,3	2.005	93,2	
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.410	70,2	1.384	69,0	
	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	316	15,7	334	16,7	
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	151	47,8	125	37,4	
	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	165	52,2	209	62,6	
	KCCQ – QLS	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.039	94,7	2.032	94,5
		Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.452	71,2	1.424	70,1
Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c		308	15,1	327	16,1	
Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d		149	48,4	125	38,2	
Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d		159	51,6	202	61,8	
KCCQ – SBS	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.039	94,7	2.032	94,5	
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.452	71,2	1.424	70,1	
	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	308	15,1	327	16,1	
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	149	48,4	125	38,2	
	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	159	51,6	202	61,8	
KCCQ – SES	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.039	94,7	2.032	94,5	
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.452	71,2	1.424	70,1	
KCCQ – SFS	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	308	15,1	327	16,1	
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	149	48,4	125	38,2	
	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	159	51,6	202	61,8	
	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.039	94,7	2.032	94,5	
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.452	71,2	1.424	70,1	
	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	308	15,1	327	16,1	
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	149	48,4	125	38,2	
Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	159	51,6	202	61,8		

VICTORIA ^a	Kategorie	Vericiguat N ^b =2.152		Placebo N ^b =2.151	
		n	(%)	n	(%)
KCCQ – SLS	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	1.944	90,3	1.933	89,9
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.326	68,2	1.275	66,0
	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	343	17,6	367	19,0
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	150	43,7	130	35,4
	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	193	56,3	237	64,6
KCCQ – SSS	Patienten mit vorhandenem Baseline-Wert	2.039	94,7	2.032	94,5
	Patienten mit vorhandenem Wert zu Woche 32 ^c	1.452	71,2	1424	70,1
	Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 ^c	308	15,1	327	16,1
	Patienten, bei denen der Wert zu Tag 28 zur Imputation verwendet wird ^d	149	48,4	125	38,2
	Patienten, bei denen der Wert zu Woche 16 zur Imputation verwendet wird ^d	159	51,6	202	61,8

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

c: Die Prozentsätze werden basierend auf der Anzahl der Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berechnet.

d: Die Prozentsätze werden basierend auf der Anzahl der Patienten mit imputiertem Wert zu Woche 32 berechnet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt KCCQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für KCCQ – TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

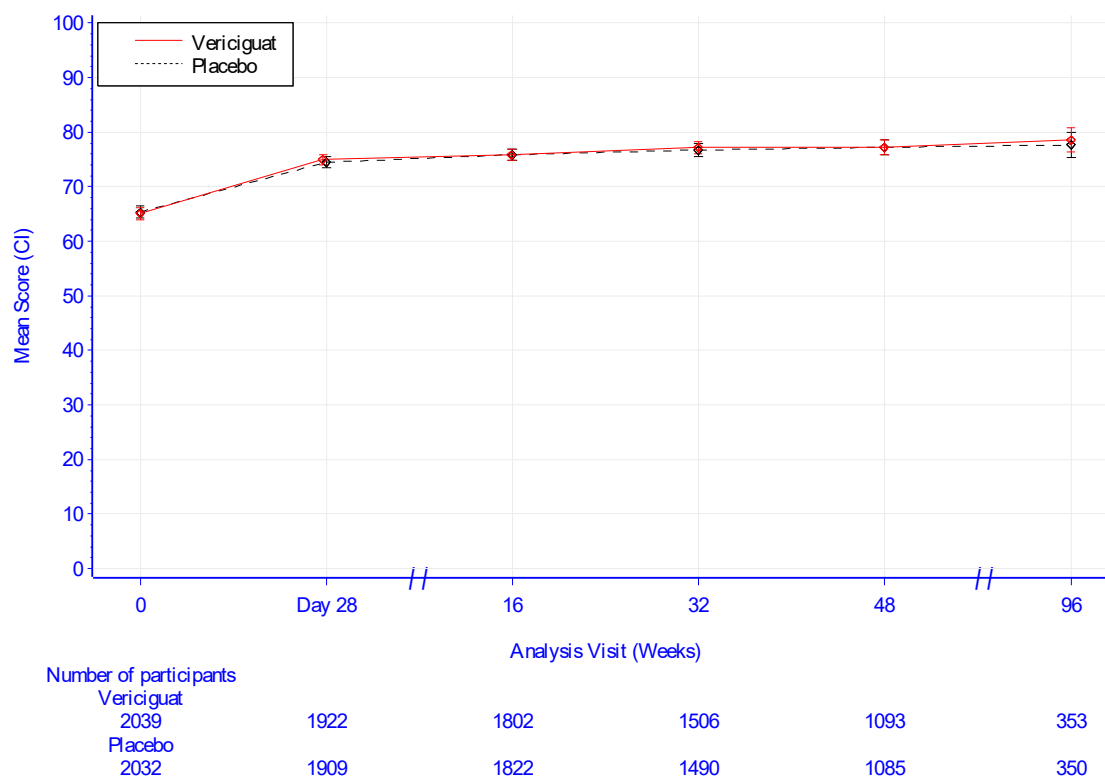
VICTORIA ^a KCCQ – TSS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p- Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	939 (53,4)	1.751	926 (52,9)	1,01 [0,95; 1,07]	0,788	1,02 [0,89; 1,16]	0,45 [-2,84; 3,74]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	581 (33,0)	1.751	613 (35,0)	0,94 [0,86; 1,03]	0,207	0,91 [0,79; 1,05]	-2,01 [-5,13; 1,11]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	434 (24,7)	1.751	452 (25,8)	0,96 [0,85; 1,07]	0,446	0,94 [0,81; 1,10]	-1,12 [-3,99; 1,76]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	220 (12,5)	1.751	237 (13,5)	0,92 [0,78; 1,10]	0,369	0,91 [0,75; 1,11]	-1,02 [-3,25; 1,21]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.
c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.
e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – TSS um mindestens 5 Punkte zu Woche 32

aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Im Vericiguat-Arm war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ – TSS um mindestens 15 Punkte kleiner als der entsprechende Anteil im Placebo-Arm. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Es konnte jeweils kein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat gezeigt werden; jedoch zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo für die Responder-Analysen der Verschlechterung des KCCQ – TSS um mindestens 5 und 15 Punkte und für die Verbesserung des KCCQ – TSS um mindestens 5 Punkte.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 15: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – TSS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a KCCQ – CSS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p- Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.726	919 (53,2)	1.718	922 (53,7)	0,99 [0,93; 1,06]	0,792	0,98 [0,86; 1,12]	-0,45 [-3,77; 2,88]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.726	550 (31,9)	1.718	563 (32,8)	0,97 [0,88; 1,07]	0,568	0,96 [0,83; 1,11]	-0,91 [-4,02; 2,21]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.726	414 (24,0)	1.718	452 (26,3)	0,91 [0,81; 1,02]	0,120	0,88 [0,76; 1,03]	-2,30 [-5,20; 0,60]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.726	204 (11,8)	1.718	223 (13,0)	0,91 [0,76; 1,09]	0,301	0,90 [0,73; 1,10]	-1,16 [-3,37; 1,04]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Mietinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

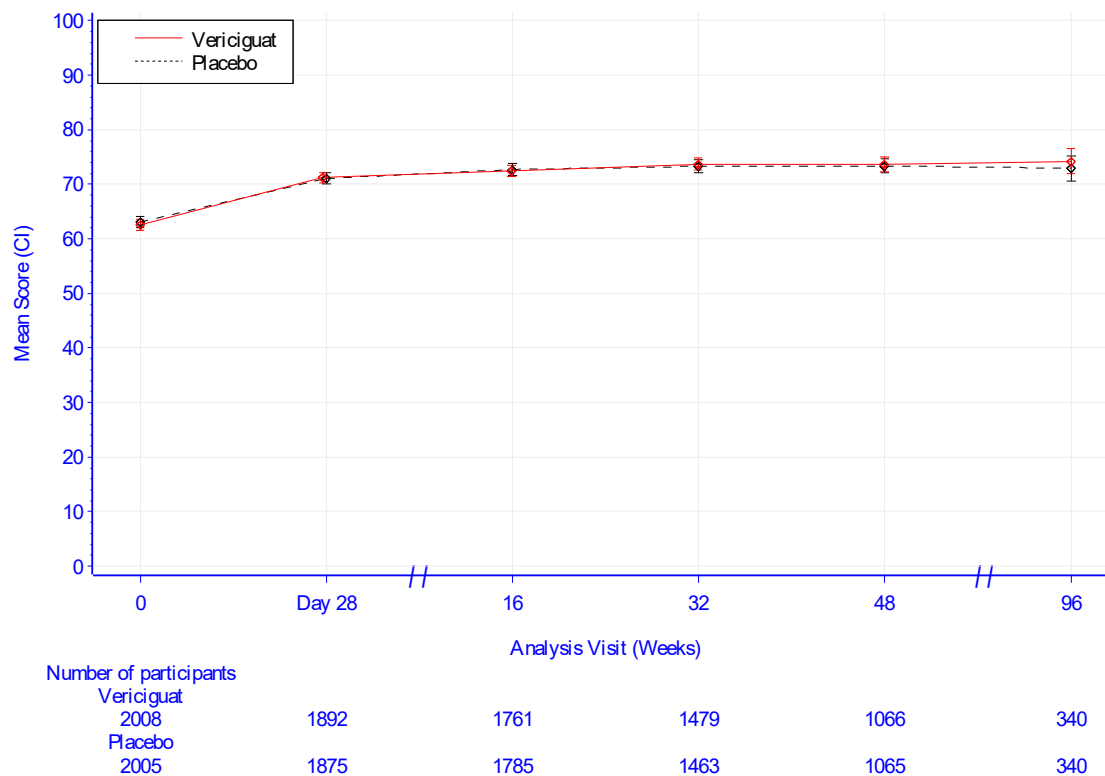
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem kleineren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – CSS um mindestens 5 Punkte oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Es konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat gezeigt werden; jedoch zeigen sich numerische Vorteile für

die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo für die Responder-Analysen der Verschlechterung des KCCQ – CSS um mindestens 5 und 15 Punkte.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 16: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – CSS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für KCCQ – OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a KCCQ – OSS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p- Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.655	953 (57,6)	1.628	865 (53,1)	1,08 [1,02; 1,15]	0,010	1,20 [1,05; 1,38]	4,47 [1,09; 7,85]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.655	558 (33,7)	1.628	563 (34,6)	0,98 [0,89; 1,07]	0,606	0,96 [0,83; 1,11]	-0,85 [-4,09; 2,38]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.655	341 (20,6)	1.628	404 (24,8)	0,83 [0,73; 0,94]	0,004	0,79 [0,67; 0,93]	-4,23 [-7,09; -1,36]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.655	161 (9,7)	1.628	192 (11,8)	0,82 [0,68; 1,00]	0,056	0,81 [0,65; 1,01]	-2,07 [-4,21; 0,05]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Mietinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

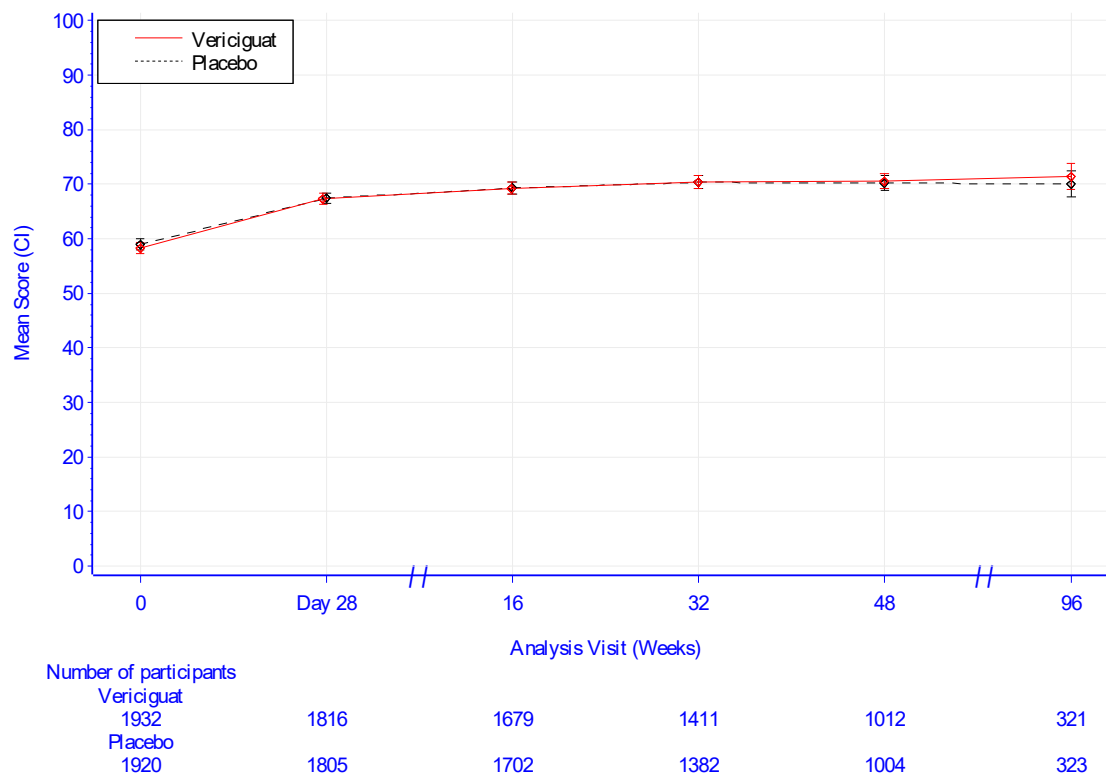
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Im Vericiguat-Arm war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ – OSS um mindestens 15 Punkte kleiner als der entsprechende Anteil im Placebo-Arm. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils

kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die Verbesserung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; $p=0,010$), genauso für die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte (RR [95%-KI]: 0,83 [0,73; 0,94]; $p=0,004$). Für die ergänzende Responder-Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – OSS zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 17: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – OSS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für KCCQ – PLS (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a KCCQ – PLS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.726	867 (50,2)	1.718	869 (50,6)	0,99 [0,93; 1,06]	0,845	0,99 [0,86; 1,13]	-0,33 [-3,67; 3,00]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.726	588 (34,1)	1.718	576 (33,5)	1,02 [0,93; 1,12]	0,737	1,02 [0,89; 1,18]	0,54 [-2,61; 3,70]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.726	431 (25,0)	1.718	486 (28,3)	0,88 [0,79; 0,99]	0,028	0,84 [0,72; 0,98]	-3,32 [-6,27; -0,37]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.726	259 (15,0)	1.718	281 (16,4)	0,92 [0,79; 1,07]	0,275	0,90 [0,75; 1,08]	-1,35 [-3,79; 1,08]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

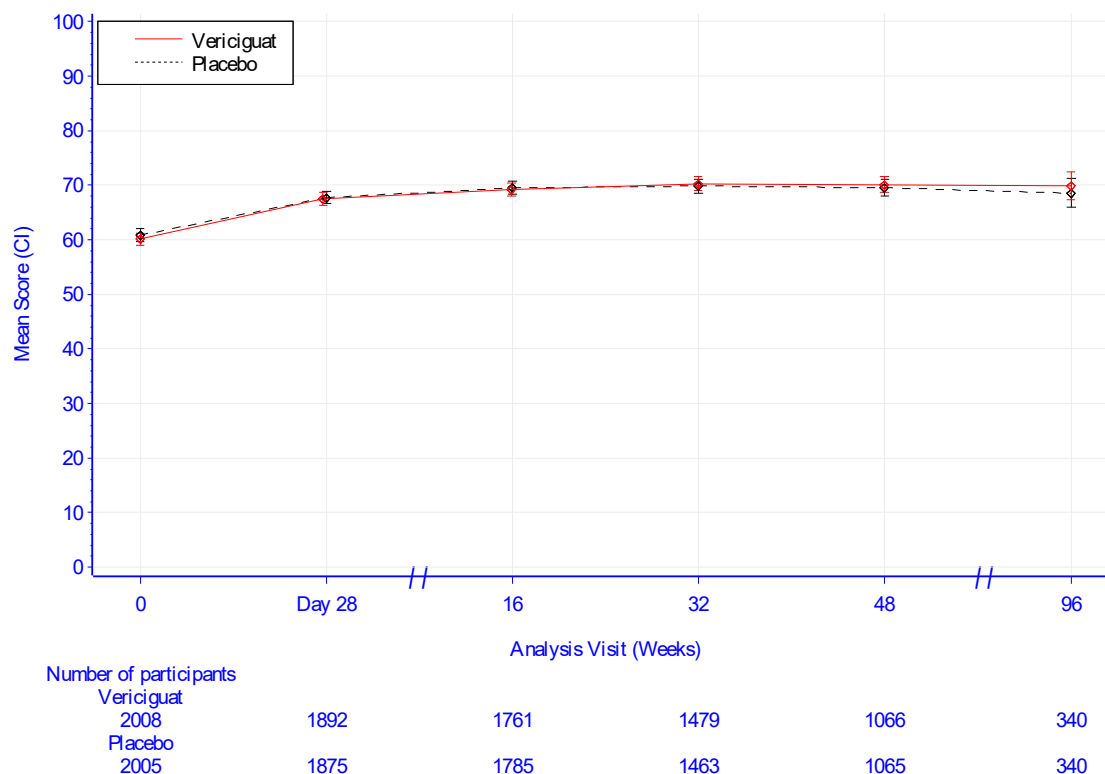
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – PLS um mindestens 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Im Vericiguat-Arm war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ – PLS um mindestens 5 Punkte kleiner als der entsprechende Anteil im Placebo-Arm. Der Anteil an Patienten, bei denen eine

Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die Verschlechterung des KCCQ – PLS um mindestens 5 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; $p=0,028$). Für die ergänzende Responder-Analyse der Verbesserung um mindestens 15 Punkte und der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – PLS zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 18: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – PLS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für KCCQ – QLS (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a KCCQ – QLS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p- Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	1.020 (58,0)	1.751	977 (55,8)	1,04 [0,98; 1,10]	0,198	1,09 [0,96; 1,25]	2,15 [-1,12; 5,42]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	755 (42,9)	1.751	738 (42,1)	1,02 [0,94; 1,10]	0,652	1,03 [0,90; 1,18]	0,75 [-2,51; 4,01]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	457 (26,0)	1.751	509 (29,1)	0,89 [0,80; 1,00]	0,041	0,86 [0,74; 0,99]	-3,08 [-6,03; -0,13]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	266 (15,1)	1.751	312 (17,8)	0,85 [0,73; 0,99]	0,032	0,82 [0,69; 0,98]	-2,68 [-5,14; -0,23]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

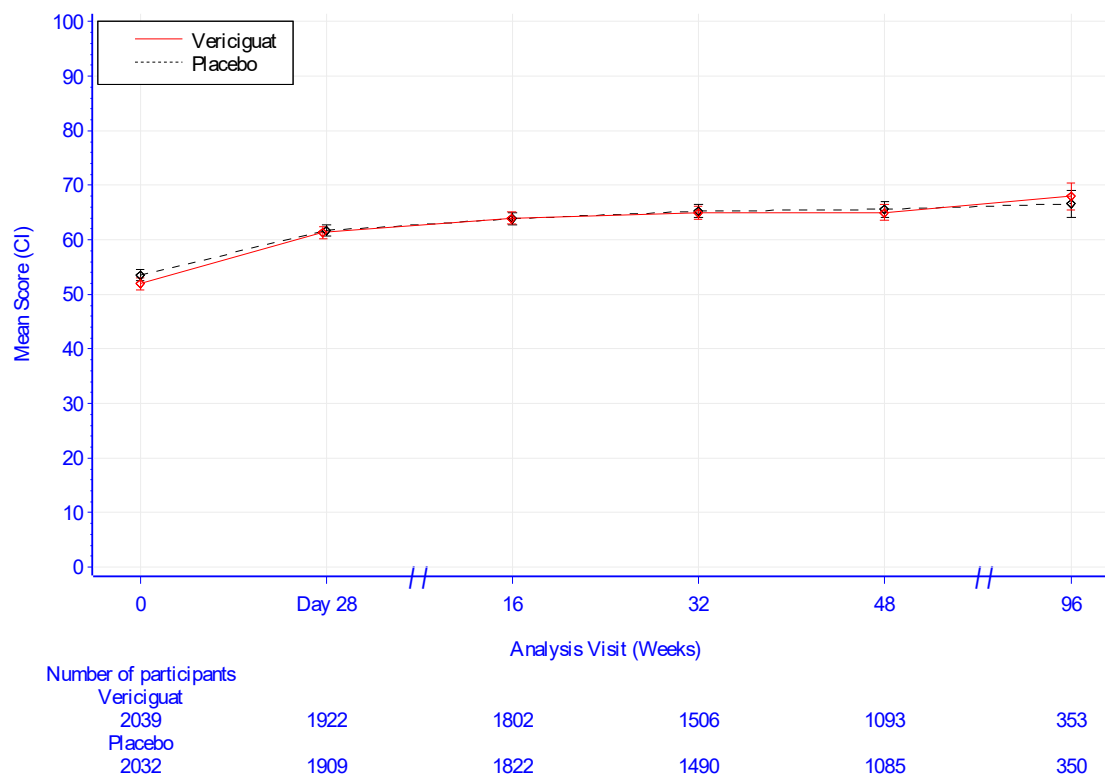
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – QLS um mindestens 5 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die Verschlechterung des

KCCQ – *QLS* um mindestens 5 Punkte (RR [95%-KI]: 0,89 [0,80; 1,00]; p=0,041) bzw. um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse: RR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,99]; p=0,032) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo. Für alle Responder-Analysen der Verbesserung des KCCQ – *QLS* zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 19: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – *QLS* der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für KCCQ – SBS (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	918 (52,2)	1.751	906 (51,7)	1,01 [0,95; 1,07]	0,828	1,01 [0,89; 1,16]	0,37 [-2,93; 3,66]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	652 (37,0)	1.751	673 (38,4)	0,96 [0,89; 1,05]	0,389	0,94 [0,82; 1,08]	-1,41 [-4,60; 1,79]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	459 (26,1)	1.751	476 (27,2)	0,96 [0,86; 1,07]	0,473	0,95 [0,81; 1,10]	-1,07 [-3,99; 1,85]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	286 (16,3)	1.751	313 (17,9)	0,91 [0,79; 1,05]	0,207	0,89 [0,75; 1,06]	-1,60 [-4,09; 0,89]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

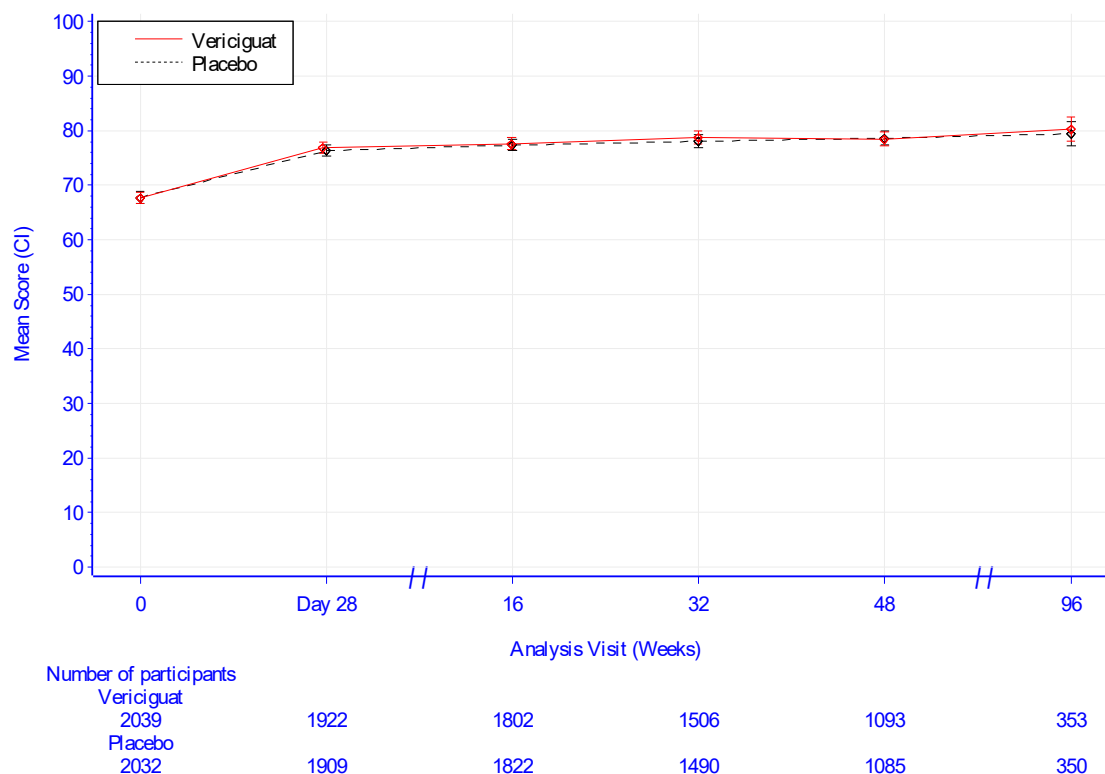
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – *Symptom Burden Score* (SBS) um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Im Vericiguat-Arm war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ – SBS um mindestens 15 Punkte kleiner als der entsprechende Anteil im Placebo-Arm. Der Anteil an Patienten, bei

denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Es konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat gezeigt werden; jedoch zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo für die Responder-Analysen der Verschlechterung des KCCQ – SBS um mindestens 5 und 15 Punkte und für die Verbesserung des KCCQ – SBS um mindestens 5 Punkte.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 20: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SBS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für KCCQ – SES (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a KCCQ – SES	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	716 (40,7)	1.751	743 (42,4)	0,96 [0,89; 1,04]	0,274	0,93 [0,81; 1,06]	-1,82 [-5,06; 1,44]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	440 (25,0)	1.751	479 (27,4)	0,91 [0,82; 1,02]	0,103	0,88 [0,76; 1,03]	-2,41 [-5,31; 0,49]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	407 (23,1)	1.751	412 (23,5)	0,98 [0,87; 1,11]	0,757	0,98 [0,83; 1,14]	-0,44 [-3,24; 2,36]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	210 (11,9)	1.751	218 (12,5)	0,96 [0,80; 1,14]	0,627	0,95 [0,78; 1,16]	-0,54 [-2,71; 1,63]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

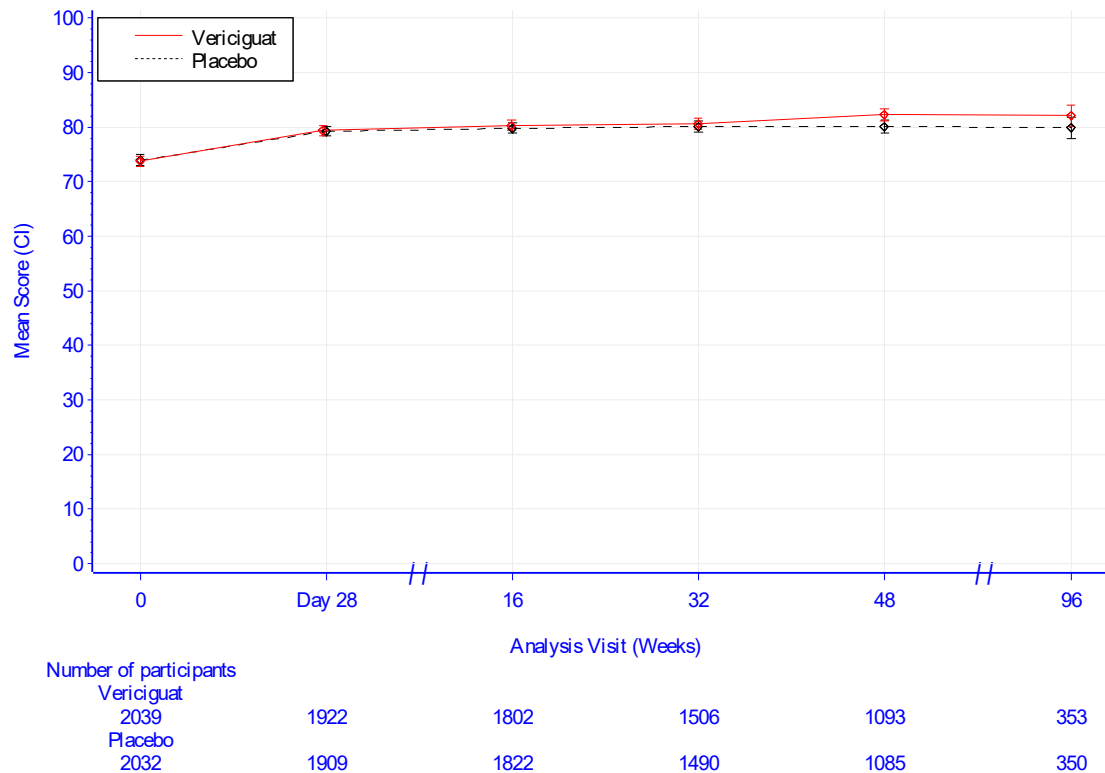
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem kleineren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – *Self-Efficacy Scores* (SES) um mindestens 5 Punkte oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Es

konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat gezeigt werden; jedoch zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo für die Responder-Analysen der Verschlechterung des KCCQ – SES.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 21: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SES der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für KCCQ – SFS (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a KCCQ – SFS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p- Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	927 (52,7)	1.751	933 (53,3)	0,99 [0,93; 1,05]	0,718	0,98 [0,85; 1,11]	-0,60 [-3,89; 2,68]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	629 (35,7)	1.751	659 (37,6)	0,95 [0,87; 1,04]	0,242	0,92 [0,80; 1,06]	-1,90 [-5,07; 1,28]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	435 (24,7)	1.751	457 (26,1)	0,95 [0,85; 1,06]	0,360	0,93 [0,80; 1,08]	-1,34 [-4,22; 1,53]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	256 (14,5)	1.751	262 (15,0)	0,97 [0,83; 1,14]	0,729	0,97 [0,80; 1,17]	-0,42 [-2,76; 1,93]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Mietinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

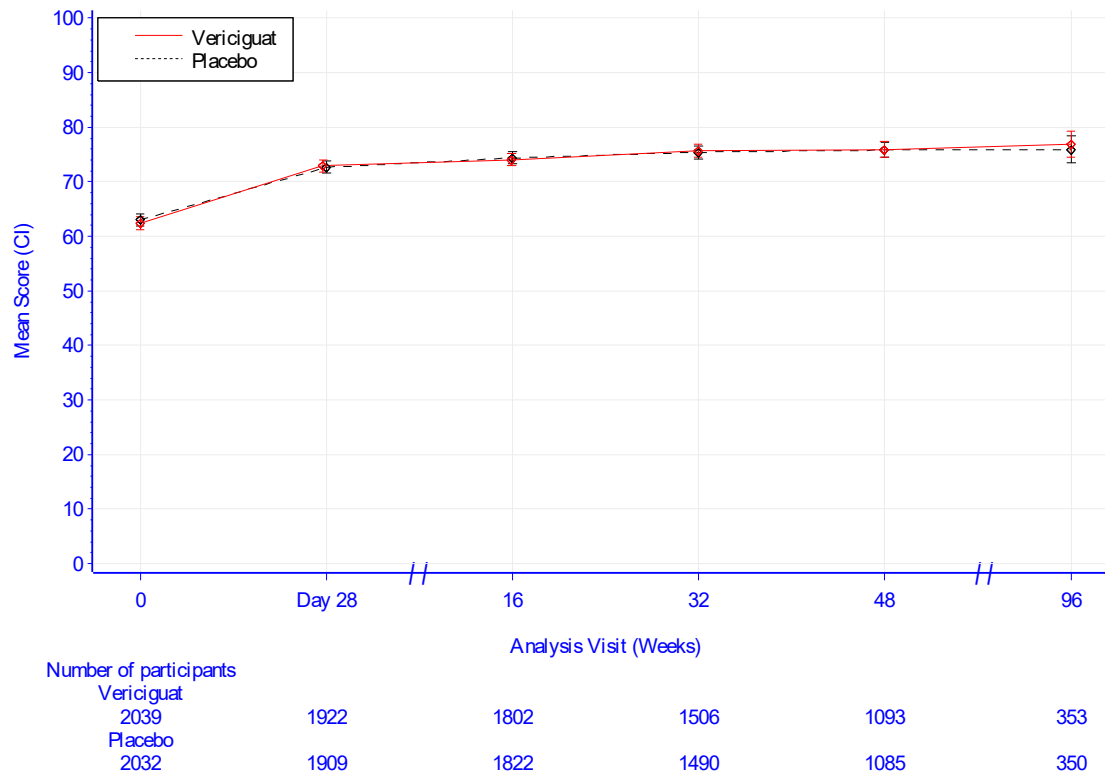
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem kleineren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – *Symptoms Frequency Score* (SFS) um mindestens 5 Punkte oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im

Placebo-Arm. Es konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat gezeigt werden; jedoch zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo für die Responder-Analysen der Verschlechterung des KCCQ – SFS.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 22: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SFS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für KCCQ – SLS (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a KCCQ – SLS	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.669	928 (55,6)	1.642	882 (53,7)	1,04 [0,97; 1,10]	0,275	1,08 [0,94; 1,24]	1,88 [-1,50; 5,26]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.669	656 (39,3)	1.642	610 (37,1)	1,06 [0,97; 1,15]	0,202	1,10 [0,95; 1,26]	2,15 [-1,15; 5,45]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.669	447 (26,8)	1.642	484 (29,5)	0,91 [0,81; 1,01]	0,083	0,87 [0,75; 1,02]	-2,70 [-5,75; 0,36]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.669	232 (13,9)	1.642	317 (19,3)	0,72 [0,62; 0,84]	<0,001	0,67 [0,56; 0,81]	-5,43 [-7,97; -2,91]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

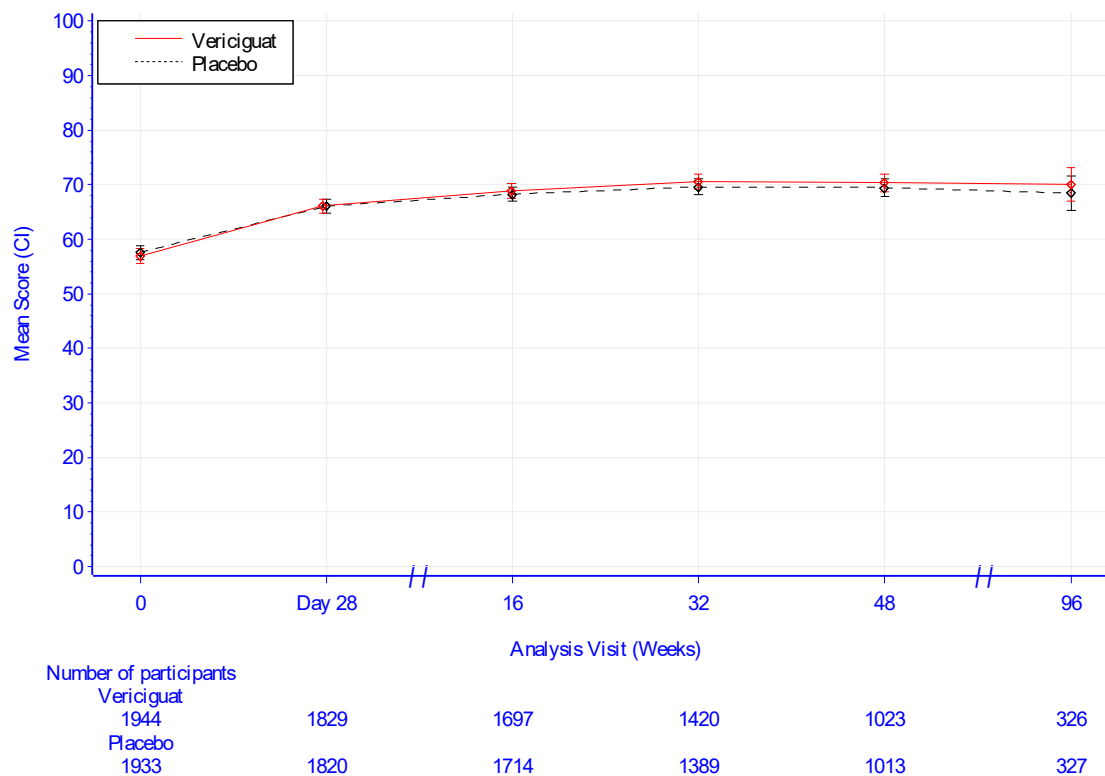
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – SLS um mindestens 5 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die ergänzende Analyse der

Verschlechterung des KCCQ – SLS um mindestens 15 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,72 [0,62; 0,84]; $p < 0,001$). Für alle anderen Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung des KCCQ – SLS zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 23: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SLS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für KCCQ – SSS (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	475 (27,0)	1.751	437 (25,0)	1,08 [0,97; 1,21]	0,171	1,11 [0,96; 1,29]	2,03 [-0,87; 4,93]
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	475 (27,0)	1.751	437 (25,0)	1,08 [0,97; 1,21]	0,171	1,11 [0,96; 1,29]	2,03 [-0,87; 4,93]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	1.760	621 (35,3)	1.751	653 (37,3)	0,95 [0,87; 1,03]	0,217	0,92 [0,80; 1,05]	-2,00 [-5,18; 1,18]
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	1.760	621 (35,3)	1.751	653 (37,3)	0,95 [0,87; 1,03]	0,217	0,92 [0,80; 1,05]	-2,00 [-5,18; 1,18]

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.

c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.

e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

f: Mietinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

Verbesserung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\geq X$; Verschlechterung um mindestens X Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes $\leq -X$.

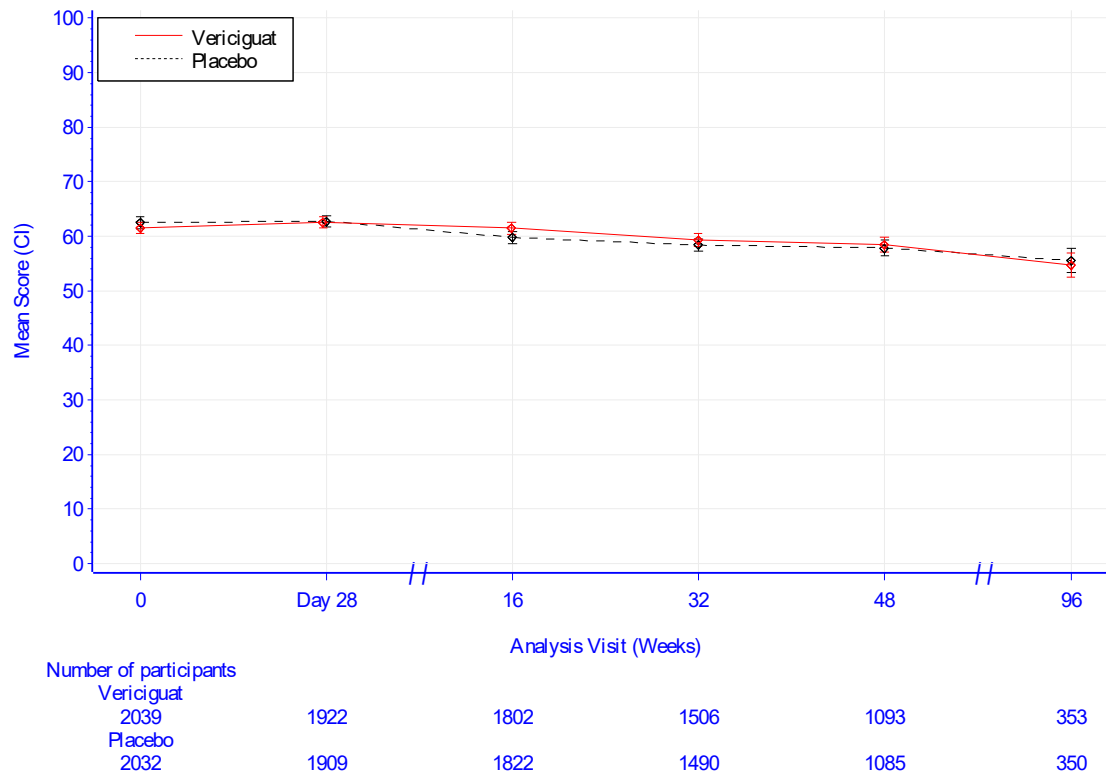
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – *Symptom Stability Score* (SSS) um mindestens 5 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen, im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 5 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Es

konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat gezeigt werden; jedoch zeigen sich für alle Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung des KCCQ – SSS numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Die Sensitivitätsanalyse ohne Imputation fehlender Werte zu Woche 32 bestätigt das Ergebnis der primären Analyse (siehe Anhang 4-G).



Based on data up to primary completion date (18JUN2019)

Baseline is defined as last observation before treatment start; analysis visit (timepoint) is calculated relatively to treatment start

Abbildung 24: Verlaufskurve für den Endpunkt KCCQ – SSS der VICTORIA-Studie (Datenschnitt 18.06.2019, ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direktvergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten jeglicher UE

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Gesamtraten jeglicher UE

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Folgende UE werden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten jeglicher UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • SUE • Milde UE • Moderate UE • Schwere UE • UE, die zum Tod führen • UE, die zum Therapieabbruch führen <p>Die Analyse der UE basierte auf der ASaT-Population der Zielpopulation. Die ASaT-Population umfasste alle randomisierten Patienten der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet. Patienten, die fälschlicherweise sowohl Vericiguat als auch Placebo erhielten, wurden gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet. In die Analyse gingen alle UE ein, die bis zu 14 Tage nach der letzten Behandlung mit Vericiguat oder Placebo aufgetreten sind. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0, die Einteilung in Schweregrade erfolgte durch den Prüfarzt gemäß den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Auftreten von Anzeichen oder Symptomen, aber leicht tolerierbar • Moderat: Beschwerden, die so stark sind, dass sie eine Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten verursachen. • Schwer: Arbeitsunfähig oder Unfähigkeit der Ausübung der üblichen Tätigkeit <p>Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es zum Tod führte, lebensbedrohlich war, zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führte, zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führte, zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler führte oder ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis war.</p> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurde jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test). Für die Berechnung des RR wird ein log-Binomial-Modell verwendet, die Berechnung des OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell und die Berechnung der RD wird anhand der unstratifizierten Miettinen und Nurminen-Methode geschätzt. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Für sehr seltene Ereignisse oder sehr häufige Ereignisse (Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) wird das Peto-OR anstelle des RR und des OR berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtraten jeglicher UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt Gesamtraten jeglicher UE wurde in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde basierend auf der ASaT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ASaT-Population umfasste alle randomisierten Patienten der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet. Patienten, die fälschlicherweise sowohl Vericiguat als auch Placebo erhielten, wurden gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauer der UE betrug im Mittel 13,1 Monate im Vericiguat-Arm und 12,9 Monate im Placebo-Arm (Median 11,4 Monate vs. 11,3 Monate). Zwischen den beiden Behandlungsarmen bestehen somit keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Beobachtungsdauer. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtraten jeglicher UE wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten jeglicher UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Gesamtraten jeglicher UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo			
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}
Jegliche UE	1.726 (80,2)	1.741 (80,9)	-0,73 [-3,10; 1,63]	0,95 [0,82; 1,11]	0,99 [0,96; 1,02]	0,543
SUE	702 (32,6)	743 (34,5)	-1,92 [-4,74; 0,90]	0,92 [0,81; 1,04]	0,94 [0,87; 1,03]	0,182
Milde UE	1.441 (67,0)	1.459 (67,8)	-0,87 [-3,67; 1,93]	0,96 [0,85; 1,09]	0,99 [0,95; 1,03]	0,544
Moderate UE	941 (43,7)	954 (44,4)	-0,62 [-3,59; 2,34]	0,97 [0,86; 1,10]	0,99 [0,92; 1,05]	0,680
Schwere UE	701 (32,6)	728 (33,8)	-1,27 [-4,08; 1,54]	0,94 [0,83; 1,07]	0,96 [0,88; 1,05]	0,376
UE, die zum Tod führen	71 (3,3)	70 (3,3)	0,04 [-1,03; 1,12]	1,01 [0,73; 1,42]	1,01 [0,73; 1,40]	0,934
UE, die zum Therapie- abbruch führen	139 (6,5)	134 (6,2)	0,23 [-1,23; 1,70]	1,04 [0,81; 1,33]	1,04 [0,82; 1,30]	0,758

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.
d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratum).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bei 80,2% der Patienten im Vericiguat-Arm trat mindestens ein UE auf im Vergleich zu 80,9% bei Patienten im Placebo-Arm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,02]; p=0,543).

SUE traten bei 32,6% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 34,5% der Patienten im Placebo-Arm auf. Auch hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,03]; p=0,182).

Hinsichtlich der milden UE konnte ein Anteil von 67,0% im Vericiguat-Arm und 67,8% im Placebo-Arm beobachtet werden; dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,544).

Auch bei den moderaten UE ist nur ein geringfügiger und statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen erkennbar; es trat bei 43,7% der Patienten im Vericiguat-Arm mindestens ein moderates UE auf im Vergleich zu 44,4% im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 0,99 [0,92; 1,05]; p=0,680).

Schwere UE wurden bei 32,6% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 33,8% der Patienten im Placebo-Arm beobachtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,96 [0,88; 1,05]; p=0,376).

Bezüglich der UE, die zum Tod führen, lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,73; 1,40]; p=0,934). Sowohl im Vericiguat-Arm als auch im Placebo-Arm lag der Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod führen, bei 3,3%.

Im Vericiguat-Arm brachen 6,5% der Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab, im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 6,2%. Auch bei UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,04 [0,82; 1,30]; p=0,758).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direktvergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse – UE von speziellem Interesse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von UE von speziellem Interesse

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	Folgende UE von speziellem Interesse werden dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	<p>UE von speziellem Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE von speziellem Interesse • Spezifische UE von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatische UE von speziellem Interesse ○ Symptomatische Hypotonie ○ Synkope <p>Als hepatische UE von speziellem Interesse wurde folgendes eingestuft: Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase ≥ 3 x ULN und Gesamtbilirubin ≥ 2 x ULN und gleichzeitig alkalische Phosphatase < 2 x ULN. Die Einstufung und Bewertung der Laborwerte als UE von speziellem Interesse erfolgte durch den Prüfarzt und wurde im eCRF dokumentiert; dazu wurden im Protokoll spezifizierte Labortests oder außerplanmäßige Labortests herangezogen.</p> <p>Die UE von speziellem Interesse werden jeweils dargestellt als UE, SUE, milde UE, moderate UE und schwere UE.</p> <p>Die Analyse der UE basierte auf der ASaT-Population der Zielpopulation. Die ASaT-Population umfasste alle randomisierten Patienten der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion $< 40\%$ zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet. Patienten, die fälschlicherweise sowohl Vericiguat als auch Placebo erhielten, wurden gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet. In die Analyse gingen alle UE ein, die bis zu 14 Tage nach der letzten Behandlung mit Vericiguat oder Placebo aufgetreten sind. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0, die Einteilung in Schweregrade erfolgte durch den Prüfarzt gemäß den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Auftreten von Anzeichen oder Symptomen, aber leicht tolerierbar • Moderat: Beschwerden, die so stark sind, dass sie eine Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten verursachen. • Schwer: Arbeitsunfähig oder Unfähigkeit der Ausübung der üblichen Tätigkeit <p>Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es zum Tod führte, lebensbedrohlich war, zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führte, zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führte, zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler führte oder ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis war.</p> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurde jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test). Für die Berechnung des RR wird ein log-Binomial-Modell verwendet, die Berechnung des OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell und die Berechnung der RD wird anhand der unstratifizierten Miettinen und Nurminen-Methode geschätzt. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Für sehr seltene Ereignisse oder sehr häufige Ereignisse (Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) wird das Peto-OR anstelle des RR und des OR berechnet.</p>
	Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von speziellem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt UE von speziellem Interesse wurde in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde basierend auf der ASaT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ASaT-Population umfasste alle randomisierten Patienten der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet. Patienten, die fälschlicherweise sowohl Vericiguat als auch Placebo erhielten, wurden gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauer der UE betrug im Mittel 13,1 Monate im Vericiguat-Arm und 12,9 Monate im Placebo-Arm (Median 11,4 Monate vs. 11,3 Monate). Zwischen den beiden Behandlungsarmen bestehen somit keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Beobachtungsdauer. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE von speziellem Interesse wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE von speziellem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo			
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}
Jegliche UE von speziellem Interesse	289 (13,4)	246 (11,4)	1,99 [0,02; 3,97]	1,20 [1,00; 1,44]	1,17 [1,00; 1,38]	0,048
Hepatische UE von speziellem Interesse	22 (1,0)	12 (0,6)	0,46 [-0,07; 1,04]	1,81 [0,92; 3,55]	1,81 [0,92; 3,55]	0,085
Symptomatische Hypotonie	197 (9,2)	174 (8,1)	1,07 [-0,61; 2,75]	1,14 [0,93; 1,42]	1,13 [0,93; 1,38]	0,214
Synkope	89 (4,1)	79 (3,7)	0,46 [-0,70; 1,64]	1,13 [0,83; 1,54]	1,13 [0,84; 1,52]	0,433

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.
d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratum).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Hepatische UE von speziellem Interesse traten bei 1,0% der Patienten im Vericiguat-Arm und 0,6% der Patienten im Placebo-Arm auf; ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt sich nicht. Symptomatische Hypotonien wurden bei 9,2% der Patienten im Vericiguat-Arm und 8,1% der Patienten im Placebo-Arm beobachtet, dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die Ereignisraten des Auftretens einer Synkope waren wie bei den anderen UE von speziellem Interesse in beiden Behandlungsarmen niedrig; 4,1% im Vericiguat-Arm und 3,7% im Placebo-Arm mit einem nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Bezüglich jeglicher UE von speziellem Interesse lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat feststellen (RR [95%-KI]: 1,17 [1,00; 1,38]; p=0,048). Im Vericiguat-Arm traten bei 13,4% der Patienten UE von speziellem Interesse auf, im Placebo-Arm waren es 11,4%. Der Effekt ist allerdings nicht mehr als geringfügig, zudem zeigen sich für die einzelnen UE von speziellem Interesse jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Daher wird der Effekt als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für SUE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo			
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}
Jegliche SUE von speziellem Interesse	74 (3,4)	66 (3,1)	0,37 [-0,70; 1,45]	1,12 [0,80; 1,58]	1,12 [0,81; 1,55]	0,494
Hepatische SUE von speziellem Interesse	14 (0,7)	6 (0,3)	0,37 [-0,04; 0,84]	2,23 [0,93; 5,37]	2,23 [0,93; 5,37]	0,073
Symptomatische Hypotonie	26 (1,2)	32 (1,5)	-0,28 [-1,00; 0,42]	0,81 [0,48; 1,36]	0,81 [0,49; 1,36]	0,427
Synkope	39 (1,8)	31 (1,4)	0,37 [-0,39; 1,15]	1,26 [0,78; 2,03]	1,26 [0,79; 2,01]	0,337

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.
d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% or ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bei 3,4% der Patienten im Vericiguat-Arm wurden SUE von speziellem Interesse beobachtet, im Placebo-Arm waren es 3,1%. Hepatische SUE von speziellem Interesse traten bei 0,7% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 0,3% der Patienten im Placebo-Arm auf. Die Ereignisraten des Auftretens einer schwerwiegenden symptomatischen Hypotonie betragen 1,2% im Vericiguat-Arm und 1,5% im Placebo-Arm. Im Vericiguat-Arm wurden schwerwiegende Synkopen bei 1,8% der Patienten beobachtet, im Placebo-Arm bei 1,4%. Bei allen SUE von speziellem Interesse war die Anzahl der Ereignisse in beiden Behandlungsarmen gering und es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für milde UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo			
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}
Jegliche milde UE von speziellem Interesse	122 (5,7)	83 (3,9)	1,81 [0,54; 3,10]	1,50 [1,13; 1,99]	1,47 [1,12; 1,93]	0,006
Hepatische UE von speziellem Interesse	2 (0,1)	3 (0,1)	-0,05 [-0,33; 0,21]	0,67 [0,12; 3,87]	0,67 [0,12; 3,87]	0,654
Symptomatische Hypotonie	101 (4,7)	65 (3,0)	1,67 [0,53; 2,85]	1,58 [1,15; 2,17]	1,55 [1,14; 2,11]	0,005
Synkope	22 (1,0)	18 (0,8)	0,19 [-0,41; 0,79]	1,22 [0,66; 2,28]	1,22 [0,66; 2,28]	0,526

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.
d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% or ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Milde hepatische UE von speziellem Interesse traten bei 0,1% der Patienten in beiden Behandlungsarmen auf; ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen liegt nicht vor. Milde symptomatische Hypotonien wurde bei 4,7% der Patienten im Vericiguat-Arm und 3,0% der Patienten im Placebo-Arm beobachtet, dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,55 [1,14; 2,11]; p=0,005). Die Ereignisraten des Auftretens einer milden Synkope sind wie bei den anderen UE von speziellem Interesse in beiden Behandlungsarmen niedrig; 1,0% im Vericiguat-Arm und 0,8% im Placebo-Arm mit einem nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Bezüglich jeglicher milder UE von speziellem Interesse lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat feststellen (RR [95%-KI]: 1,47 [1,12; 1,93]; p=0,006). Im Vericiguat-Arm trat bei 5,7% der Patienten mindestens ein mildes UE von speziellem Interesse auf, im Placebo-Arm waren es 3,9%. Der statistisch signifikante Effekt in der Gesamtrate milder UE von speziellem Interesse beruht auf dem Unterschied in dem Auftreten der milden symptomatischen Hypotonie. Milde symptomatische Hypotonien traten bei insgesamt 101 Patienten von insgesamt 2.152 Patienten im Vericiguat-Arm auf. Das entspricht einer sehr kleinen absoluten Anzahl an Patienten, die sich in einem relativen Anteil von 4,7% widerspiegelt. Aufgrund dieser sehr geringen Anzahl an Patienten, die ein solches Ereignis zeigen, sowie dem temporären Auftreten der meisten Hypotonien zu Beginn der Studie in der

Titrationphase von Vericiguat, ist die klinische Relevanz des Risikos für ein Auftreten einer milden symptomatischen Hypotonie gering. Außerdem beeinflusst Vericiguat als direkter sGC-Stimulator den NO-sGC-cGMP-Signalweg mit dem Ziel, die myokardiale und vaskuläre Funktion zu verbessern (Boerrigter et al., 2009; Gheorghiade et al., 2013; Follmann et al., 2017), welche eine direkte Beeinflussung der Funktionsfähigkeit des Herzens voraussetzt. Somit kann das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie auf die direkte Beeinflussung der kardialen und vaskulären Funktion durch Vericiguat zurückzuführen sein. Ein solcher Effekt ist bei einer wirkungsvollen Therapie zur Behandlung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung erwartbar. Schwere und schwerwiegende symptomatische Hypotonien traten im Vergleich zu Placebo allerdings selten auf, obgleich deren Auswirkungen für den Patienten deutlicher wahrnehmbar und von größerem Risiko sind (schwere symptomatische Hypotonie: 1,3% versus 1,7%; schwerwiegende symptomatische Hypotonie: 1,2% versus 1,5%). Ferner führte der Großteil der Hypotonien nicht zu einem Therapieabbruch. Symptomatische Hypotonien traten in beiden Studienarmen vorrangig zu Beginn der Studie auf. Im weiteren Verlauf stabilisierten sich die Blutdruckwerte auf geringfügig unterschiedlichem Niveau. Daraus ergibt sich, dass das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie durch eine sorgfältige medizinische Kontrolle des Patienten adäquat gesteuert und kontrolliert werden kann (European Medicines Agency (EMA), 2021b). Da für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine regelmäßige Verlaufskontrolle diverser Parameter, u. a. auch des Blutdrucks, indiziert ist (Bundesärztekammer et al., 2020), erscheint das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie gering.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für moderate UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo			
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}
Jegliche moderate UE von speziellem Interesse	115 (5,3)	118 (5,5)	-0,14 [-1,50; 1,22]	0,97 [0,75; 1,27]	0,97 [0,76; 1,25]	0,837
Hepatische UE von speziellem Interesse	6 (0,3)	3 (0,1)	0,14 [-0,16; 0,48]	1,95 [0,53; 7,21]	1,95 [0,53; 7,21]	0,317
Symptomatische Hypotonie	82 (3,8)	89 (4,1)	-0,33 [-1,51; 0,85]	0,92 [0,68; 1,25]	0,92 [0,69; 1,24]	0,583
Synkope	30 (1,4)	32 (1,5)	-0,09 [-0,83; 0,64]	0,94 [0,57; 1,55]	0,94 [0,57; 1,54]	0,797

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Basierend auf unstratifzierter Miettinen-Nurminen-Methode.
d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratum).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bei 5,3% der Patienten im Vericiguat-Arm wurden moderate UE von speziellem Interesse beobachtet, im Placebo-Arm waren es 5,5%. Moderate hepatische UE von speziellem Interesse traten bei 0,3% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 0,1% der Patienten im Placebo-Arm auf. Die Ereignisraten des Auftretens einer moderaten symptomatischen Hypotonie betragen 3,8% im Vericiguat-Arm und 4,1% im Placebo-Arm. Im Vericiguat-Arm wurden moderate Synkopen bei 1,4% der Patienten beobachtet, im Placebo-Arm bei 1,5%. Bei allen moderaten UE von speziellem Interesse war die Anzahl der Ereignisse in beiden Behandlungsarmen gering und es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für schwere UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo			
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}
Jegliche schwere UE von speziellem Interesse	82 (3,8)	72 (3,3)	0,46 [-0,65; 1,59]	1,14 [0,83; 1,58]	1,14 [0,83; 1,55]	0,414
Hepatische UE von speziellem Interesse	15 (0,7)	6 (0,3)	0,42 [0,00; 0,90]	2,36 [1,00; 5,57]	2,36 [1,00; 5,57]	0,049
Symptomatische Hypotonie	29 (1,3)	37 (1,7)	-0,37 [-1,14; 0,37]	0,78 [0,48; 1,27]	0,78 [0,48; 1,27]	0,321
Synkope	41 (1,9)	31 (1,4)	0,46 [-0,31; 1,26]	1,33 [0,83; 2,13]	1,32 [0,83; 2,10]	0,237

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.
d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratum).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bei 3,8% der Patienten im Vericiguat-Arm wurden schwere UE von speziellem Interesse beobachtet, im Placebo-Arm waren es 3,3%. Die Ereignisraten des Auftretens schwerer symptomatischer Hypotonien betragen 1,3% im Vericiguat-Arm und 1,7% im Placebo-Arm. Im Vericiguat-Arm wurden schwere Synkopen bei 1,9% der Patienten beobachtet, im Placebo-Arm bei 1,4%. Bezüglich schwerer hepatischer UE von speziellem Interesse lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat feststellen (RR [95%-KI]: 2,36 [1,00; 5,57]; p=0,049), bei den anderen UE von speziellem Interesse zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Vericiguat-Arm traten bei 0,7% der Patienten schwere hepatische UE von speziellem Interesse auf, im Placebo-Arm waren es 0,3%. Damit trat das Ereignis generell sehr selten auf. Zudem ist der Effekt nicht mehr als geringfügig und wird daher nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse – UE nach SOC und PT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
VICTORIA	<p>Folgende UE nach SOC und PT werden dargestellt:</p> <p>UE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Milde UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Moderate UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. <p>Die deskriptive Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT erfolgt in Anhang 4-G.</p> <p>Die Analyse der UE basierte auf der ASaT-Population der Zielpopulation. Die ASaT-Population der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening) umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet. Patienten, die fälschlicherweise sowohl Vericiguat als auch Placebo erhielten, wurden gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet. In die Analyse gingen alle UE ein, die bis zu 14 Tage nach der letzten Behandlung mit Vericiguat oder Placebo aufgetreten sind. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0, die Einteilung in Schweregrade erfolgte durch den Prüfarzt gemäß den folgenden Kriterien:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Mild: Auftreten von Anzeichen oder Symptomen, aber leicht tolerierbar • Moderat: Beschwerden, die so stark sind, dass sie eine Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten verursachen. • Schwer: Arbeitsunfähig oder Unfähigkeit der Ausübung der üblichen Tätigkeit <p>Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es zum Tod führte, lebensbedrohlich war, zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führte, zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führte, zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler führte oder ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis war.</p> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurde jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt sowie das RR, OR und RD inkl. Wald-KI und der zum RR zugehörige p-Wert (Wald-Test). Für die Berechnung des RR wird ein log-Binomial-Modell verwendet, die Berechnung des OR basiert auf einem logistischen Regressionsmodell und die Berechnung der RD wird anhand der unstratifizierten Miettinen und Nurminen-Methode geschätzt. Zur Bewertung des Behandlungsunterschieds wird primär das RR herangezogen. Für sehr seltene Ereignisse oder sehr häufige Ereignisse (Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) wird das Peto-OR anstelle des RR und des OR berechnet.</p> <p>Für die Analyse aller UE nach SOC und PT werden zudem adjustierte p-Werte dargestellt, bei deren Berechnung das multiple Testproblem berücksichtigt wird. Auf SOC-Ebene wird eine FDR-Prozedur verwendet, auf PT-Ebene eine dFDR-Prozedur.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VICTORIA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die VICTORIA-Studie liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt UE nach SOC und PT wurde in der VICTORIA-Studie verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde basierend auf der ASaT-Population der Zielpopulation ausgewertet. Die ASaT-Population umfasste alle randomisierten Patienten der Zielpopulation (Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet. Patienten, die fälschlicherweise sowohl Vericiguat als auch Placebo erhielten, wurden gemäß der geplanten Behandlung ausgewertet. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauer der UE betrug im Mittel 13,1 Monate im Vericiguat-Arm und 12,9 Monate im Placebo-Arm (Median 11,4 Monate vs. 11,3 Monate). Zwischen den beiden Behandlungsarmen bestehen somit keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Beobachtungsdauer. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE nach SOC und PT wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	223 (10,4)	170 (7,9)	2,46 [0,74; 4,19]	1,35 [1,09; 1,66]	1,31 [1,08; 1,59]	0,005	0,116
Anämie	156 (7,2)	112 (5,2)	2,04 [0,60; 3,50]	1,42 [1,11; 1,83]	1,39 [1,10; 1,76]	0,006	n.s.
Thrombo- zytopenie	20 (0,9)	25 (1,2)	-0,23 [-0,87; 0,39]	0,80 [0,44; 1,44]	0,80 [0,44; 1,44]	0,453	n.s.
Herzerkran- kungen	504 (23,4)	568 (26,4)	-2,99 [-5,57; -0,40]	0,85 [0,74; 0,98]	0,89 [0,80; 0,98]	0,024	0,177
Angina pectoris	23 (1,1)	22 (1,0)	0,05 [-0,58; 0,68]	1,05 [0,58; 1,88]	1,04 [0,58; 1,87]	0,882	n.s.
Vorhof- flimmern	75 (3,5)	82 (3,8)	-0,33 [-1,46; 0,80]	0,91 [0,66; 1,25]	0,91 [0,67; 1,24]	0,567	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				Adjus- tierter p- Wert ^h
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	
Vorhofflattern	18 (0,8)	25 (1,2)	-0,33 [-0,96; 0,28]	0,72 [0,39; 1,31]	0,72 [0,39; 1,31]	0,283	n.s.
Bradykardie	17 (0,8)	24 (1,1)	-0,33 [-0,94; 0,27]	0,71 [0,38; 1,31]	0,71 [0,38; 1,31]	0,271	n.s.
Herz- insuffizienz	192 (8,9)	231 (10,7)	-1,82 [-3,61; -0,04]	0,81 [0,67; 1,00]	0,83 [0,69; 1,00]	0,046	n.s.
Herz- insuffizienz chronisch	17 (0,8)	32 (1,5)	-0,70 [-1,38; -0,07]	0,54 [0,31; 0,95]	0,54 [0,31; 0,95]	0,031	n.s.
Stauungs- insuffizienz	30 (1,4)	42 (2,0)	-0,56 [-1,36; 0,21]	0,71 [0,44; 1,14]	0,71 [0,45; 1,14]	0,155	n.s.
Palpitationen	29 (1,3)	23 (1,1)	0,28 [-0,39; 0,96]	1,26 [0,73; 2,19]	1,26 [0,73; 2,17]	0,405	n.s.
Ventrikuläre Extrasystolen	25 (1,2)	21 (1,0)	0,19 [-0,45; 0,83]	1,19 [0,67; 2,13]	1,19 [0,67; 2,13]	0,554	n.s.
Tachykardie ventrikulär	35 (1,6)	55 (2,6)	-0,93 [-1,82; -0,08]	0,63 [0,41; 0,97]	0,64 [0,42; 0,97]	0,035	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	60 (2,8)	46 (2,1)	0,65 [-0,28; 1,60]	1,31 [0,89; 1,94]	1,30 [0,89; 1,91]	0,171	0,541
Vertigo	32 (1,5)	36 (1,7)	-0,19 [-0,96; 0,57]	0,89 [0,55; 1,43]	0,89 [0,55; 1,43]	0,624	n.s.
Endokrine Erkrankungen	55 (2,6)	49 (2,3)	0,28 [-0,65; 1,21]	1,13 [0,76; 1,66]	1,12 [0,77; 1,64]	0,553	0,936
Hypothyreose	30 (1,4)	29 (1,3)	0,05 [-0,67; 0,76]	1,03 [0,62; 1,73]	1,03 [0,62; 1,72]	0,897	n.s.
Augen- erkrankungen	74 (3,4)	84 (3,9)	-0,47 [-1,61; 0,66]	0,88 [0,64; 1,20]	0,88 [0,65; 1,20]	0,416	0,767
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	537 (25,0)	474 (22,0)	2,92 [0,38; 5,45]	1,18 [1,02; 1,35]	1,13 [1,02; 1,26]	0,024	0,177
Abdominal- schmerz	30 (1,4)	27 (1,3)	0,14 [-0,56; 0,85]	1,11 [0,66; 1,88]	1,11 [0,66; 1,86]	0,691	n.s.
Schmerzen Oberbauch	33 (1,5)	26 (1,2)	0,32 [-0,38; 1,05]	1,27 [0,76; 2,14]	1,27 [0,76; 2,11]	0,361	n.s.
Obstipation	68 (3,2)	63 (2,9)	0,23 [-0,81; 1,27]	1,08 [0,76; 1,53]	1,08 [0,77; 1,51]	0,659	n.s.
Diarrhö	107 (5,0)	116 (5,4)	-0,42 [-1,76; 0,91]	0,92 [0,70; 1,20]	0,92 [0,71; 1,19]	0,534	n.s.
Dyspepsie	55 (2,6)	25 (1,2)	1,39 [0,60; 2,24]	2,23 [1,38; 3,59]	2,20 [1,38; 3,51]	<0,001	n.s.
Gastritis	20 (0,9)	25 (1,2)	-0,23 [-0,87; 0,39]	0,80 [0,44; 1,44]	0,80 [0,44; 1,44]	0,453	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				Adjustierter p-Wert ^h
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}	
Gastroösophageale Refluxerkrankung	39 (1,8)	15 (0,7)	1,11 [0,47; 1,83]	2,46 [1,44; 4,20]	2,46 [1,44; 4,20]	0,001	n.s.
Übelkeit	82 (3,8)	60 (2,8)	1,02 [-0,05; 2,11]	1,38 [0,98; 1,94]	1,37 [0,98; 1,90]	0,062	n.s.
Erbrechen	50 (2,3)	44 (2,0)	0,28 [-0,61; 1,17]	1,14 [0,76; 1,72]	1,14 [0,76; 1,70]	0,533	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	321 (14,9)	340 (15,8)	-0,89 [-3,05; 1,27]	0,93 [0,79; 1,10]	0,94 [0,82; 1,09]	0,418	0,767
Asthenie	41 (1,9)	47 (2,2)	-0,28 [-1,15; 0,58]	0,87 [0,57; 1,33]	0,87 [0,58; 1,32]	0,517	n.s.
Brustkorbschmerz	50 (2,3)	66 (3,1)	-0,74 [-1,74; 0,23]	0,75 [0,52; 1,09]	0,76 [0,53; 1,09]	0,133	n.s.
Ermüdung	41 (1,9)	42 (2,0)	-0,05 [-0,89; 0,79]	0,98 [0,63; 1,51]	0,98 [0,64; 1,49]	0,910	n.s.
Ödem peripher	82 (3,8)	80 (3,7)	0,09 [-1,06; 1,24]	1,03 [0,75; 1,40]	1,02 [0,76; 1,39]	0,875	n.s.
Periphere Schwellung	25 (1,2)	18 (0,8)	0,32 [-0,28; 0,96]	1,39 [0,76; 2,53]	1,39 [0,76; 2,53]	0,284	n.s.
Fieber	29 (1,3)	30 (1,4)	-0,05 [-0,76; 0,67]	0,97 [0,58; 1,61]	0,97 [0,58; 1,60]	0,894	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	110 (5,1)	103 (4,8)	0,32 [-0,98; 1,63]	1,07 [0,81; 1,41]	1,07 [0,82; 1,39]	0,625	0,958
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	745 (34,6)	743 (34,5)	0,08 [-2,77; 2,92]	1,00 [0,88; 1,14]	1,00 [0,92; 1,09]	0,958	0,958
Bronchitis	71 (3,3)	89 (4,1)	-0,84 [-1,99; 0,30]	0,79 [0,58; 1,09]	0,80 [0,59; 1,08]	0,147	n.s.
Zellulitis	45 (2,1)	39 (1,8)	0,28 [-0,56; 1,13]	1,16 [0,75; 1,78]	1,15 [0,75; 1,76]	0,510	n.s.
Gastroenteritis	36 (1,7)	31 (1,4)	0,23 [-0,52; 1,00]	1,16 [0,72; 1,89]	1,16 [0,72; 1,87]	0,540	n.s.
Grippe	65 (3,0)	49 (2,3)	0,74 [-0,22; 1,73]	1,34 [0,92; 1,95]	1,33 [0,92; 1,91]	0,131	n.s.
Infektion der unteren Atemwege	29 (1,3)	32 (1,5)	-0,14 [-0,87; 0,58]	0,90 [0,55; 1,50]	0,91 [0,55; 1,49]	0,698	n.s.
Nasopharyngitis	102 (4,7)	103 (4,8)	-0,05 [-1,33; 1,23]	0,99 [0,75; 1,31]	0,99 [0,76; 1,29]	0,940	n.s.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Pneumonie	135 (6,3)	157 (7,3)	-1,03 [-2,54; 0,48]	0,85 [0,67; 1,08]	0,86 [0,69; 1,07]	0,182	n.s.
Atemwegs- infektion	27 (1,3)	32 (1,5)	-0,23 [-0,96; 0,48]	0,84 [0,50; 1,41]	0,84 [0,51; 1,40]	0,512	n.s.
Sepsis	19 (0,9)	26 (1,2)	-0,33 [-0,97; 0,29]	0,73 [0,41; 1,31]	0,73 [0,41; 1,31]	0,294	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	108 (5,0)	100 (4,6)	0,37 [-0,92; 1,66]	1,08 [0,82; 1,43]	1,08 [0,83; 1,41]	0,572	n.s.
Harnwegs- infektion	79 (3,7)	81 (3,8)	-0,09 [-1,24; 1,05]	0,97 [0,71; 1,34]	0,97 [0,72; 1,32]	0,870	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatio- nen	266 (12,4)	270 (12,6)	-0,19 [-2,17; 1,79]	0,98 [0,82; 1,18]	0,98 [0,84; 1,15]	0,849	0,958
Unabsichtliche Überdosierung	58 (2,7)	40 (1,9)	0,84 [-0,06; 1,76]	1,46 [0,97; 2,20]	1,45 [0,97; 2,16]	0,068	n.s.
Kontusion	18 (0,8)	27 (1,3)	-0,42 [-1,07; 0,20]	0,67 [0,37; 1,20]	0,67 [0,37; 1,20]	0,177	n.s.
Sturz	51 (2,4)	51 (2,4)	-0,00 [-0,93; 0,92]	1,00 [0,67; 1,48]	1,00 [0,68; 1,47]	0,998	n.s.
Untersuchungen	317 (14,7)	348 (16,2)	-1,45 [-3,61; 0,71]	0,90 [0,76; 1,06]	0,91 [0,79; 1,05]	0,189	0,541
Bilirubin im Blut erhöht	14 (0,7)	23 (1,1)	-0,42 [-1,02; 0,14]	0,61 [0,32; 1,17]	0,61 [0,32; 1,17]	0,137	n.s.
Kreatinin im Blut erhöht	45 (2,1)	46 (2,1)	-0,05 [-0,92; 0,83]	0,98 [0,65; 1,48]	0,98 [0,65; 1,47]	0,914	n.s.
Kalium im Blut erhöht	20 (0,9)	22 (1,0)	-0,09 [-0,71; 0,52]	0,91 [0,49; 1,67]	0,91 [0,49; 1,67]	0,755	n.s.
Harnsäure im Blut erhöht	26 (1,2)	32 (1,5)	-0,28 [-1,00; 0,42]	0,81 [0,48; 1,36]	0,81 [0,49; 1,36]	0,427	n.s.
Gamma- Glutamyltrans- ferase erhöht	42 (2,0)	58 (2,7)	-0,74 [-1,67; 0,16]	0,72 [0,48; 1,07]	0,72 [0,49; 1,07]	0,107	n.s.
Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	20 (0,9)	26 (1,2)	-0,28 [-0,93; 0,35]	0,77 [0,43; 1,37]	0,77 [0,43; 1,37]	0,373	n.s.
Gewicht erniedrigt	27 (1,3)	22 (1,0)	0,23 [-0,42; 0,90]	1,23 [0,70; 2,17]	1,23 [0,70; 2,15]	0,474	n.s.
Gewicht erhöht	38 (1,8)	45 (2,1)	-0,33 [-1,17; 0,51]	0,84 [0,54; 1,30]	0,84 [0,55; 1,29]	0,437	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	470 (21,8)	523 (24,3)	-2,47 [-4,99; 0,04]	0,87 [0,75; 1,00]	0,90 [0,81; 1,00]	0,054	0,239
Appetit vermindert	34 (1,6)	29 (1,3)	0,23 [-0,50; 0,98]	1,17 [0,71; 1,93]	1,17 [0,72; 1,92]	0,527	n.s.
Dehydratation	29 (1,3)	43 (2,0)	-0,65 [-1,45; 0,12]	0,67 [0,42; 1,08]	0,67 [0,42; 1,08]	0,098	n.s.
Diabetes mellitus	37 (1,7)	47 (2,2)	-0,47 [-1,32; 0,37]	0,78 [0,51; 1,21]	0,79 [0,51; 1,21]	0,271	n.s.
Gicht	75 (3,5)	87 (4,0)	-0,56 [-1,71; 0,58]	0,86 [0,63; 1,17]	0,86 [0,64; 1,17]	0,336	n.s.
Hyperglykämie	24 (1,1)	20 (0,9)	0,19 [-0,43; 0,82]	1,20 [0,66; 2,18]	1,20 [0,66; 2,18]	0,546	n.s.
Hyperkaliämie	95 (4,4)	118 (5,5)	-1,07 [-2,38; 0,23]	0,80 [0,60; 1,05]	0,80 [0,62; 1,05]	0,106	n.s.
Hyperurikämie	66 (3,1)	56 (2,6)	0,46 [-0,54; 1,47]	1,18 [0,82; 1,70]	1,18 [0,83; 1,67]	0,360	n.s.
Hypoglykämie	34 (1,6)	32 (1,5)	0,09 [-0,66; 0,85]	1,06 [0,65; 1,73]	1,06 [0,66; 1,71]	0,806	n.s.
Hypokaliämie	76 (3,5)	77 (3,6)	-0,05 [-1,17; 1,07]	0,99 [0,71; 1,36]	0,99 [0,72; 1,35]	0,932	n.s.
Hyponatriämie	23 (1,1)	42 (2,0)	-0,88 [-1,65; -0,16]	0,54 [0,33; 0,91]	0,55 [0,33; 0,91]	0,019	n.s.
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochenkran- kungen	271 (12,6)	295 (13,7)	-1,12 [-3,15; 0,90]	0,91 [0,76; 1,08]	0,92 [0,79; 1,07]	0,277	0,676
Arthralgie	43 (2,0)	46 (2,1)	-0,14 [-1,01; 0,72]	0,93 [0,61; 1,42]	0,93 [0,62; 1,41]	0,746	n.s.
Rücken- schmerzen	52 (2,4)	50 (2,3)	0,09 [-0,83; 1,02]	1,04 [0,70; 1,54]	1,04 [0,71; 1,53]	0,843	n.s.
Muskel- spasmen	27 (1,3)	25 (1,2)	0,09 [-0,58; 0,77]	1,08 [0,63; 1,87]	1,08 [0,63; 1,85]	0,782	n.s.
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	22 (1,0)	29 (1,3)	-0,33 [-1,01; 0,33]	0,76 [0,43; 1,32]	0,76 [0,44; 1,32]	0,325	n.s.
Schmerz in einer Extremität	41 (1,9)	44 (2,0)	-0,14 [-0,99; 0,71]	0,93 [0,61; 1,43]	0,93 [0,61; 1,42]	0,741	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	64 (3,0)	65 (3,0)	-0,05 [-1,08; 0,98]	0,98 [0,69; 1,40]	0,98 [0,70; 1,38]	0,927	0,958
Erkrankungen des Nerven- systems	400 (18,6)	378 (17,6)	1,01 [-1,29; 3,32]	1,07 [0,92; 1,25]	1,06 [0,93; 1,20]	0,388	0,767
Schwindel- gefühl	141 (6,6)	130 (6,0)	0,51 [-0,95; 1,97]	1,09 [0,85; 1,39]	1,08 [0,86; 1,37]	0,493	n.s.
Kopf- schmerzen	74 (3,4)	55 (2,6)	0,88 [-0,14; 1,92]	1,36 [0,95; 1,93]	1,34 [0,95; 1,90]	0,091	n.s.
Synkope	89 (4,1)	80 (3,7)	0,42 [-0,75; 1,59]	1,12 [0,82; 1,52]	1,11 [0,83; 1,50]	0,482	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	91 (4,2)	121 (5,6)	-1,40 [-2,71; -0,10]	0,74 [0,56; 0,98]	0,75 [0,58; 0,98]	0,035	0,193
Schlaflosigkeit	30 (1,4)	46 (2,1)	-0,74 [-1,57; 0,04]	0,65 [0,41; 1,03]	0,65 [0,41; 1,03]	0,066	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	374 (17,4)	379 (17,6)	-0,24 [-2,51; 2,03]	0,98 [0,84; 1,15]	0,99 [0,87; 1,12]	0,836	0,958
Akute Nieren- schädigung	118 (5,5)	112 (5,2)	0,28 [-1,07; 1,63]	1,06 [0,81; 1,38]	1,05 [0,82; 1,35]	0,687	n.s.
Chronische Nieren- erkrankung	77 (3,6)	77 (3,6)	-0,00 [-1,12; 1,12]	1,00 [0,72; 1,38]	1,00 [0,73; 1,36]	0,998	n.s.
Nierenversagen	77 (3,6)	72 (3,3)	0,23 [-0,87; 1,34]	1,07 [0,77; 1,49]	1,07 [0,78; 1,47]	0,679	n.s.
Nierenfunk- tions- beeinträchti- gung	56 (2,6)	59 (2,7)	-0,14 [-1,12; 0,84]	0,95 [0,65; 1,37]	0,95 [0,66; 1,36]	0,775	n.s.
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	72 (3,3)	73 (3,4)	-0,05 [-1,14; 1,04]	0,99 [0,71; 1,37]	0,99 [0,72; 1,36]	0,930	0,958
Gutartige Prostata- hyperplasie	18 (0,8)	22 (1,0)	-0,19 [-0,79; 0,40]	0,82 [0,44; 1,52]	0,82 [0,44; 1,52]	0,524	n.s.
Gynäkomastie	27 (1,3)	24 (1,1)	0,14 [-0,53; 0,81]	1,13 [0,65; 1,96]	1,12 [0,65; 1,94]	0,674	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	426 (19,8)	434 (20,2)	-0,38 [-2,77; 2,01]	0,98 [0,84; 1,13]	0,98 [0,87; 1,11]	0,755	0,958
Chronisch- obstruktive Lungen- erkrankung	63 (2,9)	46 (2,1)	0,79 [-0,15; 1,75]	1,38 [0,94; 2,03]	1,37 [0,94; 1,99]	0,101	n.s.
Husten	103 (4,8)	91 (4,2)	0,56 [-0,69; 1,81]	1,14 [0,85; 1,52]	1,13 [0,86; 1,49]	0,380	n.s.
Dyspnoe	121 (5,6)	113 (5,3)	0,37 [-0,99; 1,74]	1,07 [0,83; 1,40]	1,07 [0,83; 1,37]	0,593	n.s.
Epistaxis	31 (1,4)	50 (2,3)	-0,88 [-1,73; -0,07]	0,61 [0,39; 0,97]	0,62 [0,40; 0,97]	0,035	n.s.
Pleuraerguss	27 (1,3)	32 (1,5)	-0,23 [-0,96; 0,48]	0,84 [0,50; 1,41]	0,84 [0,51; 1,40]	0,512	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	187 (8,7)	193 (9,0)	-0,28 [-1,99; 1,42]	0,97 [0,78; 1,19]	0,97 [0,80; 1,17]	0,744	0,958
Pruritus	32 (1,5)	42 (2,0)	-0,47 [-1,27; 0,32]	0,76 [0,48; 1,21]	0,76 [0,48; 1,20]	0,242	n.s.
Ausschlag	23 (1,1)	24 (1,1)	-0,05 [-0,69; 0,60]	0,96 [0,54; 1,70]	0,96 [0,54; 1,69]	0,882	n.s.
Hautulkus	29 (1,3)	28 (1,3)	0,05 [-0,66; 0,75]	1,04 [0,61; 1,75]	1,04 [0,62; 1,73]	0,895	n.s.
Chirurgische und medizinische Eingriffe	38 (1,8)	41 (1,9)	-0,14 [-0,96; 0,68]	0,93 [0,59; 1,44]	0,93 [0,60; 1,43]	0,732	0,958
Gefäß- erkrankungen	479 (22,3)	444 (20,6)	1,62 [-0,84; 4,07]	1,10 [0,95; 1,27]	1,08 [0,96; 1,21]	0,197	0,541
Hypertonie	42 (2,0)	54 (2,5)	-0,56 [-1,47; 0,33]	0,77 [0,51; 1,16]	0,78 [0,52; 1,16]	0,216	n.s.
Hypotonie	339 (15,8)	311 (14,5)	1,29 [-0,85; 3,44]	1,11 [0,94; 1,31]	1,09 [0,95; 1,26]	0,236	n.s.
Orthostase- syndrom	23 (1,1)	24 (1,1)	-0,05 [-0,69; 0,60]	0,96 [0,54; 1,70]	0,96 [0,54; 1,69]	0,882	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Eine SOC oder ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls die entsprechende Inzidenz bei $\geq 10\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einem der Behandlungsarme liegt.</p> <p>d: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.</p> <p>e: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>f: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>h: Adjustierte p-Werte für Behandlungsvergleiche von UE auf SOC-Ebene wurden unter Verwendung des FDR-Verfahrens berechnet, Behandlungsvergleiche von UE auf PT-Ebene wurden unter Verwendung des dFDR-Verfahrens berechnet. Nicht signifikant (d. h. „n.s.“) wird für alle PT in einer SOC berichtet, wenn die SOC die Kriterien für den Schwellenwert des p-Wertes im ersten Schritt des dFDR-Verfahrens nicht erfüllt hat. Adjustierte p-Werte sollten für die Auswertung/Interpretation der Ergebnisse verwendet werden, um die Anzahl der falschen Aussagen (d. h. statistische Erkenntnisse) zu reduzieren, wenn zahlreiche statistische Tests durchgeführt werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT lässt sich bezüglich der adjustierten p-Werte bei keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Mit höherer Wahrscheinlichkeit als Zufallsbefund zu betrachten sind die Fälle, bei denen der nominale p-Wert $< 0,05$ ist, aber der adjustierte p-Wert über dieser Schwelle liegt. Dies liegt bei folgenden SOC bzw. PT vor: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und PT Anämie, SOC Herzerkrankungen und PT Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz chronisch und Tachykardie, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und PT Dyspepsie, Gastroösophageale Refluxerkrankung und Hyponatriämie, SOC Psychiatrische Erkrankungen sowie PT Epistaxis.

Für die restlichen UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des nominalen und adjustierten p-Wertes.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	39 (1,8)	20 (0,9)	0,88 [0,19; 1,62]	1,92 [1,15; 3,21]	1,92 [1,15; 3,21]	0,013	0,090
Anämie	28 (1,3)	16 (0,7)	0,56 [-0,05; 1,20]	1,73 [0,96; 3,14]	1,73 [0,96; 3,14]	0,069	n.s.
Herz- erkrankungen	169 (7,9)	240 (11,2)	-3,30 [-5,07; -1,56]	0,68 [0,55; 0,83]	0,70 [0,58; 0,85]	<0,001	0,003
Vorhof- flimmern	9 (0,4)	26 (1,2)	-0,79 [-1,39; -0,27]	0,38 [0,19; 0,73]	0,38 [0,19; 0,73]	0,004	n.s.
Herz- insuffizienz	67 (3,1)	99 (4,6)	-1,49 [-2,66; -0,34]	0,67 [0,49; 0,91]	0,68 [0,50; 0,92]	0,012	n.s.
Stauungs- insuffizienz	11 (0,5)	22 (1,0)	-0,51 [-1,09; 0,01]	0,51 [0,26; 1,01]	0,51 [0,26; 1,01]	0,054	n.s.
Tachykardie ventrikulär	12 (0,6)	23 (1,1)	-0,51 [-1,10; 0,03]	0,53 [0,27; 1,03]	0,53 [0,27; 1,03]	0,062	n.s.
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts	85 (3,9)	78 (3,6)	0,32 [-0,83; 1,48]	1,09 [0,80; 1,50]	1,09 [0,81; 1,47]	0,578	0,998
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	37 (1,7)	37 (1,7)	-0,00 [-0,80; 0,79]	1,00 [0,63; 1,58]	1,00 [0,64; 1,57]	0,998	0,998
Leber- und Gallenerkran- kungen	34 (1,6)	20 (0,9)	0,65 [-0,02; 1,36]	1,69 [0,99; 2,89]	1,69 [0,99; 2,89]	0,055	0,259
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231 (10,7)	230 (10,7)	0,04 [-1,81; 1,89]	1,00 [0,83; 1,22]	1,00 [0,84; 1,19]	0,965	0,998
Zellulitis	23 (1,1)	17 (0,8)	0,28 [-0,31; 0,89]	1,35 [0,73; 2,52]	1,35 [0,73; 2,52]	0,341	n.s.
Pneumonie	81 (3,8)	100 (4,6)	-0,89 [-2,10; 0,32]	0,80 [0,59; 1,08]	0,81 [0,61; 1,08]	0,149	n.s.
Sepsis	13 (0,6)	22 (1,0)	-0,42 [-1,00; 0,12]	0,60 [0,31; 1,16]	0,60 [0,31; 1,16]	0,126	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				Adjustierter p-Wert ^h
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (2,4)	60 (2,8)	-0,37 [-1,34; 0,59]	0,86 [0,59; 1,26]	0,87 [0,60; 1,25]	0,443	0,998
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	67 (3,1)	80 (3,7)	-0,61 [-1,71; 0,49]	0,83 [0,60; 1,16]	0,84 [0,61; 1,15]	0,275	0,961
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	26 (1,2)	30 (1,4)	-0,19 [-0,89; 0,51]	0,86 [0,51; 1,47]	0,87 [0,51; 1,46]	0,590	0,998
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	40 (1,9)	38 (1,8)	0,09 [-0,72; 0,91]	1,05 [0,67; 1,65]	1,05 [0,68; 1,63]	0,821	0,998
Erkrankungen des Nervensystems	71 (3,3)	71 (3,3)	-0,00 [-1,08; 1,08]	1,00 [0,72; 1,40]	1,00 [0,72; 1,38]	0,998	0,998
Synkope	39 (1,8)	30 (1,4)	0,42 [-0,34; 1,20]	1,30 [0,81; 2,11]	1,30 [0,81; 2,08]	0,277	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	121 (5,6)	116 (5,4)	0,23 [-1,14; 1,60]	1,05 [0,80; 1,36]	1,04 [0,81; 1,34]	0,741	0,998
Akute Nierenschädigung	58 (2,7)	47 (2,2)	0,51 [-0,42; 1,45]	1,24 [0,84; 1,83]	1,23 [0,84; 1,80]	0,279	n.s.
Chronische Nierenerkrankung	35 (1,6)	25 (1,2)	0,46 [-0,24; 1,20]	1,41 [0,84; 2,36]	1,40 [0,84; 2,33]	0,196	n.s.
Nierenversagen	18 (0,8)	25 (1,2)	-0,33 [-0,96; 0,28]	0,72 [0,39; 1,31]	0,72 [0,39; 1,31]	0,283	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78 (3,6)	79 (3,7)	-0,05 [-1,18; 1,08]	0,99 [0,72; 1,36]	0,99 [0,73; 1,34]	0,933	0,998
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	30 (1,4)	27 (1,3)	0,14 [-0,56; 0,85]	1,11 [0,66; 1,88]	1,11 [0,66; 1,86]	0,691	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Gefäß- erkrankungen	72 (3,3)	74 (3,4)	-0,09 [-1,19; 1,00]	0,97 [0,70; 1,35]	0,97 [0,71; 1,34]	0,864	0,998
Hypotonie	31 (1,4)	38 (1,8)	-0,33 [-1,10; 0,44]	0,81 [0,50; 1,31]	0,82 [0,51; 1,31]	0,395	n.s.

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Eine SOC oder ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls die entsprechende Inzidenz bei ≥10% (bzw. ≥1% und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einem der Behandlungsarme liegt.
d: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.
e: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
f: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
g: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).
h: Adjustierte p-Werte für Behandlungsvergleiche von UE auf SOC-Ebene wurden unter Verwendung des FDR-Verfahrens berechnet, Behandlungsvergleiche von UE auf PT-Ebene wurden unter Verwendung des dFDR-Verfahrens berechnet. Nicht signifikant (d. h. "n.s.") wird für alle PT in einer SOC berichtet, wenn die SOC die Kriterien für den Schwellenwert des p-Wertes im ersten Schritt des dFDR-Verfahrens nicht erfüllt hat. Adjustierte p-Werte sollten für die Auswertung/Interpretation der Ergebnisse verwendet werden, um die Anzahl der falschen Aussagen (d. h. statistische Erkenntnisse) zu reduzieren, wenn zahlreiche statistische Tests durchgeführt werden.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Hinsichtlich der SUE nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat bei der SOC Herzerkrankungen bezüglich des adjustierten p-Wertes (RR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; $p < 0,001$, adjustierter p-Wert=0,003). Mit höherer Wahrscheinlichkeit als Zufallsbefund zu betrachten sind die Fälle, bei denen der nominale p-Wert $< 0,05$ ist, aber der adjustierte p-Wert über dieser Schwelle liegt. Dies liegt bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, sowie den PT Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz vor.

Für die restlichen SUE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des nominalen und adjustierten p-Wertes.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für milde UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	128 (5,9)	104 (4,8)	1,11 [-0,24; 2,48]	1,24 [0,95; 1,62]	1,23 [0,96; 1,58]	0,107	0,380
Anämie	88 (4,1)	64 (3,0)	1,11 [0,01; 2,24]	1,39 [1,00; 1,93]	1,37 [1,00; 1,89]	0,049	n.s.
Herz- erkrankungen	229 (10,6)	233 (10,8)	-0,19 [-2,05; 1,66]	0,98 [0,81; 1,19]	0,98 [0,83; 1,17]	0,840	0,966
Vorhof- flimmern	33 (1,5)	24 (1,1)	0,42 [-0,27; 1,13]	1,38 [0,81; 2,34]	1,37 [0,82; 2,32]	0,233	n.s.
Herz- insuffizienz	63 (2,9)	69 (3,2)	-0,28 [-1,33; 0,76]	0,91 [0,64; 1,29]	0,91 [0,65; 1,28]	0,594	n.s.
Palpitationen	24 (1,1)	16 (0,7)	0,37 [-0,21; 0,99]	1,50 [0,80; 2,79]	1,50 [0,80; 2,79]	0,204	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	44 (2,0)	29 (1,3)	0,70 [-0,08; 1,50]	1,53 [0,95; 2,45]	1,52 [0,95; 2,41]	0,079	0,380
Vertigo	24 (1,1)	24 (1,1)	-0,00 [-0,65; 0,65]	1,00 [0,57; 1,77]	1,00 [0,57; 1,75]	0,999	n.s.
Endokrine Erkrankungen	36 (1,7)	37 (1,7)	-0,05 [-0,84; 0,74]	0,97 [0,61; 1,54]	0,97 [0,62; 1,53]	0,904	0,966
Hypothyreose	22 (1,0)	22 (1,0)	-0,00 [-0,63; 0,63]	1,00 [0,55; 1,81]	1,00 [0,56; 1,80]	0,999	n.s.
Augen- erkrankungen	48 (2,2)	57 (2,6)	-0,42 [-1,36; 0,51]	0,84 [0,57; 1,24]	0,84 [0,58; 1,23]	0,373	0,784
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	386 (17,9)	334 (15,5)	2,41 [0,18; 4,64]	1,19 [1,01; 1,40]	1,16 [1,01; 1,32]	0,035	0,380
Schmerzen Oberbauch	22 (1,0)	18 (0,8)	0,19 [-0,41; 0,79]	1,22 [0,66; 2,28]	1,22 [0,66; 2,28]	0,526	0,614
Obstipation	49 (2,3)	46 (2,1)	0,14 [-0,75; 1,03]	1,07 [0,71; 1,60]	1,06 [0,72; 1,59]	0,757	0,757
Diarrhö	73 (3,4)	82 (3,8)	-0,42 [-1,55; 0,70]	0,89 [0,64; 1,22]	0,89 [0,65; 1,21]	0,460	0,614
Dyspepsie	40 (1,9)	23 (1,1)	0,79 [0,07; 1,55]	1,75 [1,05; 2,94]	1,74 [1,04; 2,89]	0,033	0,117

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Gastroösophageale Reflux- erkrankung	29 (1,3)	5 (0,2)	1,12 [0,63; 1,72]	4,15 [2,11; 8,14]	4,15 [2,11; 8,14]	<0,001	<0,001
Übelkeit	54 (2,5)	46 (2,1)	0,37 [-0,54; 1,29]	1,18 [0,79; 1,75]	1,17 [0,80; 1,73]	0,420	0,614
Erbrechen	25 (1,2)	32 (1,5)	-0,33 [-1,04; 0,37]	0,78 [0,46; 1,32]	0,78 [0,46; 1,31]	0,351	0,614
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Ver- abreichungsort	217 (10,1)	217 (10,1)	-0,00 [-1,81; 1,80]	1,00 [0,82; 1,22]	1,00 [0,84; 1,19]	0,996	0,996
Asthenie	27 (1,3)	29 (1,3)	-0,09 [-0,80; 0,60]	0,93 [0,55; 1,58]	0,93 [0,55; 1,57]	0,787	n.s.
Brustkorb- schmerz	25 (1,2)	38 (1,8)	-0,60 [-1,36; 0,12]	0,65 [0,39; 1,09]	0,66 [0,40; 1,09]	0,101	n.s.
Ermüdung	26 (1,2)	30 (1,4)	-0,19 [-0,89; 0,51]	0,86 [0,51; 1,47]	0,87 [0,51; 1,46]	0,590	n.s.
Ödem peripher	62 (2,9)	55 (2,6)	0,32 [-0,66; 1,31]	1,13 [0,78; 1,63]	1,13 [0,79; 1,61]	0,514	n.s.
Leber- und Gallen- erkrankungen	53 (2,5)	54 (2,5)	-0,05 [-0,99; 0,90]	0,98 [0,67; 1,44]	0,98 [0,67; 1,43]	0,920	0,966
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	437 (20,3)	428 (19,9)	0,41 [-1,99; 2,81]	1,03 [0,88; 1,19]	1,02 [0,91; 1,15]	0,738	0,966
Bronchitis	40 (1,9)	41 (1,9)	-0,05 [-0,88; 0,78]	0,97 [0,63; 1,51]	0,98 [0,63; 1,50]	0,909	n.s.
Grippe	50 (2,3)	32 (1,5)	0,84 [0,02; 1,69]	1,58 [1,01; 2,46]	1,56 [1,01; 2,42]	0,047	n.s.
Nasopharyn- gitis	88 (4,1)	88 (4,1)	-0,00 [-1,20; 1,19]	1,00 [0,74; 1,35]	1,00 [0,75; 1,33]	0,997	n.s.
Pneumonie	22 (1,0)	26 (1,2)	-0,19 [-0,84; 0,46]	0,84 [0,48; 1,49]	0,85 [0,48; 1,49]	0,561	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	78 (3,6)	72 (3,3)	0,28 [-0,83; 1,39]	1,09 [0,78; 1,50]	1,08 [0,79; 1,48]	0,620	n.s.
Harnwegs- infektion	38 (1,8)	51 (2,4)	-0,61 [-1,48; 0,25]	0,74 [0,48; 1,13]	0,74 [0,49; 1,13]	0,165	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen	159 (7,4)	132 (6,1)	1,25 [-0,25; 2,76]	1,22 [0,96; 1,55]	1,20 [0,96; 1,50]	0,103	0,380
Unabsichtliche Überdosierung	31 (1,4)	21 (1,0)	0,46 [-0,20; 1,15]	1,48 [0,85; 2,55]	1,48 [0,85; 2,55]	0,164	n.s.
Sturz	35 (1,6)	30 (1,4)	0,23 [-0,51; 0,99]	1,17 [0,72; 1,91]	1,17 [0,72; 1,89]	0,534	n.s.
Untersuchungen	218 (10,1)	238 (11,1)	-0,93 [-2,78; 0,91]	0,91 [0,75; 1,10]	0,92 [0,77; 1,09]	0,320	0,746
Kreatinin im Blut erhöht	28 (1,3)	30 (1,4)	-0,09 [-0,81; 0,61]	0,93 [0,55; 1,57]	0,93 [0,56; 1,56]	0,790	n.s.
Harnsäure im Blut erhöht	23 (1,1)	23 (1,1)	-0,00 [-0,64; 0,64]	1,00 [0,56; 1,79]	1,00 [0,56; 1,78]	0,999	n.s.
Gamma- Glutamyltrans- ferase erhöht	29 (1,3)	41 (1,9)	-0,56 [-1,35; 0,20]	0,70 [0,44; 1,14]	0,71 [0,44; 1,13]	0,150	n.s.
Gewicht erhöht	29 (1,3)	28 (1,3)	0,05 [-0,66; 0,75]	1,04 [0,61; 1,75]	1,04 [0,62; 1,73]	0,895	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	321 (14,9)	347 (16,1)	-1,22 [-3,38; 0,95]	0,91 [0,77; 1,08]	0,92 [0,80; 1,06]	0,271	0,746
Appetit vermindert	27 (1,3)	24 (1,1)	0,14 [-0,53; 0,81]	1,13 [0,65; 1,96]	1,12 [0,65; 1,94]	0,674	n.s.
Diabetes mellitus	22 (1,0)	21 (1,0)	0,05 [-0,57; 0,67]	1,05 [0,57; 1,91]	1,05 [0,57; 1,91]	0,879	n.s.
Gicht	42 (2,0)	42 (2,0)	-0,00 [-0,84; 0,84]	1,00 [0,65; 1,54]	1,00 [0,65; 1,53]	0,998	n.s.
Hyperkaliämie	70 (3,3)	82 (3,8)	-0,56 [-1,68; 0,55]	0,85 [0,61; 1,17]	0,85 [0,62; 1,17]	0,321	n.s.
Hyperurikämie	56 (2,6)	48 (2,2)	0,37 [-0,56; 1,31]	1,17 [0,79; 1,73]	1,17 [0,80; 1,71]	0,429	n.s.
Hypokaliämie	53 (2,5)	58 (2,7)	-0,23 [-1,20; 0,72]	0,91 [0,62; 1,33]	0,91 [0,63; 1,32]	0,629	n.s.
Hyponatriämie	17 (0,8)	22 (1,0)	-0,23 [-0,83; 0,35]	0,77 [0,41; 1,45]	0,77 [0,41; 1,45]	0,420	n.s.
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	183 (8,5)	181 (8,4)	0,09 [-1,58; 1,76]	1,01 [0,82; 1,25]	1,01 [0,83; 1,23]	0,916	0,966

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				Adjus- tierter p- Wert ^h
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	
Arthralgie	24 (1,1)	30 (1,4)	-0,28 [-0,98; 0,40]	0,80 [0,46; 1,37]	0,80 [0,47; 1,36]	0,411	n.s.
Rücken- schmerzen	26 (1,2)	26 (1,2)	-0,00 [-0,68; 0,67]	1,00 [0,58; 1,73]	1,00 [0,58; 1,72]	0,999	n.s.
Muskel- spasmen	22 (1,0)	21 (1,0)	0,05 [-0,57; 0,67]	1,05 [0,57; 1,91]	1,05 [0,57; 1,91]	0,879	n.s.
Schmerz in einer Extremität	32 (1,5)	28 (1,3)	0,19 [-0,53; 0,91]	1,14 [0,69; 1,91]	1,14 [0,69; 1,89]	0,605	n.s.
Gutartige, böartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (0,9)	25 (1,2)	-0,23 [-0,87; 0,39]	0,80 [0,44; 1,44]	0,80 [0,44; 1,44]	0,453	0,864
Erkrankungen des Nerven- systems	258 (12,0)	236 (11,0)	1,02 [-0,89; 2,93]	1,11 [0,92; 1,33]	1,09 [0,93; 1,29]	0,296	0,746
Schwindel- gefühl	114 (5,3)	106 (4,9)	0,37 [-0,95; 1,70]	1,08 [0,82; 1,42]	1,07 [0,83; 1,39]	0,582	n.s.
Kopf- schmerzen	55 (2,6)	41 (1,9)	0,65 [-0,24; 1,56]	1,35 [0,90; 2,03]	1,34 [0,90; 2,00]	0,151	n.s.
Synkope	22 (1,0)	18 (0,8)	0,19 [-0,41; 0,79]	1,22 [0,66; 2,28]	1,22 [0,66; 2,28]	0,526	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	55 (2,6)	74 (3,4)	-0,88 [-1,93; 0,14]	0,74 [0,52; 1,05]	0,74 [0,53; 1,05]	0,090	0,380
Schlaflosigkeit	23 (1,1)	30 (1,4)	-0,33 [-1,02; 0,34]	0,76 [0,44; 1,32]	0,77 [0,45; 1,31]	0,334	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	151 (7,0)	162 (7,5)	-0,51 [-2,08; 1,04]	0,93 [0,74; 1,17]	0,93 [0,75; 1,15]	0,516	0,903
Akute Nieren- schädigung	26 (1,2)	37 (1,7)	-0,51 [-1,26; 0,21]	0,70 [0,42; 1,16]	0,70 [0,43; 1,16]	0,164	n.s.
Chronische Nieren- erkrankung	25 (1,2)	24 (1,1)	0,05 [-0,61; 0,70]	1,04 [0,59; 1,83]	1,04 [0,60; 1,82]	0,887	n.s.
Nieren- versagen	23 (1,1)	15 (0,7)	0,37 [-0,20; 0,97]	1,53 [0,81; 2,89]	1,53 [0,81; 2,89]	0,193	n.s.
Nierenfunk- tions- beeinträch- tigung	25 (1,2)	30 (1,4)	-0,23 [-0,93; 0,45]	0,83 [0,49; 1,42]	0,83 [0,49; 1,41]	0,497	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	55 (2,6)	51 (2,4)	0,18 [-0,75; 1,13]	1,08 [0,73; 1,59]	1,08 [0,74; 1,57]	0,696	0,966
Gynäkomastie	23 (1,1)	19 (0,9)	0,19 [-0,42; 0,81]	1,21 [0,66; 2,22]	1,21 [0,66; 2,22]	0,536	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media- stinums	263 (12,2)	270 (12,6)	-0,33 [-2,30; 1,64]	0,97 [0,81; 1,16]	0,97 [0,83; 1,14]	0,742	0,966
Husten	88 (4,1)	76 (3,5)	0,56 [-0,59; 1,72]	1,16 [0,85; 1,59]	1,16 [0,86; 1,56]	0,341	n.s.
Dyspnoe	62 (2,9)	54 (2,5)	0,37 [-0,61; 1,36]	1,15 [0,80; 1,67]	1,15 [0,80; 1,64]	0,453	n.s.
Epistaxis	20 (0,9)	39 (1,8)	-0,88 [-1,62; -0,19]	0,52 [0,31; 0,87]	0,52 [0,31; 0,87]	0,013	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	138 (6,4)	136 (6,3)	0,09 [-1,38; 1,56]	1,02 [0,79; 1,30]	1,01 [0,81; 1,28]	0,904	0,966
Pruritus	27 (1,3)	34 (1,6)	-0,33 [-1,06; 0,39]	0,79 [0,48; 1,32]	0,79 [0,48; 1,31]	0,367	n.s.
Gefäß- erkrankungen	287 (13,3)	252 (11,7)	1,62 [-0,36; 3,60]	1,16 [0,97; 1,39]	1,14 [0,97; 1,33]	0,109	0,380
Hypertonie	26 (1,2)	33 (1,5)	-0,33 [-1,05; 0,38]	0,78 [0,47; 1,32]	0,79 [0,47; 1,31]	0,359	n.s.
Hypotonie	214 (9,9)	172 (8,0)	1,95 [0,24; 3,67]	1,27 [1,03; 1,57]	1,24 [1,03; 1,51]	0,026	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p- Wert ^h
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Eine SOC oder ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls die entsprechende Inzidenz bei $\geq 10\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einem der Behandlungsarme liegt.</p> <p>d: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.</p> <p>e: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>f: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>h: Adjustierte p-Werte für Behandlungsvergleiche von UE auf SOC-Ebene wurden unter Verwendung des FDR-Verfahrens berechnet, Behandlungsvergleiche von UE auf PT-Ebene wurden unter Verwendung des dFDR-Verfahrens berechnet. Nicht signifikant (d. h. "n.s.") wird für alle PT in einer SOC berichtet, wenn die SOC die Kriterien für den Schwellenwert des p-Wertes im ersten Schritt des dFDR-Verfahrens nicht erfüllt hat. Adjustierte p-Werte sollten für die Auswertung/Interpretation der Ergebnisse verwendet werden, um die Anzahl der falschen Aussagen (d. h. statistische Erkenntnisse) zu reduzieren, wenn zahlreiche statistische Tests durchgeführt werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Hinsichtlich der milden UE nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat bei dem PT Gastroösophageale Refluxerkrankung bezüglich des adjustierten p-Wertes (RR [95%-KI]: 4,15 [2,11; 8,14]; $p < 0,001$, adjustierter p-Wert $< 0,001$). Mit höherer Wahrscheinlichkeit als Zufallsbefund zu betrachten sind die Fälle, bei denen der nominale p-Wert $< 0,05$ ist, aber der adjustierte p-Wert über dieser Schwelle liegt. Dies liegt bei folgenden SOC bzw. PT vor: PT Anämie, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und PT Dyspepsie, PT Grippe, PT Epistaxis sowie PT Hypotonie.

Für die restlichen milden UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des nominalen und adjustierten p-Wertes.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für moderate UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjust ierter p- Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	76 (3,5)	55 (2,6)	0,97 [-0,05; 2,03]	1,40 [0,98; 1,98]	1,38 [0,98; 1,94]	0,064	0,332
Anämie	50 (2,3)	39 (1,8)	0,51 [-0,35; 1,39]	1,29 [0,84; 1,97]	1,28 [0,85; 1,94]	0,241	n.s.
Herz- erkrankungen	218 (10,1)	241 (11,2)	-1,07 [-2,93; 0,77]	0,89 [0,74; 1,08]	0,90 [0,76; 1,08]	0,254	0,617
Vorhof- flimmern	32 (1,5)	39 (1,8)	-0,33 [-1,11; 0,45]	0,82 [0,51; 1,31]	0,82 [0,52; 1,30]	0,402	n.s.
Herz- insuffizienz	89 (4,1)	99 (4,6)	-0,47 [-1,70; 0,76]	0,89 [0,67; 1,20]	0,90 [0,68; 1,19]	0,454	n.s.
Augen- erkrankungen	22 (1,0)	28 (1,3)	-0,28 [-0,95; 0,37]	0,78 [0,45; 1,37]	0,79 [0,45; 1,37]	0,394	0,744
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	175 (8,1)	153 (7,1)	1,02 [-0,57; 2,61]	1,16 [0,92; 1,45]	1,14 [0,93; 1,41]	0,208	0,590
Diarrhö	33 (1,5)	34 (1,6)	-0,05 [-0,81; 0,71]	0,97 [0,60; 1,57]	0,97 [0,60; 1,56]	0,900	n.s.
Übelkeit	29 (1,3)	17 (0,8)	0,56 [-0,06; 1,21]	1,69 [0,95; 3,03]	1,69 [0,95; 3,03]	0,076	n.s.
Erbrechen	24 (1,1)	10 (0,5)	0,65 [0,13; 1,24]	2,29 [1,17; 4,50]	2,29 [1,17; 4,50]	0,016	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	102 (4,7)	128 (6,0)	-1,21 [-2,57; 0,13]	0,79 [0,60; 1,03]	0,80 [0,62; 1,03]	0,078	0,332
Brustkorb- schmerz	20 (0,9)	25 (1,2)	-0,23 [-0,87; 0,39]	0,80 [0,44; 1,44]	0,80 [0,44; 1,44]	0,453	n.s.
Ödem peripher	23 (1,1)	21 (1,0)	0,09 [-0,53; 0,72]	1,10 [0,60; 1,98]	1,10 [0,60; 1,98]	0,763	n.s.
Leber- und Gallen- erkrankungen	32 (1,5)	33 (1,5)	-0,05 [-0,80; 0,70]	0,97 [0,59; 1,58]	0,97 [0,60; 1,57]	0,899	0,997
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	259 (12,0)	274 (12,7)	-0,70 [-2,68; 1,27]	0,94 [0,78; 1,12]	0,94 [0,81; 1,11]	0,484	0,775

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				Adjustierter p-Wert ^h
	Vericiguat (N ^b =2.152)	Placebo (N ^b =2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^f	p-Wert ^g	
Moderate UE nach SOC und PT ^c							
Bronchitis	26 (1,2)	43 (2,0)	-0,79 [-1,58; -0,04]	0,60 [0,37; 0,98]	0,60 [0,37; 0,98]	0,041	n.s.
Pneumonie	46 (2,1)	55 (2,6)	-0,42 [-1,35; 0,49]	0,83 [0,56; 1,24]	0,84 [0,57; 1,23]	0,364	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	28 (1,3)	23 (1,1)	0,23 [-0,43; 0,91]	1,22 [0,70; 2,12]	1,22 [0,70; 2,11]	0,483	n.s.
Harnwegsinfektion	33 (1,5)	25 (1,2)	0,37 [-0,33; 1,09]	1,32 [0,78; 2,23]	1,32 [0,79; 2,21]	0,293	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	65 (3,0)	92 (4,3)	-1,26 [-2,40; -0,14]	0,70 [0,50; 0,96]	0,71 [0,52; 0,96]	0,029	0,332
Untersuchungen	115 (5,3)	124 (5,8)	-0,42 [-1,80; 0,95]	0,92 [0,71; 1,20]	0,93 [0,72; 1,19]	0,547	0,775
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	167 (7,8)	193 (9,0)	-1,21 [-2,88; 0,44]	0,85 [0,69; 1,06]	0,86 [0,71; 1,05]	0,151	0,515
Gicht	30 (1,4)	36 (1,7)	-0,28 [-1,04; 0,47]	0,83 [0,51; 1,35]	0,83 [0,51; 1,35]	0,456	n.s.
Hyperkaliämie	23 (1,1)	38 (1,8)	-0,70 [-1,44; 0,01]	0,60 [0,36; 1,01]	0,60 [0,36; 1,01]	0,055	n.s.
Hypokaliämie	23 (1,1)	20 (0,9)	0,14 [-0,47; 0,76]	1,15 [0,63; 2,10]	1,15 [0,63; 2,10]	0,647	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	91 (4,2)	117 (5,4)	-1,21 [-2,51; 0,07]	0,77 [0,58; 1,02]	0,78 [0,60; 1,02]	0,065	0,332
Rückenschmerzen	24 (1,1)	23 (1,1)	0,05 [-0,60; 0,69]	1,04 [0,59; 1,85]	1,04 [0,59; 1,84]	0,885	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	120 (5,6)	121 (5,6)	-0,05 [-1,43; 1,33]	0,99 [0,76; 1,28]	0,99 [0,78; 1,27]	0,944	0,997
Schwindelgefühl	30 (1,4)	25 (1,2)	0,23 [-0,45; 0,93]	1,20 [0,70; 2,05]	1,20 [0,71; 2,03]	0,499	n.s.
Synkope	30 (1,4)	34 (1,6)	-0,19 [-0,93; 0,55]	0,88 [0,54; 1,44]	0,88 [0,54; 1,44]	0,613	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	35 (1,6)	44 (2,0)	-0,42 [-1,25; 0,39]	0,79 [0,51; 1,24]	0,80 [0,51; 1,23]	0,307	0,652
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	155 (7,2)	154 (7,2)	0,04 [-1,51; 1,59]	1,01 [0,80; 1,27]	1,01 [0,81; 1,25]	0,956	0,997

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^c	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^g	Adjust ierter p- Wert ^h
Akute Nieren- schädigung	44 (2,0)	38 (1,8)	0,28 [-0,55; 1,12]	1,16 [0,75; 1,80]	1,16 [0,75; 1,78]	0,505	n.s.
Chronische Nieren- erkrankung	30 (1,4)	33 (1,5)	-0,14 [-0,88; 0,59]	0,91 [0,55; 1,49]	0,91 [0,56; 1,48]	0,702	n.s.
Nieren- versagen	40 (1,9)	40 (1,9)	-0,00 [-0,83; 0,82]	1,00 [0,64; 1,56]	1,00 [0,65; 1,54]	0,998	n.s.
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	25 (1,2)	26 (1,2)	-0,05 [-0,72; 0,62]	0,96 [0,55; 1,67]	0,96 [0,56; 1,66]	0,887	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media- stinums	153 (7,1)	153 (7,1)	-0,00 [-1,55; 1,54]	1,00 [0,79; 1,26]	1,00 [0,81; 1,24]	0,997	0,997
Chronisch- obstruktive Lungen- erkrankung	25 (1,2)	12 (0,6)	0,60 [0,05; 1,21]	2,03 [1,06; 3,88]	2,03 [1,06; 3,88]	0,032	n.s.
Dyspnoe	60 (2,8)	55 (2,6)	0,23 [-0,74; 1,21]	1,09 [0,75; 1,58]	1,09 [0,76; 1,56]	0,638	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	47 (2,2)	51 (2,4)	-0,19 [-1,10; 0,72]	0,92 [0,62; 1,37]	0,92 [0,62; 1,36]	0,681	0,891
Gefäß- erkrankungen	171 (7,9)	183 (8,5)	-0,56 [-2,21; 1,08]	0,93 [0,75; 1,15]	0,93 [0,76; 1,14]	0,503	0,775
Hypotonie	117 (5,4)	129 (6,0)	-0,56 [-1,96; 0,83]	0,90 [0,70; 1,17]	0,91 [0,71; 1,16]	0,429	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjust ierter p- Wert ^h
Moderate UE nach SOC und PT ^c							
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Eine SOC oder ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls die entsprechende Inzidenz bei $\geq 10\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einem der Behandlungsarme liegt.</p> <p>d: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.</p> <p>e: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>f: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>h: Adjustierte p-Werte für Behandlungsvergleiche von UE auf SOC-Ebene wurden unter Verwendung des FDR-Verfahrens berechnet, Behandlungsvergleiche von UE auf PT-Ebene wurden unter Verwendung des dFDR-Verfahrens berechnet. Nicht signifikant (d. h. "n.s.") wird für alle PT in einer SOC berichtet, wenn die SOC die Kriterien für den Schwellenwert des p-Wertes im ersten Schritt des dFDR-Verfahrens nicht erfüllt hat. Adjustierte p-Werte sollten für die Auswertung/Interpretation der Ergebnisse verwendet werden, um die Anzahl der falschen Aussagen (d. h. statistische Erkenntnisse) zu reduzieren, wenn zahlreiche statistische Tests durchgeführt werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>							

Hinsichtlich der moderaten UE nach SOC und PT lässt sich bezüglich der adjustierten p-Werte bei keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Mit höherer Wahrscheinlichkeit als Zufallsbefund zu betrachten sind die Fälle, bei denen der nominale p-Wert $< 0,05$ ist, aber der adjustierte p-Wert über dieser Schwelle liegt. Dies liegt bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und den PT Erbrechen, Bronchitis und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung vor.

Für die restlichen moderaten UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des nominalen und adjustierten p-Wertes.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, und zusätzlich Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	38 (1,8)	21 (1,0)	0,79 [0,10; 1,53]	1,79 [1,07; 3,00]	1,79 [1,07; 3,00]	0,026	0,186
Anämie	28 (1,3)	15 (0,7)	0,60 [0,01; 1,24]	1,84 [1,01; 3,36]	1,84 [1,01; 3,36]	0,047	n.s.
Herz- erkrankungen	173 (8,0)	228 (10,6)	-2,56 [-4,31; -0,83]	0,74 [0,60; 0,91]	0,76 [0,63; 0,92]	0,004	0,060
Vorhofflimmern	11 (0,5)	27 (1,3)	-0,74 [-1,36; -0,19]	0,43 [0,23; 0,81]	0,43 [0,23; 0,81]	0,009	n.s.
Herz- insuffizienz	65 (3,0)	88 (4,1)	-1,07 [-2,20; 0,04]	0,73 [0,53; 1,01]	0,74 [0,54; 1,01]	0,059	n.s.
Tachykardie ventrikulär	14 (0,7)	23 (1,1)	-0,42 [-1,02; 0,14]	0,61 [0,32; 1,17]	0,61 [0,32; 1,17]	0,137	n.s.
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	73 (3,4)	78 (3,6)	-0,23 [-1,35; 0,88]	0,93 [0,67; 1,29]	0,94 [0,68; 1,28]	0,677	0,895
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	34 (1,6)	32 (1,5)	0,09 [-0,66; 0,85]	1,06 [0,65; 1,73]	1,06 [0,66; 1,71]	0,806	0,895
Leber- und Gallen- erkrankungen	33 (1,5)	23 (1,1)	0,46 [-0,22; 1,18]	1,44 [0,84; 2,46]	1,43 [0,84; 2,43]	0,182	0,545
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214 (9,9)	218 (10,1)	-0,19 [-1,99; 1,61]	0,98 [0,80; 1,19]	0,98 [0,82; 1,17]	0,835	0,895
Pneumonie	77 (3,6)	92 (4,3)	-0,70 [-1,88; 0,47]	0,83 [0,61; 1,13]	0,84 [0,62; 1,13]	0,239	n.s.
Sepsis	11 (0,5)	22 (1,0)	-0,51 [-1,09; 0,01]	0,51 [0,26; 1,01]	0,51 [0,26; 1,01]	0,054	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (2,4)	61 (2,8)	-0,42 [-1,40; 0,54]	0,85 [0,58; 1,23]	0,85 [0,59; 1,23]	0,390	0,692
Untersuchungen	20 (0,9)	25 (1,2)	-0,23 [-0,87; 0,39]	0,80 [0,44; 1,44]	0,80 [0,44; 1,44]	0,453	0,692

VICTORIA ^a Schwere UE nach SOC und PT ^c	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p-Wert ^h
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörungen	65 (3,0)	89 (4,1)	-1,12 [-2,25; -0,01]	0,72 [0,52; 1,00]	0,73 [0,53; 1,00]	0,050	0,186
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	22 (1,0)	38 (1,8)	-0,74 [-1,49; - 0,04]	0,57 [0,34; 0,97]	0,58 [0,34; 0,97]	0,040	0,186
Gutartige, böartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	37 (1,7)	34 (1,6)	0,14 [-0,64; 0,92]	1,09 [0,68; 1,74]	1,09 [0,69; 1,73]	0,721	0,895
Erkrankungen des Nerven- systems	79 (3,7)	70 (3,3)	0,42 [-0,68; 1,53]	1,13 [0,82; 1,57]	1,13 [0,82; 1,55]	0,455	0,692
Synkope	41 (1,9)	30 (1,4)	0,51 [-0,26; 1,30]	1,37 [0,85; 2,21]	1,37 [0,86; 2,18]	0,191	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	122 (5,7)	111 (5,2)	0,51 [-0,85; 1,87]	1,10 [0,85; 1,44]	1,10 [0,86; 1,41]	0,461	0,692
Akute Nieren- schädigung	55 (2,6)	43 (2,0)	0,56 [-0,34; 1,47]	1,29 [0,86; 1,92]	1,28 [0,86; 1,90]	0,222	n.s.
Chronische Nieren- erkrankung	29 (1,3)	25 (1,2)	0,19 [-0,50; 0,88]	1,16 [0,68; 1,99]	1,16 [0,68; 1,97]	0,585	n.s.
Nierenversagen	25 (1,2)	22 (1,0)	0,14 [-0,50; 0,79]	1,14 [0,64; 2,02]	1,14 [0,64; 2,01]	0,661	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media- stinums	84 (3,9)	84 (3,9)	-0,00 [-1,17; 1,17]	1,00 [0,73; 1,36]	1,00 [0,74; 1,34]	0,998	0,998
Chronisch- obstruktive Lungen- erkrankung	26 (1,2)	26 (1,2)	-0,00 [-0,68; 0,67]	1,00 [0,58; 1,73]	1,00 [0,58; 1,72]	0,999	n.s.
Gefäß- erkrankungen	72 (3,3)	81 (3,8)	-0,42 [-1,54; 0,69]	0,88 [0,64; 1,22]	0,89 [0,65; 1,21]	0,457	0,692
Hypotonie	34 (1,6)	42 (2,0)	-0,37 [-1,19; 0,42]	0,81 [0,51; 1,27]	0,81 [0,52; 1,27]	0,354	n.s.

VICTORIA ^a	n (%)		Vericiguat vs. Placebo				
	Vericiguat (N ^b = 2.152)	Placebo (N ^b = 2.151)	Unterschied in % vs. Placebo [95%-KI] ^d	OR [95%-KI] ^e	RR [95%-KI] ^f	p- Wert ^{f,g}	Adjus- tierter p-Wert ^h
Schwere UE nach SOC und PT ^c							

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Eine SOC oder ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls die entsprechende Inzidenz bei $\geq 10\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einem der Behandlungsarme liegt.
d: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.
e: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
f: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
g: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums).
h: Adjustierte p-Werte für Behandlungsvergleiche von UE auf SOC-Ebene wurden unter Verwendung des FDR-Verfahrens berechnet, Behandlungsvergleiche von UE auf PT-Ebene wurden unter Verwendung des dFDR-Verfahrens berechnet. Nicht signifikant (d. h. "n.s.") wird für alle PT in einer SOC berichtet, wenn die SOC die Kriterien für den Schwellenwert des p-Wertes im ersten Schritt des dFDR-Verfahrens nicht erfüllt hat. Adjustierte p-Werte sollten für die Auswertung/ Interpretation der Ergebnisse verwendet werden, um die Anzahl der falschen Aussagen (d. h. statistische Erkenntnisse) zu reduzieren, wenn zahlreiche statistische Tests durchgeführt werden.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Hinsichtlich der schweren UE nach SOC und PT lässt sich bezüglich der adjustierten p-Werte bei keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Mit höherer Wahrscheinlichkeit als Zufallsbefund zu betrachten sind die Fälle, bei denen der nominale p-Wert $< 0,05$ ist, aber der adjustierte p-Wert über dieser Schwelle liegt. Dies liegt bei folgenden SOC bzw. PT vor: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und PT Anämie, SOC Herzerkrankungen und PT Vorhofflimmern, sowie SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.

Für die restlichen schweren UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des nominalen und adjustierten p-Wertes.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung nur eine direkt vergleichende RCT (VICTORIA) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

¹⁷ unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie VICTORIA

Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensationsereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
Mortalität													
Gesamtmortalität	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kardiovaskulär-bedingter Tod	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
Morbidität													
<i>Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</i>													
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
<i>Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</i>													
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensationsereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung													
<i>Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite</i>													
Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen</i>													
Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensationsereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
<i>Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung</i>													
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung</i>													
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
KCCQ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensationsereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
UE													
Gesamtraten jeglicher UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE von speziellem Interesse	○	○	○	○	○	○	●	●	○	○	○	●	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse für die gesamte Studienpopulation. Für die UE von speziellem Interesse waren a priori Subgruppenanalysen für die Endpunkte Synkope und symptomatische Hypotonie geplant.</p> <p>Die für die Studienpopulation präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Abstammung in Nordamerika wird als nicht relevant angesehen und wird daher nicht berechnet. Es liegen sowohl Subgruppenanalysen nach Abstammung als auch nach geografischer Region vor (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die für die Studienpopulation präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Ejektionsfraktion zu Baseline (<40% vs. ≥40%) entfällt für die im Dossier dargestellte Zielpopulation, da diese ausschließlich die Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (<40%) umfasst (siehe Abschnitt 4.2.5.5).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>													

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie VICTORIA

VICTORIA^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
Mortalität													
Gesamtmortalität	0,863	0,186	0,172	0,169	0,075	0,697	0,687	0,602	0,105	n.a.	0,077	0,934	0,720
Kardiovaskulär- bedingter Tod	0,827	0,051	0,129	0,445	0,078	0,653	0,954	0,396	0,063	0,866	0,143	0,936	0,589
Morbidität													
<i>Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</i>													
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär- bedingter Tod und Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung	0,169	0,016^b	0,856	0,696	0,126	0,256	0,312	0,915	<0,001^b	0,915	0,870	0,602	0,605
Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung	0,063	0,017^b	0,914	0,289	0,134	0,222	0,107	0,669	<0,001^b	0,917	0,582	0,138	0,647
<i>Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</i>													
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität	0,320	0,088	0,859	0,659	0,100	0,332	0,258	0,927	0,001^b	0,971	0,918	0,599	0,662

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensationsereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung													
<i>Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite</i>													
Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	0,074	0,026^b	0,918	0,285	0,295	0,210	0,133	0,548	0,001^b	0,794	0,510	0,257	0,992
Dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite	0,072	0,265	0,205	0,482	0,823	0,130	0,488	0,561	0,983	0,584	0,256	0,770	0,052
<i>Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen</i>													
Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)	0,363	0,010^b	0,713	0,019^b	0,124	0,093	0,120	0,010^b	0,005^b	0,268	0,309	0,052	0,951
Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen	0,826	0,055	0,558	0,159	0,301	0,207	0,417	0,078	0,137	0,596	0,746	0,254	0,851

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensationsereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
<i>Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung</i>													
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	0,965	0,128	0,250	0,318	0,129	0,498	0,850	0,609	0,298	0,663	0,285	0,975	0,750
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	0,141	0,084	0,157	0,266	0,895	0,225	0,518	0,328	0,003^b	0,052	0,434	0,770	0,008^b
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	0,964	0,466	0,888	0,957	0,211	0,837	0,990	0,925	0,851	0,701	0,848	0,214	0,742
<i>Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung</i>													
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	0,180	0,057	0,965	0,441	0,400	0,414	0,793	0,291	0,009^b	0,724	0,385	0,254	0,832
<i>EQ-5D VAS</i>													
Verbesserung des Baseline-Scores um	0,443	0,713	0,557	0,782	0,056	0,457	0,043^b	0,672	0,185	0,713	0,364	0,984	0,055

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
mindestens 7 Punkte													
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 10 Punkte	0,504	0,575	0,984	0,948	0,011^b	0,202	0,017^b	0,804	0,315	0,975	0,605	0,673	0,080
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	0,439	0,763	0,377	0,774	0,061	0,331	0,126	0,922	0,556	0,121	0,433	0,927	0,598
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 7 Punkte	0,762	0,504	0,508	0,854	0,956	0,269	0,145	0,803	0,405	0,979	0,308	0,834	0,002^b
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 10 Punkte	0,802	0,295	0,657	0,667	0,898	0,515	0,102	0,761	0,176	0,578	0,377	0,933	0,005^b
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	0,782	0,794	0,384	0,807	0,862	0,729	0,525	0,398	0,645	0,455	0,442	0,937	0,002^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
KCCQ – TSS													
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	0,434	0,403	0,862	0,736	0,290	0,138	0,671	0,536	0,220	0,780	0,019^b	0,449	0,190
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	0,804	0,499	0,824	0,922	0,892	0,796	0,957	0,720	0,204	0,346	0,057	0,342	0,132
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	0,296	0,606	0,627	0,411	0,237	0,222	0,734	0,321	0,740	0,861	0,350	0,755	0,063
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	0,909	0,969	0,985	0,440	0,345	0,257	0,760	0,736	0,137	0,780	0,242	0,969	0,840

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensationsereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
KCCQ – CSS													
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	0,713	0,413	0,360	0,873	0,735	0,615	0,804	0,977	0,469	0,070	0,137	0,622	0,241
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	0,883	0,757	0,828	0,583	0,279	0,553	0,807	0,540	0,530	0,120	0,116	0,236	0,110
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	0,523	0,620	0,793	0,201	0,709	0,012^b	0,965	0,730	0,346	0,906	0,257	0,561	0,136
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	0,331	0,403	0,974	0,372	0,777	<0,001^b	0,248	0,855	0,047^b	0,548	0,232	0,660	0,166

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
KCCQ – OSS													
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	0,737	0,838	0,559	0,703	0,509	0,575	0,934	0,847	0,956	0,547	0,810	0,970	0,214
Verbesserung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	0,641	0,611	0,418	0,668	0,861	0,930	0,741	0,412	0,959	0,927	0,141	0,483	0,051
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 5 Punkte	0,977	0,859	0,573	0,810	0,324	0,569	0,636	0,670	0,877	0,722	0,638	0,360	0,530
Verschlechterung des Baseline-Scores um mindestens 15 Punkte (ergänzende Analyse)	0,840	0,729	0,969	0,512	0,872	0,006^b	0,995	0,637	0,641	0,990	0,758	0,548	0,603
UE													
<i>Gesamtraten jeglicher UE</i>													
Jegliche UE	0,291	0,138	0,943	0,171	0,431	0,842	0,436	0,142	0,209	0,624	0,470	0,525	0,347

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA ^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
SUE	0,331	0,341	0,634	0,721	0,508	0,424	0,199	0,790	0,136	0,987	0,494	0,348	0,457
Milde UE	0,558	0,345	0,303	0,636	0,635	0,923	0,906	0,611	0,810	0,525	0,373	0,491	0,276
Moderate UE	0,012^b	0,179	0,397	0,103	0,428	0,400	0,858	0,096	0,452	0,971	0,298	0,892	0,045^b
Schwere UE	0,530	0,329	0,275	0,871	0,444	0,157	0,493	0,650	0,259	0,689	0,874	0,554	0,339
UE, die zum Therapieabbruch führen	0,143	0,507	0,660	0,875	0,046^b	0,543	0,138	0,977	0,700	0,350	0,746	0,985	0,963
<i>UE von speziellem Interesse</i>													
UE von speziellem Interesse	0,126	0,313	0,411	0,661	0,608	0,968	0,748	0,424	0,039^b	0,759	0,661	0,608	0,229
SUE von speziellem Interesse	0,067	0,274	0,937	0,072	0,946	0,313	0,739	0,327	0,043^b	0,660	0,196	0,626	0,734
Milde UE von speziellem Interesse	0,129	0,513	0,921	0,630	0,646	0,648	0,963	0,362	0,414	0,395	0,616	0,591	0,668
Moderate UE von speziellem Interesse	0,024^b	0,195	0,584	0,900	0,695	0,986	0,554	0,776	0,204	0,892	0,637	0,899	0,103
Schwere UE von speziellem Interesse	0,541	0,898	0,128	0,448	0,905	0,860	0,512	0,037^b	0,196	0,993	0,674	0,375	0,426
<i>UE nach SOC und PT</i>													
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,651	0,442	0,925	0,982	0,278	0,907	0,578	0,218	0,314	0,414	0,789	0,578	0,148

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA ^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
Anämie	0,710	0,857	0,577	0,522	0,204	0,460	0,697	0,081	0,464	0,120	0,482	0,759	0,127
Herzerkrankungen	0,088	0,048^b	0,588	0,669	0,183	0,387	0,334	0,522	0,655	0,193	0,875	0,684	0,069
Herzinsuffizienz	0,336	0,509	0,980	0,227	0,713	0,900	0,088	0,391	0,831	0,019^b	0,340	0,850	0,193
Herzinsuffizienz chronisch	0,016^b	0,690	0,553	0,590	0,722	0,569	0,605	0,404	0,109	0,230	0,474	0,432	0,496
Tachykardie ventrikulär	0,015^b	0,123	0,921	0,389	0,074	0,897	0,954	0,982	0,652	0,353	0,266	0,867	0,920
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	0,897	0,622	0,057	0,301	0,763	0,114	0,040^b	0,424	0,386	0,552	0,641	0,032^b	0,840
Dyspepsie	0,090	0,637	0,166	0,529	0,977	0,247	0,508	0,752	0,232	0,523	0,634	0,179	0,365
Gastroöso- phageale Refluxerkrankung	0,566	0,333	0,236	0,291	0,185	0,229	0,277	0,218	0,336	0,985	0,208	0,711	0,848
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c
Hyponatriämie	0,488	0,785	0,359	0,403	0,874	0,371	0,891	0,698	0,745	0,851	0,107	0,964	0,666
Psychiatrische Erkrankungen	0,669	0,779	0,538	0,165	0,850	0,949	0,483	0,541	0,610	0,572	0,954	0,080	0,421
Erkrankungen der Atemwege, des	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA ^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
Brustraums und Mediastinums													
Epistaxis	0,032^b	0,071	0,378	0,290	0,395	0,011^b	0,899	0,122	0,320	0,649	0,844	0,636	0,992
<i>SUE nach SOC und PT</i>													
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,452	0,097	0,662	0,833	0,483	0,289	0,415	0,210	0,502	0,412	0,808	0,425	0,638
Herzkrankungen	0,039^b	0,604	0,241	0,971	0,503	0,181	0,934	0,408	0,694	0,858	0,997	0,045^b	0,366
Vorhofflimmern	0,346	0,115	0,152	0,517	0,792	0,471	0,452	0,387	0,154	0,717	0,915	0,454	0,124
Herzinsuffizienz	0,230	0,785	0,665	0,147	0,595	0,955	0,443	0,902	0,447	0,684	0,641	0,759	0,975
<i>Milde UE nach SOC und PT</i>													
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c
Anämie	0,159	0,685	0,888	0,788	0,799	0,033^b	0,940	0,159	0,097	0,990	0,858	0,790	0,522
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	0,200	0,982	0,031^b	0,481	0,970	0,351	0,042^b	0,944	0,780	0,383	0,720	0,063	0,823
Dyspepsie	0,380	0,704	0,177	0,598	0,930	0,251	0,602	0,630	0,418	0,659	0,961	0,330	0,563
Gastroöso- phageale Refluxerkrankung	0,111	0,862	0,203	0,337	0,402	0,210	0,147	0,562	0,457	0,998	0,043^b	0,515	0,609

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA ^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c
Grippe	0,370	0,495	0,286	0,569	0,416	0,313	0,519	0,285	0,723	0,406	0,347	0,312	0,485
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c
Epistaxis	0,024^b	0,141	0,633	0,662	0,499	0,024^b	0,868	0,139	0,286	0,299	0,823	0,863	0,946
Gefäßerkrankungen	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c
Hypotonie	0,040^b	0,321	0,868	0,528	0,481	0,725	0,414	0,346	0,904	0,440	0,570	0,942	0,648
<i>Moderate UE nach SOC und PT</i>													
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c
Erbrechen	0,031^b	0,074	0,235	0,606	0,898	0,148	0,081	0,293	0,361	0,996	0,959	0,489	0,655
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c
Bronchitis	0,583	0,987	0,482	0,317	0,334	0,224	0,330	0,286	0,647	0,804	0,993	0,521	0,240
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe	<0,001^b	0,375	0,608	0,550	0,172	0,739	0,010^b	0,969	0,022^b	0,464	0,053	0,418	0,407

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA^a Endpunkt	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensations- ereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
bedingte Komplikationen													
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c	n.p. ^c
Chronisch- obstruktive Lungenerkrankung	0,781	0,634	0,380	0,465	0,820	0,647	0,015^b	0,737	0,296	0,698	0,698	0,309	0,959
<i>Schwere UE nach SOC und PT</i>													
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,639	0,048^b	0,845	0,547	0,953	0,096	0,093	0,671	0,420	0,521	0,540	0,422	0,285
Anämie	0,660	0,455	0,350	0,329	0,840	0,403	0,203	0,653	0,257	0,521	0,755	0,917	0,430
Herzerkrankungen	0,171	0,634	0,790	0,484	0,544	0,255	0,259	0,156	0,936	0,679	0,853	0,249	0,481
Vorhofflimmern	0,179	0,090	0,460	0,502	0,427	0,431	0,561	0,335	0,124	0,596	0,805	0,162	0,478
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	0,519	0,252	0,232	0,186	0,595	0,306	0,788	0,985	0,531	0,934	0,470	0,574	0,949
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	0,082	0,139	0,747	0,729	0,291	0,814	0,955	0,463	0,666	0,172	0,756	0,913	0,133

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA^a	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2	Geschlecht	Geografische Region	Dekompensationsereignis	eGFR bei Randomisierung	NYHA-Klasse zu Baseline	Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline	NT-proBNP zu Baseline	Ejektionsfraktion zu Baseline	Abstammung	CCSA-Klasse bei Randomisierung	Diabetes mellitus
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019. b: Interaktions p-Wert <0,05. c: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (not performed, „n.p.“), da der p-Wert des Behandlungseffekts nicht unter 0,05 liegt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>													

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Mortalität – Gesamtmortalität

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für den Endpunkt Gesamtmortalität.

4.3.1.3.2.2 Mortalität – Kardiovaskulär-bedingter Tod

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für den Endpunkt kardiovaskulär-bedingter Tod.

4.3.1.3.2.3 Morbidität – Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		Interaktions-p-Wert ^g
Kardio-vaskulär-bedingter Tod oder Herz-insuffizienz-bedingte Hospitalisierung	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f	
Altersgruppe 2											
<75 Jahre	1.523	507 (33,3)	31,2	NR [- ; -]	1.538	604 (39,3)	39,0	NR [23,5; -]	0,81 [0,72; 0,91]	<0,001	0,016
≥75 Jahre	635	266 (41,9)	40,9	23,1 [19,3; -]	620	247 (39,8)	40,0	28,1 [20,9; -]	1,05 [0,88; 1,24]	0,651	
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)											
Q1 (≤1.556)	489	106 (21,7)	17,1	NR [- ; -]	507	141 (27,8)	23,6	NR [- ; -]	0,74 [0,57; 0,95]	0,019	<0,001
Q2 (>1.556 – ≤2.816)	520	140 (26,9)	22,8	NR [- ; -]	494	173 (35,0)	32,4	NR [28,4; -]	0,72 [0,57; 0,89]	0,003	
Q3 (>2.816 – ≤5.314)	511	180 (35,2)	34,0	NR [27,1; -]	520	223 (42,9)	45,0	23,6 [16,9; -]	0,77 [0,63; 0,94]	0,009	
Q4 (>5.314)	548	315 (57,5)	74,0	10,2 [8,4; 12,0]	524	268 (51,1)	63,2	13,4 [9,8; 19,5]	1,17 [0,99; 1,37]	0,074	
a: Datenschnitt: 18.06.2019.											
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.											
c: Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.											
d: Kaplan-Meier-Methode.											
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (Region und Abstammung), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.											
f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung											

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		
Kardio- vaskulär- bedingter Tod oder Herz- insuffizienz- bedingte Hospitali- sierung	N ^b	n (%)	Ereig- nis- rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%- KI] ^d	N ^b	n (%)	Ereig- nis- rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%- KI] ^d	HR [95%-KI] ^e	p- Wert ^f	Inter- aktions- p-Wert ^g
(Region und Abstammung).											
g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.											
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.											

Für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ergaben sich in der VICTORIA-Studie Effektmodifikationen hinsichtlich der Altersgruppe 2 und des NT-proBNP zu Baseline.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte bei Patienten <75 Jahre in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder eines kardiovaskulär-bedingten Todes um 19% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,81 [0,72; 0,91]; p<0,001). Für Patienten ≥75 Jahre zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach Alter in den Endpunkten zur Wirksamkeit wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder eines kardiovaskulär-bedingten Todes um 23 bis 28% für Patienten mit einem NT-proBNP ≤1.556 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,74 [0,57; 0,95]; p=0,019), NT-proBNP von >1.556 bis ≤2.816 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,72 [0,57; 0,89]; p=0,003) und NT-proBNP von >2.816 bis ≤5.314 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,77 [0,63; 0,94]; p=0,009). Für Patienten mit einem NT-proBNP über 5.314 pg/ml zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Behandlungseffekte waren für die Quartile 1-3 jeweils gleichgerichtet und statistisch signifikant. Für Patienten mit einem NT-proBNP über 5.314 pg/ml zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach NT-proBNP in der Wirksamkeit wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	N ^b	n (%)	Ereignisrate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	N ^b	n (%)	Ereignisrate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f	Interaktions-p-Wert ^g
Altersgruppe 2											
<75 Jahre	1.523	393 (25,8)	24,2	NR [- ; -]	1.538	470 (30,6)	30,4	NR [- ; -]	0,81 [0,71; 0,92]	0,002	0,017
≥75 Jahre	635	209 (32,9)	32,2	NR [27,1; -]	620	189 (30,5)	30,6	NR [- ; -]	1,08 [0,89; 1,31]	0,477	
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)											
Q1 (≤1.556)	489	89 (18,2)	14,3	NR [- ; -]	507	125 (24,7)	21,0	NR [- ; -]	0,70 [0,53; 0,92]	0,012	<0,001
Q2 (>1.556 – ≤2.816)	520	116 (22,3)	19,0	NR [- ; -]	494	138 (27,9)	25,8	NR [- ; -]	0,74 [0,58; 0,95]	0,017	
Q3 (>2.816 – ≤5.314)	511	143 (28,0)	27,0	NR [- ; -]	520	181 (34,8)	36,5	NR [25,7; -]	0,75 [0,61; 0,94]	0,010	
Q4 (>5.314)	548	224 (40,9)	52,6	19,2 [13,8; 26,3]	524	185 (35,3)	43,6	NR [22,6; -]	1,21 [1,00; 1,48]	0,056	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.</p> <p>d: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (Region und Abstammung), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>											

Für die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ergaben sich in der VICTORIA-Studie Effektmodifikationen hinsichtlich der Altersgruppe 2 und des NT-proBNP zu Baseline.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte bei Patienten <75 Jahre in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung um 19% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%KI]: 0,81 [0,71; 0,92]; p=0,002). Für Patienten ≥75 Jahre zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach Alter in den Endpunkten zur Wirksamkeit wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung um 25 bis 30% für Patienten mit einem NT-proBNP ≤ 1.556 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,70 [0,53; 0,92]; $p=0,012$), NT-proBNP von >1.556 bis ≤ 2.816 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,95]; $p=0,017$) und NT-proBNP von >2.816 bis ≤ 5.314 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,75 [0,61; 0,94]; $p=0,010$). Für Patienten mit einem NT-proBNP über 5.314 pg/ml zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach NT-proBNP wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

4.3.1.3.2.4 Morbidität – Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion $<40\%$ zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		
Gesamtmortalität oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane	HR [95%-KI] ^e	P-Wert ^f	Interaktions-p-Wert ^g
				Zeit ^d in Monate n [95%-KI] ^d				Zeit ^d in Monaten n [95%-KI] ^d			
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)											
Q1 (≤ 1.556)	489	111 (22,7)	17,9	NR [- ; -]	507	145 (28,6)	24,3	NR [- ; -]	0,75 [0,59; 0,96]	0,024	0,001
Q2 ($<1.556 - \geq 2.816$)	520	148 (28,5)	24,1	NR [- ; -]	494	181 (36,6)	33,9	NR [24,9; -]	0,72 [0,58; 0,90]	0,003	
Q3 ($<2.816 - \geq 5.314$)	511	193 (37,8)	36,5	NR [23,7; -]	520	231 (44,4)	46,6	20,7 [15,6; -]	0,80 [0,66; 0,97]	0,019	
Q4 (>5.314)	548	339 (61,9)	79,6	9,1 [7,4; 11,0]	524	296 (56,5)	69,8	10,2 [8,1; 15,2]	1,14 [0,97; 1,33]	0,131	

VICTORIA ^a	Vericiguat			Placebo			Vericiguat vs. Placebo				
Gesamtmortalität oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	N ^b	n (%)	Ereignis-	Mediane	N ^b	n (%)	Ereignis-	Mediane	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f	Interaktions-p-Wert ^g
			rate % ^c	Zeit ^d in Monate n [95%-KI] ^d			rate % ^c	Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d			

a: Datenschnitt: 18.06.2019.

b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.

c: Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.

d: Kaplan-Meier-Methode.

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (Region und Abstammung), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).

g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung ergab sich in der VICTORIA-Studie eine Effektmodifikation hinsichtlich des NT-proBNP zu Baseline.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos für das Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder des Todes jedweder Ursache um 20 bis 28% für Patienten mit einem NT-proBNP ≤ 1.556 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,96]; p=0,024), NT-proBNP von >1.556 bis ≤ 2.816 pg/ml zu Baseline (HR [95% KI]: 0,72 [0,58; 0,90]; p=0,003) und NT-proBNP von >2.816 bis ≤ 5.314 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97]; p=0,019). Für Patienten mit einem NT-proBNP über 5.314 pg/ml zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach NT-proBNP wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

4.3.1.3.2.5 Morbidität – Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f	
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite											
Altersgruppe 2											
<75 Jahre	1.523	417 (27,4)	26,1	NR [-; -]	1.538	497 (32,3)	32,6	NR [-; -]	0,81 [0,71; 0,92]	0,002	0,026
≥75 Jahre	635	217 (34,2)	34,0	NR [27,1; -]	620	200 (32,3)	33,0	NR [28,4; -]	1,06 [0,87; 1,28]	0,575	
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)											
Q1 (≤1.556)	489	94 (19,2)	15,3	NR [-; -]	507	129 (25,4)	21,8	NR [-; -]	0,72 [0,55; 0,94]	0,017	0,001
Q2 (>1.556 – ≤2.816)	520	127 (24,4)	21,2	NR [-; -]	494	149 (30,2)	28,5	NR [-; -]	0,75 [0,59; 0,95]	0,016	
Q3 (>2.816 – ≤5.314)	511	148 (29,0)	28,4	NR [-; -]	520	188 (36,2)	38,4	NR [25,7; -]	0,76 [0,61; 0,94]	0,010	
Q4 (>5.314)	548	234 (42,7)	56,0	16,7 [11,9; 26,3]	524	197 (37,6)	47,6	25,5 [20,9; -]	1,19 [0,98; 1,44]	0,079	
a: Datenschnitt: 18.06.2019.											
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.											
c: Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.											
d: Kaplan-Meier-Methode.											
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (Region und Abstammung), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.											
f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).											
g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.											
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.											

Für den kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite ergaben sich in der VICTORIA-Studie Effektmodifikationen hinsichtlich der Altersgruppe 2 und des NT-proBNP zu Baseline.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte bei Patienten <75 Jahre in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite um 19% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,81 [0,71; 0,92]; p=0,002). Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach Alter in den Endpunkten zur Wirksamkeit wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos für das Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite um 24 bis 28% für Patienten mit einem NT-proBNP ≤ 1.556 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,94]; p=0,017), NT-proBNP von >1.556 bis ≤ 2.816 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,95]; p=0,016) und NT-proBNP von >2.816 bis ≤ 5.314 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,94]; p=0,010). Für Patienten mit einem NT-proBNP über 5.314 pg/ml zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach NT-proBNP wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für den Endpunkt dringende Herzinsuffizienz bedingte Visite.

4.3.1.3.2.6 Morbidität – Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		Interaktions-p-Wert ^f
	N ^b	n (%)	Follow-up-Zeit (Jahre)	Ereignis-rate % ^c	N ^b	n (%)	Follow-up-Zeit (Jahre)	Ereignis-rate % ^c	HR [95%-KI] ^{d,e}	p-Wert ^e	
Altersgruppe 2											
<75 Jahre											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	1.523	705 (46,3)	1.922,0	36,7	1.538	872 (56,7)	1.915,1	45,5	0,81 [0,72; 0,90]	<0,001	0,010
≥ 75 Jahre											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	635	344 (54,2)	794,8	43,3	620	331 (53,4)	765,4	43,2	1,02 [0,87; 1,20]	0,811	
Geografische Region											
Asien-Pazifik											

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		Interaktions-p-Wert ^f
	N ^b	n (%)	Follow-up-Zeit (Jahre)	Ereignis-rate % ^c	N ^b	n (%)	Follow-up-Zeit (Jahre)	Ereignis-rate % ^c	HR [95%-KI] ^{d,e}	p-Wert ^e	
Herzinsuffizienzbedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	511	290 (56,8)	603,7	48,0	503	285 (56,7)	608,9	46,8	1,02 [0,85; 1,22]	0,816	0,019
Osteuropa											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	722	321 (44,5)	936,3	34,3	718	398 (55,4)	902,1	44,1	0,79 [0,67; 0,92]	0,003	
Latein- und Südamerika											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	316	89 (28,2)	346,5	25,7	324	134 (41,4)	358,9	37,3	0,69 [0,52; 0,91]	0,008	
Nordamerika											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	243	141 (58,0)	322,2	43,8	244	183 (75,0)	317,2	57,7	0,77 [0,61; 0,97]	0,028	
Westeuropa											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	366	208 (56,8)	508,2	40,9	369	203 (55,0)	493,3	41,2	1,00 [0,81; 1,23]	0,979	
Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline											
Ja											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	330	202 (61,2)	381,3	53,0	330	178 (53,9)	365,0	48,8	1,10 [0,89; 1,36]	0,397	0,010
Nein											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	1.824	844 (46,3)	2.332,1	36,2	1.825	1.025 (56,2)	2.311,7	44,3	0,82 [0,74; 0,91]	<0,001	
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)											
Q1 (≤1.556)											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	489	149 (30,5)	695,5	21,4	507	208 (41,0)	699,1	29,8	0,73 [0,59; 0,91]	0,005	0,005
Q2 (>1.556 - ≤2.816)											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	520	199 (38,3)	705,1	28,2	494	255 (51,6)	652,2	39,1	0,72 [0,59; 0,88]	0,001	
Q3 (>2.816 - ≤5.314)											

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		Interaktions-p-Wert ^f
	N ^b	n (%)	Follow-up-Zeit (Jahre)	Ereignis-rate % ^c	N ^b	n (%)	Follow-up-Zeit (Jahre)	Ereignis-rate % ^c	HR [95%-KI] ^{d,e}	p-Wert ^e	
Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	511	268 (52,4)	638,5	42,0	520	337 (64,8)	639,5	52,7	0,79 [0,66; 0,95]	0,010	
Q4 (>5.314)											
Gesamtzahl an Ereignissen ^g	548	377 (68,8)	570,0	66,1	524	357 (68,1)	553,7	64,5	1,04 [0,88; 1,22]	0,635	

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Anzahl an Ereignissen pro 100 Patienten- Follow-up-Jahre.
d: Vericiguat vs. Placebo.
e: Berechnet mittels des Anderson-Gill-Modells stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung). Um mögliche Korrelationen von mehreren Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen eines Patienten zu berücksichtigen, wurden robuste Schätzer der Standardfehler verwendet.
f: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.
g: Gesamtanzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (erste und wiederkehrende).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) ergaben sich in der VICTORIA-Studie Effektmodifikationen hinsichtlich der Altersgruppe 2, der geografischen Region, der Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline und des NT-proBNP zu Baseline.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte bei Patienten <75 Jahre in einer Verringerung des Risikos des Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) um 19% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,81 [0,72; 0,90]; p<0,001). Für Patienten ≥75 Jahre zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach Alter in den Endpunkten zur Wirksamkeit wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos des Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung im Vergleich zu Placebo um 21 bis 31% für Patienten in Osteuropa (HR [95%-KI]: 0,79 [0,67; 0,92]; p=0,003), in Latein- und Südamerika (HR [95%-KI]: 0,69 [0,52; 0,91]; p=0,008) und in Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,77 [0,61; 0,97]; p=0,028). Es zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für die Regionen Westeuropa und Asien-Pazifik. Diese Effektmodifikation nach geografischer Region zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos des Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung im Vergleich zu Placebo um 18% für Patienten ohne Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,82 [0,74; 0,91]; $p < 0,001$). Es zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen bei Patienten, die zu Baseline Sacubitril/Valsartan eingenommen hatten. Diese Effektmodifikation nach Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos des Auftretens einer Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierung im Vergleich zu Placebo um 21 bis 28% für Patienten mit einem NT-proBNP ≤ 1.556 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,73 [0,59; 0,91]; $p = 0,005$), NT-proBNP von > 1.556 bis ≤ 2.816 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,88]; $p = 0,001$) und NT-proBNP von > 2.816 bis ≤ 5.314 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,79 [0,66; 0,95]; $p = 0,010$). Für Patienten mit einem NT-proBNP über 5.314 pg/ml zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach NT-proBNP wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für den Endpunkt Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen.

4.3.1.3.2.7 Morbidität – Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung.

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	N ^b	n (%)	Ereignisrate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	N ^b	n (%)	Ereignisrate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f	Interaktions-p-Wert ^g
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)											
Q1 (≤1.556)	489	4 (0,8)	0,6	NR [- ; -]	507	10 (2,0)	1,5	NR [- ; -]	0,41 [0,13; 1,31]	0,135	0,003
Q2 (>1.556 - ≤2.816)	520	12 (2,3)	1,7	NR [- ; -]	494	3 (0,6)	0,5	NR [- ; -]	3,75 [1,06; 13,30]	0,029	
Q3 (>2.816 - ≤5.314)	511	15 (2,9)	2,4	NR [- ; -]	520	7 (1,3)	1,1	NR [- ; -]	2,16 [0,88; 5,30]	0,073	
Q4 (>5.314)	548	7 (1,3)	1,2	NR [- ; -]	524	15 (2,9)	2,8	NR [- ; -]	0,44 [0,18; 1,08]	0,104	
Diabetes mellitus											
Ja	1.051	31 (2,9)	2,4	NR [- ; -]	985	18 (1,8)	1,5	NR [- ; -]	1,62 [0,91; 2,89]	0,102	0,008
Nein	1.107	8 (0,7)	0,6	NR [- ; -]	1.173	19 (1,6)	1,3	NR [- ; -]	0,44 [0,19; 0,99]	0,044	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.</p> <p>d: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (Region und Abstammung), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>											

Für den Endpunkt Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung ergaben sich in der VICTORIA-Studie Effektmodifikationen hinsichtlich des NT-proBNP zu Baseline und des Diabetes mellitus.

Bei Patienten mit einem NT-proBNP von >1.556 bis ≤2.816 pg/ml zu Baseline zeigte sich eine Erhöhung des Risikos eines Auftretens einer Myokardinfarkt-bedingten Hospitalisierung zuungunsten von Vericiguat (HR [95%-KI]: 3,75 [1,06; 13,30]; p=0,029). Bei den anderen NT-proBNP-Kategorien lag allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor; jedoch zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Vericiguat für das 1. und das 4. Quartil. Für die Interpretation der Ergebnisse muss zudem beachtet werden, dass die Anzahl an Patienten mit Ereignis in den Behandlungsarmen aller Subgruppen gering ist.

Zudem zeigte sich in keiner weiteren Subgruppenanalyse nach NT-proBNP ein Nachteil für das 2. Quartil des NT-proBNP (>1.556 bis ≤ 2.816 pg/ml). Die Effektmodifikation wurde daher als nicht fazitrelevant angesehen.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte bei Patienten ohne Diabetes mellitus in einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos eines Auftretens einer Myokardinfarktbedingten Hospitalisierung um 56% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,44 [0,19; 0,99]; $p=0,044$). Für Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für die Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Anzahl an Patienten mit Ereignis in den Behandlungsarmen der beiden Subgruppen gering ist. Zudem ist der vorliegende Unterschied bei Patienten ohne Diabetes mellitus nicht mehr als geringfügig. Die Effektmodifikation wurde daher als nicht fazitrelevant angesehen.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für den Endpunkt Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung.

4.3.1.3.2.8 Morbidität – Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion $<40\%$ zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo		Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI] ^d	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f	
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)											
Q1 (≤ 1.556)	489	142 (29,0)	24,8	NR [29,5; -]	507	179 (35,3)	33,6	NR [23,9; -]	0,76 [0,61; 0,95]	0,016	0,009
Q2 (>1.556 - ≤ 2.816)	520	174 (33,5)	31,5	NR [-; -]	494	198 (40,1)	41,1	26,6 [19,0; -]	0,78 [0,64; 0,96]	0,014	
Q3 (>2.816 - ≤ 5.314)	511	200 (39,1)	41,3	27,1 [18,4; -]	520	238 (45,8)	53,7	16,9 [12,4; -]	0,79 [0,65; 0,95]	0,011	
Q4 (>5.314)	548	273 (49,8)	69,3	11,0 [9,4; 14,8]	524	239 (45,6)	62,0	15,0 [11,0; 24,0]	1,12 [0,94; 1,33]	0,201	
a: Datenschnitt: 18.06.2019.											
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion $<40\%$ zu Screening.											
c: Gesamtzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.											
d: Kaplan-Meier-Methode.											
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung (Region und Abstammung), Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.											
f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).											

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo						
Kardio- vaskulär- bedingte Hospitali- sierung	N^b	n (%)	Ereig- nis- rate %^c	Mediane Zeit^d in Monaten [95%-KI]^d	N^b	n (%)	Ereig- nis- rate %^c	Mediane Zeit^d in Monaten [95%-KI]^d	HR [95%-KI]^e	p- Wert^f	Inter- aktions- p-Wert^g

g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung ergab sich in der VICTORIA-Studie eine Effektmodifikation hinsichtlich des NT-proBNP zu Baseline.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte in einer Verringerung des Risikos eines Auftretens einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung um 21 bis 24% für Patienten mit einem NT-proBNP ≤ 1.556 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,95]; p=0,016), NT-proBNP von >1.556 bis ≤ 2.816 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,78 [0,64; 0,96]; p=0,014) und NT-proBNP von >2.816 bis ≤ 5.314 pg/ml zu Baseline (HR [95%-KI]: 0,79 [0,65; 0,95]; p=0,011). Für Patienten mit einem NT-proBNP über 5.314 pg/ml zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund des häufigeren Auftretens der Effektmodifikation nach NT-proBNP wird diese in Abschnitt 4.3.1.3.2.14 diskutiert.

4.3.1.3.2.9 Morbidität – EQ-5D VAS

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion $<40\%$ zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter- aktions- p-Wert ^g
EQ-5D VAS	N^b	n (%)	N^b	n (%)	RR^c [95%-KI]	p- Wert^d	OR^e [95%- KI]	RD^f [95%-KI]	
NYHA-Klasse zu Baseline									
Klasse I oder II	1.034	430 (41,6)	1.052	451 (42,9)	0,97 [0,88; 1,08]	0,592	0,95 [0,80; 1,13]	-1,16 [-5,39; 3,08]	0,043
Klasse III oder IV	717	346 (48,3)	687	292 (42,5)	1,14 [1,01; 1,27]	0,032	1,26 [1,02; 1,56]	5,75 [0,53; 10,94]	

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	EQ-5D VAS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.</p> <p>c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.</p> <p>e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Verbesserung um mindestens 7 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≥ 7.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte ergab sich in der VICTORIA-Studie eine Effektmodifikation hinsichtlich der NYHA-Klasse zu Baseline.

In der Subgruppe der Patienten in NYHA-Klasse III oder IV zu Baseline resultierte die Behandlung mit Vericiguat in einem statistisch signifikant größeren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Baseline-Wertes der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte zu Woche 32 im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 1,14 [1,01; 1,27]; p=0,032). In NYHA-Klasse I und II zu Baseline lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor. Diese Effektmodifikation nach NYHA-Klasse zeigt sich bis auf die Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte in keinem weiteren Endpunkt zur Morbidität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	EQ-5D VAS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	
Dekompensationsereignis									
Herz- insuffizienz- bedingte Hospitali- sierung innerhalb von 3-6 Monaten	328	132 (40,2)	301	101 (33,6)	1,20 [0,97; 1,47]	0,090	1,33 [0,96; 1,83]	6,57 [-1,00; 14,05]	0,011
Herz- insuffizienz- bedingte Hospitali- sierung innerhalb von 3 Monaten i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten (ohne Hospitali- sierung)	1.162	450 (38,7)	1.171	484 (41,3)	0,94 [0,85; 1,03]	0,193	0,90 [0,76; 1,06]	-2,64 [-6,61; 1,33]	
	263	118 (44,9)	267	96 (36,0)	1,25 [1,01; 1,54]	0,037	1,45 [1,02; 2,06]	8,93 [0,55; 17,21]	
NYHA-Klasse zu Baseline									
Klasse I oder II	1.034	381 (36,8)	1.052	415 (39,4)	0,94 [0,84; 1,04]	0,240	0,90 [0,75; 1,07]	-2,50 [-6,66; 1,67]	0,017
Klasse III oder IV	717	318 (44,4)	687	266 (38,7)	1,14 [1,01; 1,30]	0,036	1,26 [1,02; 1,56]	5,56 [0,39; 10,70]	

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]	
EQ-5D VAS									

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.
c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.
e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.
Verbesserung um mindestens 10 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≥ 10 .
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte ergaben sich in der VICTORIA-Studie Effektmodifikationen hinsichtlich des Dekompensationsereignisses und der NYHA-Klasse zu Baseline.

Für Patienten mit i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten (ohne Hospitalisierung) resultierte die Behandlung mit Vericiguat in einem statistisch signifikant größeren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Baseline-Wertes der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte zu Woche 32, im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 1,25 [1,01; 1,54]; p=0,037). Bei den anderen Dekompensationsereignissen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Diese Effektmodifikation nach Dekompensationsereignis zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Subgruppe der Patienten in NYHA-Klasse III oder IV zu Baseline resultierte die Behandlung mit Vericiguat in einem statistisch signifikant größeren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des Baseline-Wertes der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte zu Woche 32 im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 1,14 [1,01; 1,30]; p=0,036). In NYHA-Klasse I und II zu Baseline lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor. Diese Effektmodifikation nach NYHA-Klasse zeigt sich bis auf die Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität und Morbidität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen bei der ergänzenden Analyse der Verbesserung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte.

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für die Verschlechterung um mindestens 7 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	EQ-5D VAS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	
Diabetes mellitus									
Ja	847	232 (27,4)	784	195 (24,9)	1,11 [0,94; 1,30]	0,230	1,15 [0,92; 1,43]	2,61 [-1,65; 6,86]	0,002
Nein	906	190 (21,0)	955	261 (27,3)	0,77 [0,65; 0,91]	0,002	0,71 [0,57; 0,88]	-6,32 [-10,19; -2,43]	

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.
c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.
e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.
Verschlechterung um mindestens 7 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≤ -7 .
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der VICTORIA-Studie ergab sich für die Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte eine Effektmodifikation hinsichtlich des Diabetes mellitus.

Für die Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat bei Patienten ohne Diabetes mellitus gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,77 [0,65; 0,91]; p=0,002). Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Bis auf die Endpunkte Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 10 und 15 Punkte zeigte sich für keinen weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine fazitrelevante Effektmodifikation durch das Merkmal Diabetes mellitus. Daher wird auch hier von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	EQ-5D VAS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	
Diabetes mellitus									
Ja	847	203 (24,0)	784	174 (22,2)	1,08 [0,91; 1,29]	0,368	1,11 [0,88; 1,40]	1,88 [-2,22; 5,95]	0,005
Nein	906	165 (18,2)	955	230 (24,1)	0,76 [0,64; 0,91]	0,002	0,70 [0,56; 0,88]	-5,80 [-9,49; -2,09]	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.</p> <p>c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.</p> <p>e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≤ -10.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

In der VICTORIA-Studie ergab sich für die Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte eine Effektmodifikation hinsichtlich des Diabetes mellitus.

Für die Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat bei Patienten ohne Diabetes mellitus gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,76 [0,64; 0,91]; p=0,002). Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Bis auf die Endpunkte Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 und 15 Punkte zeigte sich für keinen weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine fazitrelevante Effektmodifikation durch das Merkmal Diabetes mellitus. Daher wird auch hier von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo			Interaktions-p-Wert ^g	
	EQ-5D VAS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d		OR ^e [95%-KI]
Diabetes mellitus									
Ja	847	125 (14,8)	784	107 (13,6)	1,08 [0,85; 1,37]	0,518	1,10 [0,83; 1,45]	1,12 [-2,29; 4,51]	0,002
Nein	906	91 (10,0)	955	152 (15,9)	0,63 [0,50; 0,81]	<0,001	0,59 [0,45; 0,78]	-5,81 [-8,87; -2,77]	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.</p> <p>c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.</p> <p>e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≤ -15.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

In der VICTORIA-Studie ergab sich für die ergänzende Analyse der Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte eine Effektmodifikation hinsichtlich des Diabetes mellitus.

Für die ergänzende Analyse der Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat bei Patienten ohne Diabetes mellitus gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,63 [0,50; 0,81]; $p < 0,001$). Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Bis auf die Endpunkte Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 und 10 Punkte zeigte sich für keinen weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine fazitrelevante Effektmodifikation durch das Merkmal Diabetes mellitus. Daher wird auch hier von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – KCCQ

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für die Verbesserung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]	
Abstammung									
Kaukasisch	1.102	576 (52,3)	1.109	599 (54,0)	0,97 [0,89; 1,05]	0,411	0,93 [0,79; 1,10]	-1,74 [-5,90; 2,42]	0,019
Asiatisch	419	213 (50,8)	386	193 (50,0)	1,02 [0,89; 1,17]	0,813	1,03 [0,78; 1,36]	0,84 [-6,07; 7,73]	
Schwarz	84	42 (50,0)	90	46 (51,1)	0,98 [0,73; 1,31]	0,884	0,96 [0,53; 1,73]	-1,11 [-15,83; 13,66]	
Andere	155	108 (69,7)	166	88 (53,0)	1,31 [1,10; 1,57]	0,002	2,04 [1,29; 3,22]	16,67 [6,01; 26,93]	

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.
c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.
e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.
Verbesserung um mindestens 5 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≥ 5 .
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der VICTORIA-Studie ergab sich für die Verbesserung des KCCQ – TSS um mindestens 5 Punkte eine Effektmodifikation hinsichtlich der Abstammung.

Bei kaukasischen, asiatischen und schwarzen Patienten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen bezüglich der Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – TSS um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat bei Patienten anderer Abstammung (RR [95%-KI]: 1,31 [1,10; 1,57]; p=0,002). Diese Effektmodifikation nach Abstammung zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und

gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für die weiteren Responder-Analysen des KCCQ – TSS.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für die Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – CSS um mindestens 5 bzw. 15 Punkte zu Woche 32.

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]	
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)									
≤30	158	46 (29,1)	152	44 (28,9)	1,00 [0,70; 1,42]	0,991	1,00 [0,61; 1,63]	-0,06 [-10,21; 10,11]	0,012
>30 bis ≤60	713	196 (27,5)	715	181 (25,3)	1,09 [0,92; 1,30]	0,317	1,13 [0,89; 1,43]	2,33 [-2,23; 6,90]	
>60	832	169 (20,3)	824	220 (26,7)	0,76 [0,64; 0,91]	0,002	0,70 [0,56; 0,88]	-6,35 [-10,43; -2,27]	

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.
c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.
e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.
Verschlechterung um mindestens 5 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≤-5.
Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der VICTORIA-Studie ergab sich für die Verschlechterung des KCCQ – CSS um mindestens 5 Punkte eine Effektmodifikation hinsichtlich der eGFR-Kategorie.

Der Anteil an Patienten mit eGFR >60 ml/min/1,73 m², bei denen eine Verschlechterung des Baseline-Wertes des KCCQ – CSS um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 beobachtet wurde, war kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm; es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat (RR [95%-KI]: 0,76 [0,64; 0,91]; p=0,002). Bei den anderen eGFR-Kategorien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Diese Effektmodifikation nach eGFR-Kategorie zeigt sich bis auf die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – CSS und die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – OSS in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	KCCQ – CSS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)									
≤30	158	23 (14,6)	152	20 (13,2)	1,09 [0,62; 1,92]	0,755	1,11 [0,58; 2,11]	1,23 [-6,72; 9,10]	0,001
>30 bis ≤60	713	112 (15,7)	715	91 (12,7)	1,24 [0,96; 1,60]	0,098	1,29 [0,95; 1,74]	3,06 [-0,56; 6,72]	
>60	832	66 (7,9)	824	108 (13,1)	0,60 [0,45; 0,81]	<0,001	0,57 [0,41; 0,79]	-5,22 [-8,22; -2,28]	
NT-proBNP-Gruppe zu Baseline (pg/ml) (Zentrallabor)									
Q1 (≤1.556)	412	34 (8,3)	416	44 (10,6)	0,80 [0,52; 1,22]	0,297	0,78 [0,49; 1,25]	-2,12 [-6,19; 1,90]	0,047
Q2 (>1.556 – ≤2.816)	448	39 (8,7)	397	48 (12,1)	0,70 [0,47; 1,04]	0,078	0,67 [0,43; 1,05]	-3,70 [-7,96; 0,40]	
Q3 (>2.816 – ≤5.314)	400	48 (12,0)	434	69 (15,9)	0,76 [0,54; 1,07]	0,117	0,73 [0,49; 1,08]	-3,79 [-8,50; 0,95]	
Q4 (>5.314)	406	72 (17,7)	386	53 (13,7)	1,28 [0,92; 1,76]	0,141	1,34 [0,91; 1,97]	3,85 [-1,27; 8,94]	

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter-aktions-p-Wert ^g
	KCCQ – CSS	N ^b n (%)	N ^b n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]		
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.</p> <p>c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.</p> <p>e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≤ -15. Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

In der VICTORIA-Studie ergaben sich für die ergänzende Analyse der Verschlechterung des KCCQ – CSS um mindestens 15 Punkte Effektmodifikationen hinsichtlich der eGFR-Kategorie und des NT-proBNP zu Baseline.

Der Anteil an Patienten mit eGFR >60 ml/min/1,73 m², bei denen eine Verschlechterung des Baseline-Wertes des KCCQ – CSS um mindestens 15 Punkte zu Woche 32 beobachtet wurde, war kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm; es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat (RR [95%-KI]: 0,60 [0,45; 0,81]; $p < 0,001$). Bei den anderen eGFR-Kategorien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Diese Effektmodifikation nach eGFR-Kategorie zeigt sich bis auf die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – CSS und die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – OSS in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der Subgruppe nach NT-proBNP-Kategorie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus diesem Grund wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen bei der Verbesserung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte.

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verbesserung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	KCCQ – OSS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	
Diabetes mellitus									
Ja	806	258 (32,0)	734	267 (36,4)	0,88 [0,76; 1,01]	0,065	0,82 [0,66; 1,01]	-4,46 [-9,19; 0,27]	0,045
Nein	843	297 (35,2)	890	293 (32,9)	1,07 [0,94; 1,22]	0,327	1,10 [0,90; 1,35]	2,22 [-2,23; 6,68]	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.</p> <p>c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.</p> <p>e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Verbesserung um mindestens 15 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≥ 15.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

In der VICTORIA-Studie ergab sich für die ergänzende Analyse der Verbesserung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – OSS eine Effektmodifikation hinsichtlich des Diabetes mellitus.

Weder in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus noch in der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Aus diesem Grund wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen bei der Verschlechterung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte.

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – OSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	KCCQ – OSS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)									
≤30	144	12 (8,3)	132	15 (11,4)	0,71 [0,34; 1,50]	0,372	0,70 [0,31; 1,55]	-3,22 [-10,81; 3,96]	0,006
>30 bis ≤60	689	92 (13,4)	673	79 (11,7)	1,14 [0,86; 1,50]	0,374	1,16 [0,84; 1,60]	1,60 [-1,94; 5,14]	
>60	799	55 (6,9)	796	95 (11,9)	0,58 [0,42; 0,79]	<0,001	0,55 [0,39; 0,78]	-5,03 [-7,95; -2,18]	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.</p> <p>c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.</p> <p>e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≤-15.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

In der VICTORIA-Studie ergab sich für die ergänzende Analyse der Verschlechterung des KCCQ – OSS um mindestens 15 Punkte eine Effektmodifikation hinsichtlich der eGFR-Kategorie.

Der Anteil an Patienten mit eGFR >60 ml/min/1,73 m², bei denen eine Verschlechterung des Baseline-Wertes des KCCQ – OSS um mindestens 15 Punkte zu Woche 32 beobachtet wurde, war kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm; es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat (RR [95%-KI]: 0,58 [0,42; 0,79]; p<0,001). Bei den anderen eGFR-Kategorien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Diese Effektmodifikation nach eGFR-Kategorie zeigt sich bis auf die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 5 und 15 Punkte des KCCQ – OSS in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In der VICTORIA-Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für die Verbesserung des Baseline-Wertes des KCCQ – CSS um mindestens 5 bzw. 15 Punkte zu Woche 32.

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter-aktions-p-Wert ^g
	KCCQ – CSS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)									
≤30	158	46 (29,1)	152	44 (28,9)	1,00 [0,70; 1,42]	0,991	1,00 [0,61; 1,63]	-0,06 [-10,21; 10,11]	0,012
>30 bis ≤60	713	196 (27,5)	715	181 (25,3)	1,09 [0,92; 1,30]	0,317	1,13 [0,89; 1,43]	2,33 [-2,23; 6,90]	
>60	832	169 (20,3)	824	220 (26,7)	0,76 [0,64; 0,91]	0,002	0,70 [0,56; 0,88]	-6,35 [-10,43; -2,27]	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.</p> <p>c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.</p> <p>e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>f: Miettinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Verschlechterung um mindestens 5 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≤-5.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

In der VICTORIA-Studie ergab sich für die Verschlechterung des KCCQ – CSS um mindestens 5 Punkte eine Effektmodifikation hinsichtlich der eGFR-Kategorie.

Der Anteil an Patienten mit eGFR >60 ml/min/1,73 m², bei denen eine Verschlechterung des Baseline-Wertes des KCCQ – CSS um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 beobachtet wurde, war kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm; es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat (RR [95%-KI]: 0,76 [0,64; 0,91]; p=0,002). Bei den anderen eGFR-Kategorien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungen festgestellt werden. Diese Effektmodifikation nach eGFR-Kategorie zeigt sich bis auf die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – CSS und des KCCQ– OSS in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – CSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
KCCQ – CSS	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]	
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)									
≤30	158	23 (14,6)	152	20 (13,2)	1,09 [0,62; 1,92]	0,755	1,11 [0,58; 2,11]	1,23 [-6,72; 9,10]	0,001
>30 bis ≤60	713	112 (15,7)	715	91 (12,7)	1,24 [0,96; 1,60]	0,098	1,29 [0,95; 1,74]	3,06 [-0,56; 6,72]	
>60	832	66 (7,9)	824	108 (13,1)	0,60 [0,45; 0,81]	<0,001	0,57 [0,41; 0,79]	-5,22 [-8,22; -2,28]	
NT-proBNP-Gruppe zu Baseline (pg/ml) (Zentrallabor)									
Q1 (≤1.556)	412	34 (8,3)	416	44 (10,6)	0,80 [0,52; 1,22]	0,297	0,78 [0,49; 1,25]	-2,12 [-6,19; 1,90]	0,047
Q2 (>1.556 – ≤2.816)	448	39 (8,7)	397	48 (12,1)	0,70 [0,47; 1,04]	0,078	0,67 [0,43; 1,05]	-3,70 [-7,96; 0,40]	
Q3 (>2.816 – ≤5.314)	400	48 (12,0)	434	69 (15,9)	0,76 [0,54; 1,07]	0,117	0,73 [0,49; 1,08]	-3,79 [-8,50; 0,95]	
Q4 (>5.314)	406	72 (17,7)	386	53 (13,7)	1,28 [0,92; 1,76]	0,141	1,34 [0,91; 1,97]	3,85 [-1,27; 8,94]	

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter-aktions-p-Wert ^g
	KCCQ – CSS	N ^b n (%)	N ^b n (%)	RR ^c [95%-KI]	p-Wert ^d	OR ^e [95%-KI]	RD ^f [95%-KI]		
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten mit nicht fehlendem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 32.</p> <p>c: RR gemäß Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert des RR basierend auf dem Wald-Test.</p> <p>e: Berechnet mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>f: Miittinen-Nurminen-Methode, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).</p> <p>g: p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ist definiert als eine Veränderung des Baseline-Wertes ≤ -15.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor Behandlungsbeginn; Woche 32 ist relativ zum Behandlungsbeginn definiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

In der VICTORIA-Studie ergaben sich für die ergänzende Analyse der Verschlechterung des KCCQ – CSS um mindestens 15 Punkte Effektmodifikationen hinsichtlich der eGFR-Kategorie und des NT-proBNP zu Baseline.

Der Anteil an Patienten mit eGFR >60 ml/min/1,73 m², bei denen eine Verschlechterung des Baseline-Wertes des KCCQ – CSS um mindestens 15 Punkte zu Woche 32 beobachtet wurde, war kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm; es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat (RR [95%-KI]: 0,60 [0,45; 0,81]; $p < 0,001$). Bei den anderen eGFR-Kategorien konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Diese Effektmodifikation nach eGFR-Kategorie zeigt sich bis auf die ergänzende Analyse der Verschlechterung um mindestens 15 Punkte des KCCQ – CSS und die Verschlechterung um mindestens 5 Punkte des KCCQ – OSS in keinem weiteren Endpunkt zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

In keiner der Subgruppen nach NT-proBNP-Kategorie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Aus diesem Grund wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.11 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten jeglicher UE

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für moderate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	368 (44,3)	851	342 (40,2)	4,10 [-0,63; 8,80]	1,18 [0,97; 1,44]	1,10 [0,99; 1,23]	0,089	0,012
≥65 Jahre	1.321	573 (43,4)	1.300	612 (47,1)	-3,70 [-7,50; 0,11]	0,86 [0,74; 1,00]	0,92 [0,85; 1,00]	0,057	
Diabetes mellitus									
Ja	1.047	509 (48,6)	984	455 (46,2)	2,38 [-1,97; 6,71]	1,10 [0,92; 1,31]	1,05 [0,96; 1,15]	0,285	0,045
Nein	1.105	432 (39,1)	1.167	499 (42,8)	-3,66 [-7,70; 0,38]	0,86 [0,73; 1,02]	0,91 [0,83; 1,01]	0,076	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% or ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die moderaten UE ergaben sich in der VICTORIA-Studie Effektmodifikationen hinsichtlich der Altersgruppe 1 und des Diabetes mellitus.

Weder in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus noch in der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Auch bei der Subgruppe der Patienten unter 65 Jahren sowie der Subgruppe der Patienten ≥65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Aus diesem Grund werden die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a UE, die zum Therapieabbruch führen	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Dekompensationsereignis									
Hospitalisierung innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung	1.439	86 (6,0)	1.474	96 (6,5)	-0,54 [-2,31; 1,23]	0,91 [0,68; 1,23]	0,92 [0,69; 1,22]	0,550	0,046
Hospitalisierung innerhalb von 3-6 Monaten vor Randomisierung	386	23 (6,0)	362	24 (6,6)	-0,67 [-4,31; 2,87]	0,89 [0,49; 1,61]	0,90 [0,52; 1,56]	0,705	
i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung (ohne Hospitalisierung)	327	30 (9,2)	315	14 (4,4)	4,73 [0,85; 8,82]	2,17 [1,13; 4,18]	2,06 [1,12; 3,82]	0,021	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die UE, die zum Therapieabbruch führten, ergab sich in der VICTORIA-Studie eine Effektmodifikation hinsichtlich des Dekompensationsereignisses.

Es zeigte sich bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat bei Patienten, die i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung (ohne Hospitalisierung) erhielten (RR [95%-KI]: 2,06 [1,12; 3,82]; p=0,021). Bei den anderen Dekompensationsereignissen sind numerische Vorteile für Vericiguat zu erkennen, die allerdings nicht statistisch signifikant sind. Diese Effektmodifikation nach Dekompensationsereignis zeigt sich in keinem weiteren Endpunkt zu den UE. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignisse – UE von speziellem Interesse

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a UE von speziellem Interesse	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter- aktions- p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}	
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)									
Q1 (≤1.556)	489	55 (11,2)	507	64 (12,6)	-1,38 [-5,44; 2,69]	0,88 [0,60; 1,29]	0,89 [0,64; 1,25]	0,504	0,039
Q2 (>1.556 - ≤2.816)	520	86 (16,5)	493	57 (11,6)	4,98 [0,69; 9,27]	1,52 [1,06; 2,17]	1,43 [1,05; 1,95]	0,024	
Q3 (>2.816 - ≤5.314)	511	74 (14,5)	518	49 (9,5)	5,02 [1,07; 9,05]	1,62 [1,10; 2,38]	1,53 [1,09; 2,15]	0,014	
Q4 (>5.314)	548	62 (11,3)	523	63 (12,0)	-0,73 [-4,63; 3,13]	0,93 [0,64; 1,35]	0,94 [0,68; 1,31]	0,709	

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.
d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).
g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die UE von speziellem Interesse ergab sich in der VICTORIA-Studie eine Effektmodifikation hinsichtlich des NT-proBNP zu Baseline.

Für Patienten mit einem NT-proBNP zwischen >1.556 pg/ml und 2.816 pg/ml zeigte sich hinsichtlich der UE von speziellem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,43 [1,05; 1,95]; p=0,024). Bei Patienten mit einem NT-proBNP zwischen >2.816 pg/ml und ≤5.314 pg/ml liegt dieser Effekt ebenfalls vor (RR [95%-KI]: 1,53 [1,09; 2,15]; p=0,014). Der vorliegende Unterschied ist jeweils nicht mehr als geringfügig. Für Patienten mit einem NT-proBNP ≤1.556 pg/ml oder >5.314 pg/ml zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Effektmodifikation wurde daher als nicht fazitrelevant angesehen.

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für SUE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a SUE von speziellem Interesse	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter- aktions- p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}	
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)									
Q1 (≤1.556)	489	13 (2,7)	507	19 (3,7)	-1,09 [-3,42; 1,17]	0,70 [0,34; 1,44]	0,71 [0,35; 1,42]	0,333	0,043
Q2 (<1.556 - ≥2.816)	520	21 (4,0)	493	8 (1,6)	2,42 [0,39; 4,65]	2,55 [1,12; 5,82]	2,49 [1,11; 5,57]	0,026	
Q3 (<2.816 - ≥5.314)	511	21 (4,1)	518	15 (2,9)	1,21 [-1,08; 3,61]	1,44 [0,73; 2,82]	1,42 [0,74; 2,72]	0,292	
Q4 (>5.314)	548	17 (3,1)	523	22 (4,2)	-1,10 [-3,50; 1,18]	0,73 [0,38; 1,39]	0,74 [0,40; 1,37]	0,337	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die SUE von speziellem Interesse ergab sich in der VICTORIA-Studie eine Effektmodifikation hinsichtlich des NT-proBNP zu Baseline.

Für Patienten mit einem NT-proBNP zwischen >1.556 pg/ml und ≤ 2.816 pg/ml zeigte sich hinsichtlich der SUE von speziellem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 2,49 [1,11; 5,57]; $p=0,026$). Für Patienten der anderen drei Subgruppen (NT-proBNP ≤ 1.556 pg/ml, zwischen >2.816 pg/ml und ≤ 5.314 pg/ml oder >5.314 pg/ml) zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die vorliegende Effektmodifikation nach NT-proBNP zeigte sich nur in zwei weiteren Endpunkten zu den UE. Es zeigten sich jedoch keine konsistenten Effekte über diese Subgruppenanalysen hinweg. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für moderate UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion $<40\%$ zu Screening)

VICTORIA ^a Moderate UE von speziellem Interesse	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter- aktions- p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}	
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	51 (6,1)	851	37 (4,3)	1,79 [-0,35; 3,99]	1,44 [0,93; 2,22]	1,41 [0,93; 2,13]	0,101	0,024
≥ 65 Jahre	1.321	64 (4,8)	1.300	81 (6,2)	-1,39 [-3,17; 0,37]	0,77 [0,55; 1,07]	0,78 [0,57; 1,07]	0,122	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion $<40\%$ zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifzierter Miettinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratum).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratum hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die moderaten UE von speziellem Interesse ergab sich in der VICTORIA-Studie eine Effektmodifikation hinsichtlich der Altersgruppe 1.

Weder in der Subgruppe der Patienten unter 65 Jahren noch in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Aus diesem Grund wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für schwere UE von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion $< 40\%$ zu Screening)

VICTORIA ^a Schwere UE von speziellem Interesse	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter- aktions- p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p- Wert ^{e,f}	
Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline									
Ja	329	10 (3,0)	330	18 (5,5)	-2,42 [-5,76; 0,71]	0,54 [0,25; 1,20]	0,56 [0,26; 1,19]	0,130	0,037
Nein	1.823	72 (3,9)	1.820	54 (3,0)	0,98 [-0,21; 2,20]	1,34 [0,94; 1,93]	1,33 [0,94; 1,88]	0,106	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion $< 40\%$ zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die schweren UE von speziellem Interesse ergab sich in der VICTORIA-Studie eine Effektmodifikation hinsichtlich der Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline.

Weder in der Subgruppe der Patienten, die Sacubitril/Valsartan zu Baseline einnahmen, noch in der Subgruppe der Patienten ohne Einnahme von Sacubitril/Valsartan zu Baseline zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Aus diesem Grund wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse – UE nach SOC und PT

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
SOC^h: Herzerkrankungen									
Altersgruppe 2									
<75 Jahre	1.519	381 (25,1)	1.533	406 (26,5)	-1,40 [-4,50; 1,70]	0,93 [0,79; 1,09]	0,95 [0,84; 1,07]	0,376	0,048
≥75 Jahre	633	123 (19,4)	618	162 (26,2)	-6,78 [-11,43; -2,14]	0,68 [0,52; 0,89]	0,74 [0,60; 0,91]	0,004	
SOC^h: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
NYHA-Klasse zu Baseline									
Klasse I oder II	1.236	302 (24,4)	1.267	246 (19,4)	5,02 [1,78; 8,26]	1,34 [1,11; 1,62]	1,26 [1,08; 1,46]	0,002	0,040
Klasse III oder IV	914	235 (25,7)	884	228 (25,8)	-0,08 [-4,13; 3,96]	1,00 [0,81; 1,23]	1,00 [0,85; 1,17]	0,969	
CCSA-Klasse bei Randomisierung									
Keine Angina	1.843	457 (24,8)	1.850	418 (22,6)	2,20 [-0,54; 4,94]	1,13 [0,97; 1,31]	1,10 [0,98; 1,23]	0,116	0,032
Angina-Klasse 1 oder 2	265	72 (27,2)	260	44 (16,9)	10,25 [3,17; 17,29]	1,83 [1,20; 2,79]	1,61 [1,15; 2,24]	0,005	
Angina-Klasse 3 oder 4	44	8 (18,2)	41	12 (29,3)	-11,09 [-29,23; 7,18]	0,54 [0,19; 1,49]	0,62 [0,28; 1,36]	0,236	

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter- aktions- p-Wert ^g
	UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>h Ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls dessen Inzidenz bei $\geq 10\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einer Gruppe liegt, der p-Wert des Behandlungseffekts einen Wert $< 0,05$ annimmt und der Interaktions-p-Wert unter 0,05 liegt. Die Subgruppenanalyse wird gemäß IQWiG-Methodenpapier dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die UE nach SOC ergab sich in der VICTORIA-Studie bei der SOC Herzerkrankungen eine Effektmodifikation hinsichtlich der Altersgruppe 2. Ebenfalls ergaben sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Effektmodifikationen hinsichtlich der NYHA-Klasse zu Baseline und der CCSA-Klasse bei Randomisierung.

Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich der SOC Herzerkrankungen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,60; 0,91]; $p=0,004$). Für Patienten unter 75 Jahre zeigte sich ebenfalls ein numerischer Vorteil für Vericiguat; dieser war aber nicht statistisch signifikant. Da die Behandlungseffekte gleichgerichtet waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit NYHA-Klasse I oder II zeigte sich bezüglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,26 [1,08; 1,46]; $p=0,002$). Für Patienten mit NYHA-Klasse III oder IV lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Da die Behandlungseffekte gleichgerichtet waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit Angina-Klasse 1 oder 2 zeigte sich bezüglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,61 [1,15; 2,24]; $p=0,005$). Für Patienten ohne Angina oder mit Angina-Klasse 3 oder 4 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bis auf die SOC Herzerkrankungen (SUE) zeigte sich die Effektmodifikation nach CCSA-

Klasse bei Randomisierung in keinem weiteren Endpunkt zu den UE. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
SOC^h: Herzerkrankungen PT^h: Herzinsuffizienz									
Ejektionsfraktion zu Baseline									
<35	1.719	166 (9,7)	1.734	182 (10,5)	-0,84 [-2,86; 1,17]	0,91 [0,73; 1,14]	0,92 [0,75; 1,12]	0,413	0,019
≥35	433	26 (6,0)	417	49 (11,8)	-5,75 [-9,71; - 1,96]	0,48 [0,29; 0,79]	0,51 [0,32; 0,81]	0,004	
SOC^h: Herzerkrankungen PT^h: Herzinsuffizienz chronisch									
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	10 (1,2)	851	8 (0,9)	0,26 [-0,79; 1,37]	1,28 [0,51; 3,25]	1,28 [0,51; 3,25]	0,600	0,016
≥65 Jahre	1.321	7 (0,5)	1.300	24 (1,8)	-1,32 [-2,26; - 0,52]	0,32 [0,16; 0,66]	0,32 [0,16; 0,66]	0,002	
SOC^h: Herzerkrankungen PT^h: Tachykardie ventrikulär									
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	18 (2,2)	851	15 (1,8)	0,40 [-0,97; 1,82]	1,23 [0,62; 2,47]	1,23 [0,62; 2,42]	0,552	0,015
≥65 Jahre	1.321	17 (1,3)	1.300	40 (3,1)	-1,79 [-2,99; - 0,69]	0,41 [0,23; 0,73]	0,42 [0,24; 0,73]	0,002	
SOC^h: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT^h: Epistaxis									
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	12 (1,4)	851	9 (1,1)	0,39 [- 0,73; 1,57]	1,37 [0,57; 3,27]	1,37 [0,58; 3,22]	0,477	0,032
≥65 Jahre	1.321	19 (1,4)	1.300	41 (3,2)	-1,72 [- 2,94; - 0,59]	0,45 [0,26; 0,78]	0,46 [0,27; 0,78]	0,004	

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)									
≤30	213	8 (3,8)	202	11 (5,4)	-1,69 [-6,18; 2,51]	0,68 [0,27; 1,72]	0,69 [0,28; 1,68]	0,413	0,011
>30 bis ≤60	882	8 (0,9)	895	30 (3,4)	-2,44 [-3,93; - 1,16]	0,31 [0,16; 0,59]	0,31 [0,16; 0,59]	<0,001	
>60	1.021	13 (1,3)	1.022	9 (0,9)	0,39 [-0,55; 1,39]	1,45 [0,62; 3,35]	1,45 [0,62; 3,35]	0,390	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% or ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>h: Ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls dessen Inzidenz bei ≥10% (bzw. ≥1% und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einer Gruppe liegt, der p-Wert des Behandlungseffekts einen Wert <0,05 annimmt und der Interaktions-p-Wert unter 0,05 liegt. Die Subgruppenanalyse wird gemäß IQWiG-Methodenpapier dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die UE nach PT ergaben sich in der VICTORIA-Studie bei folgenden PT Effektmodifikationen:

- PT Herzinsuffizienz der SOC Herzerkrankungen hinsichtlich der Ejektionsfraktion zu Baseline
- PT Herzinsuffizienz chronisch der SOC Herzerkrankungen hinsichtlich der Altersgruppe 1
- PT Tachykardie ventrikulär der SOC Herzerkrankungen hinsichtlich der Altersgruppe 1
- PT Epistaxis der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hinsichtlich der Altersgruppe 1 und der eGFR-Kategorie.

Bezüglich des PT Herzinsuffizienz konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat für Patienten mit Ejektionsfraktion ≥35 gezeigt werden (RR [95%-KI]: 0,51 [0,32; 0,81];

p=0,004). Bei Patienten mit Ejektionsfraktion <35 ließ sich ein numerischer Vorteil von Vericiguat feststellen; der Unterschied zwischen den Behandlungen war aber nicht signifikant. Da die Behandlungseffekte gleichgerichtet waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich des PT Herzinsuffizienz chronisch (RR [95%-KI]: 0,32 [0,16; 0,66]; p=0,002). Für Patienten jünger als 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in beiden Subgruppen wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich des PT Tachykardie ventrikulär (RR [95%-KI]: 0,42 [0,24; 0,73]; p=0,002). Für Patienten jünger als 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in beiden Subgruppen wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten ≥65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich des PT Epistaxis (RR [95%-KI]: 0,46 [0,27; 0,78]; p=0,004). Für Patienten jünger als 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden. In der Subgruppe der Patienten <65 Jahre liegen generell geringe Ereigniszahlen vor. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bezüglich des PT Epistaxis zeigte sich auch ein Vorteil für Vericiguat für Patienten mit eGFR >30 ml/min/1,73 m² bis ≤60 ml/min/1,73 m² (RR [95%-KI]: 0,31 [0,16; 0,59]; p<0,001). Bei Patienten mit eGFR ≤30 ml/min/1,73 m² sowie bei Patienten mit eGFR >60 ml/min/1,73 m² konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gezeigt werden. In allen drei Subgruppen liegen geringe Ereigniszahlen vor. Zudem zeigte sich die Effektmodifikation nach eGFR-Kategorie nur in zwei weiteren Endpunkten zu den UE. Es zeigten sich jedoch keine konsistenten Effekte über diese Subgruppenanalysen hinweg. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für SUE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter-aktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
SOC^h: Herzerkrankungen									
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	76 (9,1)	851	87 (10,2)	-1,08 [-3,93; 1,77]	0,88 [0,64; 1,22]	0,89 [0,67; 1,20]	0,455	0,039

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
≥65 Jahre	1.321	93 (7,0)	1.300	153 (11,8)	-4,73 [-6,99; -2,51]	0,57 [0,43; 0,74]	0,60 [0,47; 0,77]	<0,001	
CCSA-Klasse bei Randomisierung									
Keine Angina	1.843	141 (7,7)	1.850	204 (11,0)	-3,38 [-5,27; -1,51]	0,67 [0,53; 0,84]	0,69 [0,57; 0,85]	<0,001	0,045
Angina-Klasse 1 oder 2	265	27 (10,2)	260	28 (10,8)	-0,58 [-5,95; 4,75]	0,94 [0,54; 1,64]	0,95 [0,57; 1,56]	0,828	
Angina-Klasse 3 oder 4	44	1 (2,3)	41	8 (19,5)	-17,24 [-32,21; -4,86]	0,10 [0,01; 0,81]	0,12 [0,02; 0,89]	0,038	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratum).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratum hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>h: Ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls dessen Inzidenz bei $\geq 5\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einer Gruppe liegt, der p-Wert des Behandlungseffekts einen Wert $< 0,05$ annimmt und der Interaktions-p-Wert unter 0,05 liegt. Die Subgruppenanalyse wird gemäß IQWiG-Methodenpapier dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die SUE nach SOC ergaben sich in der VICTORIA-Studie bei der SOC Herzerkrankungen Effektmodifikationen hinsichtlich der Altersgruppe 1 und der CCSA-Klasse bei Randomisierung.

Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich der SOC Herzerkrankungen (RR [95%-KI]: 0,60 [0,47; 0,77]; $p < 0,001$). Für Patienten jünger als 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gezeigt werden. Da die Behandlungseffekte gleichgerichtet waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich der SOC Herzerkrankungen wurde bei Patienten ohne Angina nachgewiesen (RR [95%-KI]: 0,69 [0,57; 0,85]; $p < 0,001$). Für

Patienten mit Angina-Klasse 1 oder 2 bzw. 3 oder 4 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gezeigt werden. Bis auf die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich die Effektmodifikation nach CCSA-Klasse bei Randomisierung in keinem weiteren Endpunkt zu den UE. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für milde UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

Milde UE	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
SOC^h: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Geschlecht									
Männlich	1.656	278 (16,8)	1.652	261 (15,8)	0,99 [-1,53; 3,51]	1,08 [0,89; 1,29]	1,06 [0,91; 1,24]	0,442	0,031
Weiblich	496	108 (21,8)	499	73 (14,6)	7,14 [2,36; 11,95]	1,62 [1,17; 2,25]	1,49 [1,14; 1,95]	0,004	
NYHA-Klasse zu Baseline									
Klasse I oder II	1.236	227 (18,4)	1.267	178 (14,0)	4,32 [1,43; 7,21]	1,38 [1,11; 1,71]	1,31 [1,09; 1,56]	0,004	0,042
Klasse III oder IV	914	159 (17,4)	884	156 (17,6)	-0,25 [-3,78; 3,27]	0,98 [0,77; 1,25]	0,99 [0,81; 1,20]	0,889	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>h: Ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls dessen Inzidenz bei $\geq 10\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einer Gruppe liegt, der p-Wert des Behandlungseffekts einen Wert $< 0,05$ annimmt und der Interaktions-p-Wert unter 0,05 liegt. Die Subgruppenanalyse wird gemäß IQWiG-Methodenpapier dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die milden UE nach SOC ergaben sich in der VICTORIA-Studie bei der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Effektmodifikationen hinsichtlich des Geschlechts und der NYHA-Klasse zu Baseline.

Für weibliche Patienten zeigte sich bezüglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,49 [1,14; 1,95]; p=0,004). Für männliche Patienten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Da die Behandlungseffekte gleichgerichtet waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für Patienten mit NYHA-Klasse I oder II zeigte sich bezüglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,31 [1,09; 1,56]; p=0,004). Für Patienten mit NYHA-Klasse III oder IV konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Da es sich um milde UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts handelt, ist der vorliegende Unterschied nicht mehr als geringfügig. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für milde UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	Milde UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
SOC^h: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT^h: Anämie									
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)									
≤30	213	7 (3,3)	202	13 (6,4)	-3,15 [-7,80; 1,05]	0,49 [0,19; 1,26]	0,51 [0,21; 1,25]	0,143	0,033
>30 bis ≤60	882	43 (4,9)	895	32 (3,6)	1,30 [-0,58; 3,24]	1,38 [0,87; 2,21]	1,36 [0,87; 2,13]	0,175	
>60	1.021	38 (3,7)	1.022	19 (1,9)	1,86 [0,45; 3,38]	2,04 [1,17; 3,56]	2,00 [1,16; 3,45]	0,012	
SOC^h: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT^h: Gastroösophageale Refluxerkrankung									
Abstammung									
Kaukasisch	1.344	15 (1,1)	1.353	1 (0,1)	1,04 [0,54; 1,77]	5,85 [2,19; 15,63]	5,85 [2,19; 15,63]	<0,001	0,043

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Inter- aktions- p-Wert ^g
	Milde UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
Asiatisch	500	12 (2,4)	474	0 (0,0)	2,40 [1,38; 4,15]	7,17 [2,30; 22,39]	7,17 [2,30; 22,39]	<0,001	
Schwarz	111	0 (0,0)	118	3 (2,5)	-2,54 [-7,22; 0,86]	0,14 [0,01; 1,37]	0,14 [0,01; 1,37]	0,092	
Andere	196	2 (1,0)	206	1 (0,5)	0,53 [-1,77; 3,21]	2,06 [0,21; 19,89]	2,06 [0,21; 19,89]	0,534	
SOC^h: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT^h: Epistaxis									
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	9 (1,1)	851	7 (0,8)	0,26 [-0,74; 1,32]	1,32 [0,49; 3,53]	1,32 [0,49; 3,53]	0,582	0,024
≥65 Jahre	1.321	11 (0,8)	1.300	32 (2,5)	-1,63 [-2,70; - 0,69]	0,36 [0,20; 0,67]	0,36 [0,20; 0,67]	0,001	
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m ²)									
≤30	213	6 (2,8)	202	7 (3,5)	-0,65 [-4,51; 3,01]	0,81 [0,27; 2,44]	0,81 [0,28; 2,38]	0,705	0,024
>30 bis ≤60	882	5 (0,6)	895	25 (2,8)	-2,23 [-3,58; - 1,11]	0,26 [0,13; 0,54]	0,26 [0,13; 0,54]	<0,001	
>60	1.021	8 (0,8)	1.022	7 (0,7)	0,10 [-0,72; 0,94]	1,14 [0,41; 3,16]	1,14 [0,41; 3,16]	0,794	
SOC^h: Gefäßerkrankungen PT^h: Hypotonie									
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	91 (11,0)	851	58 (6,8)	4,14 [1,43; 6,91]	1,68 [1,19; 2,37]	1,61 [1,17; 2,20]	0,003	0,040
≥65 Jahre	1.321	123 (9,3)	1.300	114 (8,8)	0,54 [-1,66; 2,75]	1,07 [0,82; 1,40]	1,06 [0,83; 1,35]	0,629	

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	Milde UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder 99% in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>h: Ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls dessen Inzidenz bei $\geq 10\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einer Gruppe liegt, der p-Wert des Behandlungseffekts einen Wert $< 0,05$ annimmt und der Interaktions-p-Wert unter $0,05$ liegt. Die Subgruppenanalyse wird gemäß IQWiG-Methodenpapier dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die milden UE nach PT ergaben sich in der VICTORIA-Studie bei folgenden PT Effektmodifikationen:

- PT Anämie der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems hinsichtlich der eGFR-Kategorie
- PT gastroösophageale Refluxerkrankung der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hinsichtlich der Abstammung
- PT Epistaxis der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hinsichtlich der Altersgruppe 1 und der eGFR-Kategorie
- PT Hypotonie der SOC Gefäßerkrankungen hinsichtlich der Altersgruppe 1

Bezüglich des PT Anämie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat für Patienten mit $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (RR [95%-KI]: 2,00 [1,16; 3,45]; $p=0,012$). Bei Patienten mit $eGFR \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sowie bei Patienten mit $eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bis $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektmodifikation nach eGFR-Kategorie zeigte sich nur in zwei weiteren Endpunkten zu den UE. Es zeigten sich jedoch keine konsistenten Effekte über diese Subgruppenanalysen hinweg. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Es zeigte sich bezüglich des PT gastroösophageale Refluxerkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat bei Patienten kaukasischer Abstammung (RR [95%-KI]: 5,85 [2,19; 15,63]; $p < 0,001$) sowie bei

Patienten asiatischer Abstammung (RR [95%-KI]: 7,17 [2,30; 22,39]; $p < 0,001$). Es lag kein signifikanter Unterschied bei Patienten anderer Abstammung vor. In allen vier Subgruppen liegen generell geringe Ereigniszahlen vor. Zudem zeigte sich die Effektmodifikation nach Abstammung in keinem weiteren Endpunkt zu den UE. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich des PT Epistaxis (RR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,67]; $p = 0,001$). Für Patienten jünger als 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden. In der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre liegen generell geringe Ereigniszahlen vor. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bezüglich des PT Epistaxis zeigte sich zudem ein Vorteil für Vericiguat für Patienten mit $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² bis ≤ 60 ml/min/1,73 m² feststellen (RR [95%-KI]: 0,26 [0,13; 0,54]; $p < 0,001$). Bei Patienten mit $eGFR \leq 30$ ml/min/1,73 m² sowie bei Patienten mit $eGFR > 60$ ml/min/1,73 m² zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In allen drei Subgruppen liegen generell geringe Ereigniszahlen vor. Zudem zeigte sich die Effektmodifikation nach eGFR-Kategorie nur in zwei weiteren Endpunkten zu den UE. Es zeigten sich jedoch keine konsistenten Effekte über diese Subgruppenanalysen hinweg. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Patienten jünger als 65 Jahre zeigte sich bezüglich des PT Hypotonie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,61 [1,17; 2,20]; $p = 0,003$). Für Patienten ≥ 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Da die Behandlungseffekte gleichgerichtet waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für moderate UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion $< 40\%$ zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
SOC^h: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	27 (3,2)	851	16 (1,9)	1,37 [-0,15; 2,99]	1,75 [0,94; 3,28]	1,73 [0,94; 3,18]	0,079	<0,001
≥ 65 Jahre	1.321	38 (2,9)	1.300	76 (5,8)	-2,97 [-4,59; -1,43]	0,48 [0,32; 0,71]	0,49 [0,34; 0,72]	<0,001	
NYHA-Klasse zu Baseline									

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	Moderate UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
Klasse I oder II	1.236	44 (3,6)	1.267	45 (3,6)	0,01 [-1,47; 1,49]	1,00 [0,66; 1,53]	1,00 [0,67; 1,51]	0,991	0,010
Klasse III oder IV	914	21 (2,3)	884	47 (5,3)	-3,02 [-4,90; -1,28]	0,42 [0,25; 0,71]	0,43 [0,26; 0,72]	0,001	
NT-proBNP-Gruppe (pg/ml) zu Baseline (Zentrallabor)									
Q1 (≤1.556)	489	11 (2,2)	507	14 (2,8)	-0,51 [-2,60; 1,54]	0,81 [0,36; 1,80]	0,81 [0,37; 1,78]	0,606	0,022
Q2 (>1.556 – ≤2.816)	520	22 (4,2)	493	19 (3,9)	0,38 [-2,15; 2,89]	1,10 [0,59; 2,06]	1,10 [0,60; 2,00]	0,761	
Q3 (>2.816 – ≤5.314)	511	16 (3,1)	518	16 (3,1)	0,04 [-2,18; 2,28]	1,01 [0,50; 2,05]	1,01 [0,51; 2,01]	0,969	
Q4 (>5.314)	548	15 (2,7)	523	41 (7,8)	-5,10 [-7,97; -2,50]	0,33 [0,18; 0,61]	0,35 [0,20; 0,62]	<0,001	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratum ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratum).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratum hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>h: Ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls dessen Inzidenz bei ≥10% (bzw. ≥1% und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einer Gruppe liegt, der p-Wert des Behandlungseffekts einen Wert <0,05 annimmt und der Interaktions-p-Wert unter 0,05 liegt. Die Subgruppenanalyse wird gemäß IQWiG-Methodenpapier dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die moderaten UE nach SOC ergaben sich in der VICTORIA-Studie bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Effektmodifikationen hinsichtlich der Altersgruppe 1, der NYHA-Klasse zu Baseline und dem NT-proBNP zu Baseline.

Für Patienten ≥65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

(RR [95%-KI]: 0,49 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$). Für Patienten jünger als 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden. In der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre liegen generell geringe Ereigniszahlen vor. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für Vericiguat bezüglich der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei Patienten mit NYHA-Klasse III oder IV gezeigt werden (RR [95%-KI]: 0,43 [0,26; 0,72]; $p = 0,001$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten mit NYHA-Klasse I oder II. Die vorliegende Effektmodifikation nach NYHA-Klasse zeigte sich in drei weiteren Endpunkten zu den UE. Es zeigten sich jedoch keine konsistenten Effekte über diese Subgruppenanalysen hinweg. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei Patienten mit NT-proBNP > 5.314 pg/ml zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vericiguat bezüglich der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (RR [95%-KI]: 0,35 [0,20; 0,62]; $p < 0,001$). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen bei Patienten in den anderen NT-proBNP-Gruppen vor. Die vorliegende Effektmodifikation nach NT-proBNP zeigte sich nur in zwei weiteren Endpunkten zu den UE. Es zeigten sich jedoch keine konsistenten Effekte über diese Subgruppenanalysen hinweg. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für moderate UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion $< 40\%$ zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p-Wert ^{ef}	
SOC^h: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT^h: Erbrechen									
Altersgruppe 1									
<65 Jahre	831	14 (1,7)	851	2 (0,2)	1,45 [0,60; 2,60]	4,65 [1,74; 12,46]	4,65 [1,74; 12,46]	0,002	0,031
≥ 65 Jahre	1.321	10 (0,8)	1.300	8 (0,6)	0,14 [-0,54; 0,85]	1,23 [0,49; 3,11]	1,23 [0,49; 3,11]	0,661	
SOC^h: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT^h: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung									
NYHA-Klasse zu Baseline									
Klasse I oder II	1.236	8 (0,6)	1.267	9 (0,7)	-0,06 [-0,78; 0,65]	0,91 [0,35; 2,36]	0,91 [0,35; 2,36]	0,848	0,015

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Moderate UE									
Klasse III oder IV	914	17 (1,9)	884	3 (0,3)	1,52 [0,62; 2,66]	3,98 [1,65; 9,61]	3,98 [1,65; 9,61]	0,002	

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.
c: Basierend auf unstratifizierter Mietinen-Nurminen-Methode.
d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.
e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums).
g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.
h: Ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls dessen Inzidenz bei $\geq 10\%$ (bzw. $\geq 1\%$ und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einer Gruppe liegt, der p-Wert des Behandlungseffekts einen Wert $< 0,05$ annimmt und der Interaktions-p-Wert unter 0,05 liegt. Die Subgruppenanalyse wird gemäß IQWiG-Methodenpapier dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Für die moderaten UE nach PT ergab sich in der VICTORIA-Studie bei dem PT Erbrechen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine Effektmodifikation hinsichtlich der Altersgruppe 1. Ebenfalls ergab sich für die moderaten UE nach PT bei dem PT chronisch-obstruktive Lungenerkrankung der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums eine Effektmodifikation hinsichtlich der NYHA-Klasse zu Baseline.

Bei Patienten jünger als 65 Jahre zeigte sich bezüglich des PT Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 4,65 [1,74; 12,46]; $p=0,002$). Für Patienten ≥ 65 Jahre konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Da die Behandlungseffekte gleichgerichtet waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat bezüglich des PT chronisch-obstruktive Lungenerkrankung bei Patienten mit NYHA-Klasse III oder IV (RR [95%-KI]: 3,98 [1,65; 9,61]; $p=0,002$). Die Behandlungsarme unterschieden sich nicht signifikant bei Patienten mit NYHA-Klasse I oder II. In beiden Subgruppen liegen generell geringe Ereigniszahlen vor. Die vorliegende Effektmodifikation nach NYHA-Klasse zeigt sich in drei weiteren Endpunkten zu den UE, jedoch sind die Effekte nicht konsistent über die Subgruppenanalysen hinweg. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für schwere UE nach SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ASaT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening)

VICTORIA ^a	Vericiguat		Placebo		Vericiguat vs. Placebo				Interaktions-p-Wert ^g
	Schwere UE	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	RD [95%-KI] ^c	OR [95%-KI] ^d	RR [95%-KI] ^e	
SOC^h: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Altersgruppe 2									
<75 Jahre	1.519	26 (1,7)	1.533	9 (0,6)	1,12 [0,39; 1,97]	2,70 [1,38; 5,25]	2,70 [1,38; 5,25]	0,004	0,048
≥75 Jahre	633	12 (1,9)	618	12 (1,9)	-0,05 [-1,68; 1,57]	0,98 [0,44; 2,19]	0,98 [0,44; 2,16]	0,953	
<p>a: Datenschnitt: 18.06.2019.</p> <p>b: Anzahl an Patienten: ASaT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening.</p> <p>c: Basierend auf unstratifizierter Miettinen-Nurminen-Methode.</p> <p>d: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% oder ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt OR berechnet.</p> <p>e: Basierend auf einem log-binomialen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable; verwendet wurde ein Wald-KI. Falls die Inzidenz in mindestens einer Zelle des Stratums ≤1% or ≥99% beträgt, wird ein Peto-OR statt eines RR berechnet.</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert berechnet durch einen Wald-Test (Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei einer Inzidenz von ≤1% oder ≥99% in mindestens einer Zelle des Stratums).</p> <p>g: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert für den Interaktionsterm wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet) als Kovariablen. Falls ein Patient 0 Ereignisse in mindestens einer Zelle des Stratums hat, wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels Wald-Test (penalized likelihood Schätzer) berechnet.</p> <p>h: Ein bestimmtes UE wird nur aufgeführt, falls dessen Inzidenz bei ≥5% (bzw. ≥1% und bei mindestens 10 Patienten) in mindestens einer Gruppe liegt, der p-Wert des Behandlungseffekts einen Wert <0,05 annimmt und der Interaktions-p-Wert unter 0,05 liegt. Die Subgruppenanalyse wird gemäß IQWiG-Methodenpapier dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>									

Für die schweren UE nach SOC ergab sich in der VICTORIA-Studie bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems eine Effektmodifikation hinsichtlich der Altersgruppe 2.

Für Patienten jünger als 75 Jahre zeigte sich bezüglich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 2,70 [1,38; 5,25]; p=0,004). Für Patienten ≥75 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In beiden Subgruppen liegen geringe Ereigniszahlen vor. Daher wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.14 Fazit zu Subgruppenanalysen

Insgesamt wurden im Zuge der Subgruppenanalysen 975 Interaktionstests durchgeführt. Da bei diesen Interaktionstests keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen wurde, kann eine Multiplizität nicht ausgeschlossen werden.

In der Analyse der Wirksamkeit zeigte sich ein gehäuftes Auftreten an Effektmodifikationen bezüglich der Merkmale Alter und NT-proBNP. Der statistisch signifikante Vorteil von Vericiguat gegenüber Placebo lag für die Wirksamkeitsendpunkte in der Regel für Patienten mit einem NT-proBNP ≤ 5.314 pg/ml und für Patienten <75 Jahre vor. Für Patienten mit einem höheren NT-proBNP (>5.314 pg/ml) und für ältere Patienten (>75 Jahre) zeigten sich in den betreffenden Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Sicherheit wurden die Effektmodifikationen nach NT-proBNP und Alter als nicht fazitrelevant eingestuft.

Da ein höheres Alter auch mit höheren NT-proBNP-Werten assoziiert ist, lässt sich der unabhängige Einfluss der Subgruppenmerkmale Alter und NT-proBNP durch die univariaten Analysen nicht beurteilen. Die Effekte wurden im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens näher untersucht. Dazu wurde eine multivariate Post-hoc-Analyse (Patient Response Identifiers for Stratified Medicine [PRISM]) basierend auf der Studienpopulation der VICTORIA-Studie zur Identifikation von Prädiktoren für das unterschiedliche Ansprechen auf die Behandlung durchgeführt (European Medicines Agency (EMA), 2021b). Während diese multivariate Analyse den NT-proBNP als einflussreichsten Prädiktor für das unterschiedliche Ansprechen auf die Behandlung identifizierte, zeigte sich das Merkmal Alter nicht als einflussreicher Prädiktor. Zudem wurde eine Post-hoc-Ereigniszeitanalyse für den primären Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) und die sekundären Endpunkte kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung über die gesamte Verteilung des Alters auf einer kontinuierlichen Skala durchgeführt, welche keinen konsistenten Trend für den Einfluss des Merkmals Alter auf den Behandlungseffekt zeigte (European Medicines Agency (EMA), 2021b). Auch für die Morbidität wurden daher die Effektmodifikationen nach Alter als nicht fazitrelevant eingestuft.

Auch wenn sich in der Subgruppenanalyse für Patienten mit einem NT-proBNP >5.314 pg/ml kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in der Wirksamkeit zeigte, gibt es innerhalb dieser Subgruppe dennoch Patienten, die von der Therapie mit Vericiguat profitieren. In einer stetigen Analyse wurde der Einfluss der NT-proBNP-Werte zu Randomisierung auf den Behandlungseffekt von Vericiguat in der Studie VICTORIA untersucht (Ezekowitz et al., 2020c). Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos bezüglich des primären Endpunkts und dessen Komponenten durch die Therapie mit Vericiguat im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einem NT-proBNP von bis zu 8.000 pg/ml bei Randomisierung. Damit profitierte die überwiegende Mehrheit (86%) der in der VICTORIA-Studie behandelten Patienten von der Therapie mit Vericiguat. Zu beachten ist außerdem, dass die Verteilung des NT-proBNP in der VICTORIA-Studie rechtsschief war und die Werte in einem Bereich von 10 bis 175.000 pg/ml lagen. Damit umfasst das 4. Quartil des NT-proBNP einen im Vergleich zum 1.-3. Quartil sehr breiten Wertebereich von 5.314 pg/ml bis 175.000 pg/ml mit extremen Ausreißern.

Besonders hervorzuheben ist die Homogenität der Ergebnisse zur Wirksamkeit in den 1.-3. Quartilen des NT-proBNP. Eine ergänzende Post-hoc-Analyse des primären Endpunkts sowie der Einzelkomponenten Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und kardiovaskulär-bedingter Tod zeigt, dass die Therapie mit Vericiguat für Patienten mit einem NT-proBNP-Wert bis 5.314 pg/ml in der VICTORIA-Studie einen besonders großen Vorteil aufweist.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (bestätigt durch das CEC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population, Patienten mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening und NT-proBNP ≤5.314 pg/ml zu Baseline)

VICTORIA ^a	Vericiguat				Placebo				Vericiguat vs. Placebo	
	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	N ^b	n (%)	Ereignis-rate % ^c	Mediane Zeit ^d in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] ^e	p-Wert ^f
Kardiovaskulär-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	1.520	426 (28,0)	24,2	NR [- ; -]	1.521	537 (35,3)	33,0	NR [28,4 ; -]	0,74 [0,65; 0,84]	<0,001
Kardiovaskulär-bedingter Tod	1.520	159 (10,5)	7,8	NR [- ; -]	1.521	203 (13,3)	10,2	NR [- ; -]	0,77 [0,62; 0,94]	0,012
Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung	1.520	348 (22,9)	19,8	NR [- ; -]	1.521	444 (29,2)	27,3	NR [- ; -]	0,73 [0,64; 0,84]	<0,001

a: Datenschnitt: 18.06.2019.
b: Anzahl an Patienten: ITT-Population mit Ejektionsfraktion <40% zu Screening und NT-proBNP ≤5.314 pg/ml zu Baseline.
c: Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko.
d: Kaplan-Meier-Methode.
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
f: Basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor bei Randomisierung (Region und Abstammung).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Der NT-proBNP-Wert ist ein dynamischer Marker, der in der Regel bei einem Dekompensationsereignis deutlich erhöht ist. Bei der Interpretation von NT-proBNP gilt es zu beachten, dass die Werte tagesabhängig schwanken können. Zudem sind erhöhte Plasmaspiegel von natriuretischen Peptiden mit einer Vielzahl kardialer und nicht-kardialer Ursachen assoziiert, so dass ihre Aussagekraft bei bestimmten Begleiterkrankungen (wie z. B. Vorhofflimmern, chronische Nierenerkrankung, Adipositas und Rechtsherzinsuffizienz) limitiert ist (Balion et al., 2013; Yancy et al., 2017). Eine isolierte Betrachtung des NT-proBNP

zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen anhand eines festen Schwellenwertes ist in der Versorgung nicht möglich, da die Werte patientenindividuell im Kontext der vorliegenden Komorbiditäten und des klinischen Verlaufs der Herzinsuffizienz interpretiert werden müssen.

Insgesamt wurden die beobachteten Effekte der Subgruppenanalysen zu NT-proBNP nicht als ausreichend belastbar gesehen, um anhand eines festen Schwellenwertes den Therapieerfolg von Vericiguat vorherzusagen. Zu dieser Schlussfolgerung kam auch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Daher werden die Effektmodifikationen nach NT-proBNP in diesem Nutzendossier als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbezeichnung	Quelle
VICTORIA (MK-1242-001)	<p>Studienbericht: (Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD), 2020)</p> <p>Zusatzauswertungen: (Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD), 2021)</p> <p>Registereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2020a), (ClinicalTrials.gov, 2020b), (EU Clinical Trials Register, 2016b), (EU Clinical Trials Register, 2016a), (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2019), (World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform, 2020)</p> <p>Publikationen: (Armstrong et al., 2020), (Pieske et al., 2019), (Ezekowitz et al., 2020c), (Lam et al., 2020; Alsumali et al., 2021), (Voors et al., 2021)</p>

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzklassifizierung

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation liegt eine randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie vor. Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen. Die zum Zweck der Nutzenbewertung betrachtete Zielpopulation umfasst alle Patienten der Studienpopulation, die eine reduzierte Ejektionsfraktion (<40%) aufweisen. Insgesamt wurden in die VICTORIA-Studie 5.050 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu Vericiguat oder zu Placebo randomisiert, jeweils in Kombination mit einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz. Die betreffende Zielpopulation bestand aus über 4.300 Patienten.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliografische Literaturrecherche bestätigt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vericiguat liegt mit der VICTORIA-Studie somit eine Evidenz der Stufe Ib vor (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021b).

Verzerrungspotenzial und Validität der Endpunkte

Die Studie wurde verblindet durchgeführt, so dass weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte oder die Mitarbeiter des Sponsors, welche an der Behandlung oder der Beurteilung der Patienten beteiligt waren, Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten hatten.

Die Randomisierung erfolgte durch geeignete Methoden, so dass die Verteilung der Patienten hinsichtlich prognostischer Faktoren auf die vergleichenden Studienarme adäquat war. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen, vor. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der VICTORIA-Studie als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Die kardiovaskulären Zielereignisse, einschließlich aller relevanten Zielereignisse für den primären Endpunkt kardiovaskulärbedingter Tod, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite wurden durch ein unabhängiges, zentrales, verblindetes Komitee (CEC) bewertet. Für diese Endpunkte ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns gilt dies auch für die Endpunkte EQ-5D VAS, den KCCQ und die Endpunkte zu den UE. Somit kann das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist insgesamt als hoch einzuschätzen.

Ableitung eines Belegs bei Vorliegen einer RCT

Die VICTORIA-Studie liefert qualitativ hochwertige Daten zum Zusatznutzen von Vericiguat gegenüber der vom G-BA vergebenen ZVT. Gemäß den Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG (IQWiG, 2020) können in Ausnahmefällen Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß den ICH-Richtlinien (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) vorliegt und weitere Anforderungen erfüllt sind, die eine hohe qualitative Ergebnissicherheit der herangezogenen Studie nachweisen. Zu den geforderten Bedingungen, um die Aussagesicherheit zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen beurteilen zu können, zählen u. a. das Vorliegen einer multizentrischen Studie mit mehr als 10 Studienzentren und 1.000 Patienten pro Studienarm, homogene Effektschätzer in Teilpopulationen als Ausdruck der internen Konsistenz der Studienergebnisse sowie Auswertungen zu diesen Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte. Mit der VICTORIA-Studie liegt eine RCT vor, die an 694 Studienzentren in 42 Ländern weltweit durchgeführt wurde. In jeden Studienarm wurden 2.158 Patienten in die Zielpopulation eingeschlossen. Die Ergebnisse zu kombinierten Endpunkten wie auch Einzelendpunkten sind innerhalb der Studie konsistent. Für die nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion von <40% liegen Subgruppenanalysen vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Folglich ist die interne Konsistenz der Ergebnisse gewährleistet. Somit erfüllt die vorliegende VICTORIA-Studie die genannten Anforderungen des IQWiG vollständig, so dass diese eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweist, auf deren Basis Aussagen zum Zusatznutzen von Vericiguat im Vergleich zur ZVT mit der hohen **Aussagesicherheit eines Belegs** abgeleitet werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*

- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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 und periphere Ödeme (Wassereinlagerungen) auftreten (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer et al., 2020). Die Herzinsuffizienz kann Menschen in ihrer Leistungsfähigkeit so stark einschränken, dass bereits bei leichter körperlicher Belastung oder sogar in Ruhe Beschwerden auftreten. Sie ist mit einer substanziellen Einschränkung der Lebensqualität sowie einer hohen Sterblichkeit verbunden und bedarf einer aufwendigen und kostenintensiven medizinischen Versorgung. Die meisten Patienten erfahren einen chronisch progredienten Verlauf, der für viele Patienten durch episodisch auftretende, plötzliche Verschlechterungen der Herzleistung (akute Dekompensation) gekennzeichnet ist. Dieser lebensbedrohliche Zustand geht für den Patienten mit einer hohen Belastung durch Angst und Stress einher und spitzt sich im weiteren Verlauf der Erkrankung zu. 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. Letztendlich führt die immer weiter fortschreitende Verschlechterung der Herzfunktion häufig zum Tod des Patienten (Gheorghiu et al., 2005; Cowie et al., 2014).

Infolgedessen verursacht die chronische Herzinsuffizienz 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, 2020b; DeStatis, 2020a). 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). Insbesondere für

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die kürzlich ein Dekompensationsereignis erlitten, ist das Risiko eines erneuten Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhausaufenthalts innerhalb von 30 Tagen mit 56% besonders hoch (Butler et al., 2019). Mit einer 2-Jahres-Mortalitätsrate von 22,5% und einer mittleren Überlebenszeit von lediglich 19,7 Monaten ist das Risiko dieser Patienten zu versterben außerdem sehr hoch.

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

Mit der Zulassung von Vericiguat steht den Patienten nun ein innovativer und gänzlich neuer prognoseverbessernder Therapieansatz zur Verfügung. Als erster Wirkstoff im Anwendungsgebiet stimuliert Vericiguat dabei direkt die sGC und wirkt so regulierend auf einen der zentralen Signalwege im Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz ein. 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).

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. Der Einsatz von Vericiguat erfolgt dabei als Add-On-Therapie zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz.

Zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt Evidenz aus der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie VICTORIA vor. Die Studie schloss erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten und eine Ejektionsfraktion von <45% aufwiesen, ein.

In Bezug auf das Merkmal Ejektionsfraktion weicht die Studienpopulation demzufolge von der Zulassungspopulation ab. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt entsprechend für die zulassungsrelevante Population für Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion von <40% (Bundesärztekammer et al., 2020). Als Patienten mit kürzlich aufgetretenem Dekompensationsereignis wurden solche Patienten angesehen, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung eine Behandlung mit i.v. Diuretika für Herzinsuffizienz (ohne Hospitalisierung) erfahren haben. Dieses Patientenkollektiv repräsentiert Hochrisikopatienten, die im Vergleich zu Patienten in anderen aktuellen Herzinsuffizienz-

Studien ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulär-bedingten Todes und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (primärer Endpunkt) hatten. So traten Ereignisse des primären Endpunkts im Placebo-Arm der VICTORIA-Studie zwei- bis dreimal häufiger auf als in anderen aktuellen Herzinsuffizienz-Studien. Die ARR und die NNT berücksichtigen die Höhe der Ereignisraten und werden daher ergänzend dargestellt (Butler et al., 2020a; European Medicines Agency (EMA), 2021a).

Die Behandlung mit Vericiguat bzw. Placebo im Rahmen der VICTORIA-Studie erfolgte jeweils vor dem Hintergrund einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie in beiden Studienarmen: Die in der VICTORIA-Studie angewandte optimierte Standardtherapie unterlag keinerlei relevanten Einschränkungen bezüglich der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, der Grunderkrankungen oder der Begleiterkrankungen. 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.

Wie im Abschnitt 4.4.1 dargelegt, ist die VICTORIA-Studie zur Ableitung von Zusatznutzenaussagen mit der Aussagesicherheit eines Belegs geeignet.

Zusammenfassung des Zusatznutzens

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt mit statistisch signifikantem Ergebnis basierend auf den Ergebnissen der VICTORIA-Studie in Tabelle 4-138 zusammengefasst.

Tabelle 4-138: Zusammenfassung der Ergebnisse und resultierender Zusatznutzen für die Studie VICTORIA

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
Mortalität				
Gesamtmortalität	443/2.158 (20,5)	464/2.158 (21,5)	HR: 0,94 [0,83; 1,07]; p=0,363	Zusatznutzen nicht belegt
Kardiovaskulär- bedingter Tod	358/2.158 (16,6)	384/2.158 (17,8)	HR: 0,92 [0,80; 1,06]; p=0,256	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität				
<i>Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</i>				
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär- bedingter Tod und Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung	773/2.158 (35,8) 34,0	851/2.158 (39,4) 39,3	HR: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,008 ARR: 5,3	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung	602/2.158 (27,9) 26,5	659/2.158 (30,5) 30,4	HR: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,029 ARR: 3,9	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<i>Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung</i>				
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung	825/2.158 (38,2) 36,3	902/2.158 (41,8) 41,6	HR: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,010 ARR: 5,3	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<i>Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite</i>				
Kombinierter Endpunkt aus Herzinsuffizienz- bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz- bedingte Visite	634/2.158 (29,4) 28,3	697/2.158 (32,3) 32,7	HR: 0,88 [0,79; 0,98]; p=0,022 ARR: 4,4	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Dringende Herzinsuffizienz- bedingte Visite	100/2.158 (4,6)	106/2.158 (4,9)	HR: 0,94 [0,71; 1,23]; p=0,655	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
<i>Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen</i>				
Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)	1.049 ^c	1.203 ^c	HR: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,001	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen	1.049 ^c	1.203 ^c	IRR: 0,86 [0,75; 0,99]; p=0,031	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<i>Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung</i>				
Kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	413/2.158 (19,1)	430/2.158 (19,9)	HR: 0,95 [0,83; 1,08]; p=0,414	Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung	39/2.158 (1,8)	37/2.158 (1,7)	HR: 1,04 [0,66; 1,63]; p=0,863	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung	32/2.158 (1,5)	31/2.158 (1,4)	HR: 1,02 [0,62; 1,68]; p=0,930	Zusatznutzen nicht belegt
<i>Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung</i>				
Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung	823/2.158 (38,1) 39,5	899/2.158 (41,7) 46,2	HR: 0,87 [0,79; 0,96]; p=0,005 ARR: 6,7	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<i>EQ-5D VAS^d</i>				
Klinisch bedeutsame Verschlechterung der EQ-5D VAS um mind. 15 Punkte (ergänzende Analyse)	216/1.753 (12,3)	259/1.739 (14,9)	RR: 0,82 [0,70; 0,98]; p=0,024	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^d				
Klinisch bedeutsame Verbesserung des KCCQ – OSS um mind. 5 Punkte	953/1.655 (57,6)	865/1.628 (53,1)	RR: 1,08 [1,02; 1,15]; p=0,010	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – OSS um mind. 5 Punkte	341/1.655 (20,6)	404/1.628 (24,8)	RR: 0,83 [0,73; 0,94]; p=0,004	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Ergänzende Darstellung: Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – PLS um mind. 5 Punkte	431/1.726 (25,0)	486/1.718 (28,3)	RR: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,028	-
Ergänzende Darstellung: Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – QLS um mind. 5 Punkte	457/1.760 (26,0)	509/1.751 (29,1)	RR: 0,89 [0,80; 1,00]; p=0,041	-
Ergänzende Darstellung: Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – QLS um mind. 15 Punkte (ergänzende Analyse)	266/1.760 (15,1)	312/1.751 (17,8)	RR: 0,85 [0,73; 0,99]; p=0,032	-
Ergänzende Darstellung: Klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – SLS um mind. 15 Punkte (ergänzende Analyse)	232/1.669 (13,9)	317/1.642 (19,3)	RR: 0,72 [0,62; 0,84]; p<0,001	-
UE				
<i>Gesamtraten jeglicher UE</i>				Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	1.726/2.152 (80,2)	1.741/2.151 (80,9)	RR: 0,99 [0,96; 1,02]; p=0,543	
SUE	702/2.152 (32,6)	743/2.151 (34,5)	RR: 0,94 [0,87; 1,03]; p=0,182	
Milde UE	1.441/2.152 (67,0)	1.459/2.151 (67,8)	RR: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,544	
Moderate UE	941/2.152 (43,7)	954/2.151 (44,4)	RR: 0,99 [0,92; 1,05]; p=0,680	
Schwere UE	701/2.152 (32,6)	728/2.151 (33,8)	RR: 0,96 [0,88; 1,05]; p=0,376	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) Ereignisrate (%) ^a bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ARR ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vericiguat	Placebo		
UE, die zum Tod führen	71/2.152 (3,3)	70/2.151 (3,3)	RR: 1,01 [0,73; 1,40]; p=0,934	
UE, die zum Therapieabbruch führen	139/2.152 (6,5)	134/2.151 (6,2)	RR: 1,04 [0,82; 1,30]; p=0,758	

a: Die Anzahl an Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre unter Risiko wird dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt.
b: Die absolute Reduktion der Ereignisrate wird dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vorliegt.
c: Gesamtzahl an Ereignissen.
d: Dargestellt werden die Operationalisierungen der EQ-5D VAS und des KCCQ, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Mortalität

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die **Gesamt mortalität** in einer Verringerung des Risikos um 6% im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,94 [0,83; 1,07]; p=0,363). Im Vericiguat-Arm traten insgesamt 443 Todesfälle auf (20,5%), im Placebo-Arm waren es 464 Todesfälle (21,5%). Somit zeigt sich ein numerischer Vorteil, welcher nicht statistisch signifikant ist. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den **kardiovaskulär-bedingten Tod** in einer Verringerung des Risikos um 8% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p=0,256). Im Vericiguat-Arm traten insgesamt 358 kardiovaskulär-bedingte Todesfälle auf (16,6%), im Placebo-Arm waren es 384 kardiovaskulär-bedingte Todesfälle (17,8%). Somit zeigt sich ein numerischer Vorteil, welcher nicht statistisch signifikant ist. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Fazit - Mortalität

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

Morbidität

Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den **kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung** in einer Verringerung des Risikos um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,008). Im Vericiguat-Arm wiesen insgesamt 773 Patienten ein solches Ereignis auf (35,8%), im Placebo-Arm waren es 851 Patienten (39,4%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 5,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 19. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat.

Die Mortalität zählt aufgrund ihrer eindeutigen Erhebung zu den harten, patientenrelevanten Endpunkten. Hospitalisierungen jedweder Ursache stellen für den Patienten immer eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Im Falle Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen ist davon auszugehen, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik in einem Maße verschlechtert hat, welches eine stationäre Notfallbehandlung unabdingbar macht. Neben der direkt durch den Patienten wahrgenommenen Belastung einer Hospitalisierung sowie der zugrundeliegenden Symptomatik stellen Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen auch prognostisch äußerst ungünstige Ereignisse dar. So korreliert eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung stark mit der Sterblichkeit (Setoguchi et al., 2007; Solomon et al., 2007; Bello et al., 2014; Arundel et al., 2016; Swindle et al., 2016). Vor allem das Mortalitätsrisiko unmittelbar nach Entlassung aus dem Krankenhaus ist dabei mit einem geschätzten sechsfach erhöhten Todesrisiko im ersten Monat nach der Entlassung im Vergleich zu einem zweifach erhöhten Todesrisiko zwei Jahre nach der Entlassung sehr hoch (Solomon et al., 2007). Zudem ist für die Patienten in der Folge das Risiko für weitere Hospitalisierungen erhöht (Krumholz et al., 2009; Dharmarajan et al., 2013). Folglich stellen sowohl der *kardiovaskulär-bedingte Tod* sowie die *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* patientenrelevante Endpunkte dar.

Patienten mit Herzinsuffizienz weisen eine schlechte Prognose auf, da innerhalb von fünf Jahren etwa 50% der betroffenen Patienten versterben (Zarrinkoub et al., 2013; Taylor et al., 2017). Das deutlich erhöhte Mortalitätsrisiko sowie die mit einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung einhergehende immense Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik zeigen, dass der *kardiovaskulär-bedingte Tod* und die *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* schwerwiegende Ereignisse darstellen, welche unmittelbar durch den Patienten wahrgenommen werden.

Eine zusammenfassende Betrachtung dieser zwei Ereignisse ist sinnvoll, da diese in einem engen kausalen und mitunter auch temporären Zusammenhang stehen. Ferner spiegeln sie die im vorliegenden Anwendungsgebiet primären Therapieziele wider (European Medicines Agency (EMA), 2017), die in der zur Ableitung des Zusatznutzens relevanten VICTORIA-Studie gleichgerichtete Behandlungseffekte zeigten (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2).

Die statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines Auftretens eines *kardiovaskulär-bedingten Todes oder einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung*, die aus der Behandlung mit Vericiguat resultiert, ist von hoher klinischer Relevanz für die Patienten. Der Effekt einer Behandlung mit Vericiguat konnte zusätzlich zu einer gemäß lokalen Leitlinien patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gezeigt werden. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die *Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* in einer Verringerung des Risikos um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,029). Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 602 Patienten mit einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung (27,9%), im Placebo-Arm waren es 659 Patienten (30,5%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 3,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 26. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Patientenrelevanz der *Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen* ergibt sich aus den Ausführungen zum kombinierten Endpunkt, der eine zusammenfassende Betrachtung mit dem *kardiovaskulär-bedingten Tod* umfasst.

Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den kombinierten Endpunkt aus *Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung* in einer Verringerung des Risikos um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,80; 0,97]; p=0,010). Im Vericiguat-Arm traten bei 825 Patienten (38,2%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 902 Patienten (41,8%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 5,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 19. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Patientenrelevanz des *kombinierten Endpunkts der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung* ergibt sich aus den oben dargelegten Gründen zum *kombinierten Endpunkt der kardiovaskulär-bedingten Mortalität und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen*.

Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den **kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite** in einer Verringerung des Risikos um 12% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; p=0,022). Im Vericiguat-Arm traten insgesamt bei 634 Patienten (29,4%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 697 Patienten (32,3%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 4,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 23. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die **dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite** in einer Verringerung des Risikos um 6% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,94 [0,71; 1,23]; p=0,655). Im Vericiguat-Arm trat bei insgesamt 100 Patienten (4,6%) ein solches Ereignis auf, im Placebo-Arm waren es 106 Patienten (4,9%). Somit zeigt sich ein numerischer Vorteil, welcher nicht statistisch signifikant ist. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Die Patientenrelevanz des **kombinierten Endpunkts der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung und dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite** ergibt sich aus den Erläuterungen zur Patientenrelevanz der Einzelendpunkte. Die Patientenrelevanz der **Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung** ergibt sich aus den oben beschriebenen Ausführungen zum kombinierten Endpunkt, der eine zusammenfassende Betrachtung mit dem **kardiovaskulär-bedingten Tod** umfasst.

Wie Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen ziehen dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visiten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko nach sich (Okumura et al., 2016). Zudem setzt der Endpunkt das Auftreten von schweren Symptomen, vergleichbar mit denen einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung voraus. Die Patientenrelevanz des Endpunkts **dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite** ergibt sich aus der unmittelbar durch den Patienten wahrgenommenen Intensivierung der Symptomatik sowie dem erhöhten Risiko eines prognostisch ungünstigeren Verlaufs nach einer dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visite.

Eine zusammenfassende Betrachtung der beiden Ereignisse ist sinnvoll, da beide Ereignisse patientenrelevant sind und mit einer Intensivierung der Symptomatik sowie einem erhöhten Risiko eines prognostisch ungünstigeren Verlaufs einhergehen. Mit dem **kombinierten Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite** wird die Nutzen-Schaden-Abwägung unterstützt, da in diesem Endpunkt die für das Therapiegebiet wesentlichen schweren Ereignisse enthalten sind, die eine belastende Intensivierung der Symptomatik voraussetzen.

Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die ***Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)*** in einer Verringerung des Risikos um 14% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,001). Zu genau einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung kam es bei 17,1% der Patienten im Vericiguat-Arm und 17,4% der Patienten im Placebo-Arm, während 6,3% der Patienten im Vericiguat-Arm und 7,2% der Patienten im Placebo-Arm insgesamt zwei Ereignisse hatten. Weniger häufig waren mehr als zwei Ereignisse. Insgesamt drei Ereignisse lagen bei 2,2% (Vericiguat) bzw. 3,1% (Placebo) der Patienten vor; der Anteil an Patienten mit mindestens vier Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen betrug 2,3% im Vericiguat-Arm und 2,8% im Placebo-Arm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die ***Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen*** in einer Verringerung der Inzidenzrate um 14% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (IRR [95%-KI]: 0,86 [0,75; 0,99]; p=0,031). Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 1.049 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen mit einer Ereignisrate von 38,6%, im Placebo-Arm waren es 1.203 Ereignisse mit einer Ereignisrate von 44,9%. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Patientenrelevanz der *Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierungen* ergibt sich aus den oben dargelegten Gründen zum Endpunkt der *Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen*.

Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für den ***kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung*** in einer Verringerung des Risikos um 5% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,08]; p=0,414). Im Vericiguat-Arm traten bei insgesamt 413 Patienten (19,1%) solche Ereignisse auf, im Placebo-Arm waren es 430 Patienten (19,9%). Somit zeigt sich ein numerischer Vorteil, welcher nicht statistisch signifikant ist. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die ***Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung*** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Vericiguat und Placebo (HR [95%-KI]: 1,04 [0,66; 1,63]; p=0,863). Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die *Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Vericiguat und Placebo (HR [95%-KI]: 1,02 [0,62; 1,68]; p=0,930). Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die *kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung* in einer Verringerung des Risikos um 13% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (HR [95%-KI]: 0,87 [0,79; 0,96]; p=0,005). Im Vericiguat-Arm gab es insgesamt 823 Patienten mit einer kardiovaskulär-bedingten Hospitalisierung (38,1%), im Placebo-Arm waren es 899 Patienten (41,7%). Dies entspricht einer Reduktion der absoluten Ereignisrate um 6,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre sowie einer NNT von 15. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

EQ-5D VAS

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die *klinisch bedeutsamen Verbesserungen bzw. Verschlechterungen der EQ-5D VAS* in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes der EQ-5D VAS um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte zu Woche 32 aufwiesen im Vergleich zur Behandlung mit Placebo. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Scores um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte beobachtet wurde, war jeweils kleiner im Vericiguat-Arm als im Placebo-Arm. Für die ergänzende Analyse der Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,98]; p=0,024). Die ergänzende Analyse bestätigt die gleichgerichteten Effekte der Primäranalyse mit einer MID von 5 und 10 Punkten. Für alle anderen Responder-Analysen der Verbesserung bzw. der Verschlechterung der EQ-5D VAS zeigen sich numerische Vorteile für die Behandlung mit Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo.

Fazit - Morbidität

Die chronische Herzinsuffizienz geht mit einer hohen Morbidität für den Patienten einher, da jeder zweite Patient mindestens einmal pro Jahr aufgrund der sich verschlechternden krankheitsspezifischen Symptomatik stationär versorgt werden muss. Die Anzahl der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen nimmt typischerweise im weiteren Verlauf der Erkrankung zu und ist Ausdruck des progredienten Verlaufs der Erkrankung, welcher mit einem steigenden Mortalitätsrisiko verbunden ist. Folglich stellt die Vermeidung von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen sowie die Reduktion des Sterblichkeitsrisikos ein primäres Therapieziel in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz dar (Ponikowski

et al., 2016; Bundesärztekammer et al., 2020). Dieses Ziel wurde in der VICTORIA-Studie erreicht, indem die Behandlung mit Vericiguat das Risiko für das Auftreten eines *kardiovaskulär-bedingten Todes und einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung* im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo statistisch signifikant reduzierte (primärer Endpunkt). Diese Verbesserung durch Vericiguat wurde zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz gezeigt. Der therapierelevante Nutzen von Vericiguat wurde in weiteren sieben Endpunkten der Morbidität nachgewiesen. Somit ergibt sich zusammengefasst ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Vericiguat für folgende Endpunkte:

- Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
- Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
- Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung
- Kombiniertes Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite
- Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende)
- Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen
- Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung

Die gezeigten Vorteile sind vor dem Hintergrund des hohen Risikos der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie weitere Dekompensationen erleiden, als klinisch äußerst relevant einzustufen. Das sehr hohe Basisrisiko der hier untersuchten Zielpopulation wird durch die hohe Anzahl von Ereignissen in dieser Population bestätigt (39,3 primäre Endpunkt-Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Risiko in der Placebo-Gruppe). Die Ergebnisse zur ARR und NNT berücksichtigen diese hohen Ereignisraten und zeigen die Vergleichbarkeit des Behandlungseffekts von Vericiguat mit anderen, innovativen Herzinsuffizienztherapien. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der KCCQ ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten, der vielfach in Studien der Indikation Herzinsuffizienz eingesetzt wird (Green et al., 2000).

Der KCCQ umfasst die Domänen Symptome (Häufigkeit und Schwere), Symptomstabilität, körperliche Einschränkung, soziale Einschränkung, Selbstwirksamkeit sowie Lebensqualität und ergibt somit ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. Der Zusatznutzen wird von Responder-Analysen auf Basis der ASaT-Population der Zielpopulation mit einer MID von 5 Punkten zu Woche 32 abgeleitet. Eine MID von 5 Punkten ist im Kontext der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz validiert und stellt somit den relevanten Schwellenwert zur Ableitung des Zusatznutzens dar (Butler et al., 2020b) Infolgedessen entspricht eine MID von 5 Punkten der Bewertungspraxis des IQWiG und des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet (Spertus et al., 2005; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a; IQWiG, 2016c; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a). Eine Responseschwelle von 15 Punkten entspricht den methodischen Vorgaben des IQWiG und wird daher ergänzend dargestellt (IQWiG, 2020). Gemäß den Hinweisen des G-BA werden beide Auswertungen im Dossier aufgeführt, d. h. Responder-Analysen mit der validierten und bereits vom G-BA akzeptierten MID von 5 Punkten sowie der vom IQWiG geforderten Responseschwelle von 15 Punkten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021d). Der KCCQ quantifiziert die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich zu den Skalen der Einzeldomänen durch die aggregierten Skalen *TSS*, *CSS* und dem *OSS*, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Der *KCCQ – TSS* ergibt sich aus dem Mittelwert der Symptommhäufigkeit und Symptomschwere. Er beschreibt die Häufigkeit und Schwere der Symptome Knöchelschwellungen, Ermüdung und Atemnot sowie die Häufigkeit der Notwendigkeit mit erhöhtem Oberkörper zu schlafen (paroxysmale nächtliche Dyspnoe) (Green et al., 2000; Faller et al., 2005).

Der *KCCQ – CSS* setzt sich aus dem Mittelwert der *TSS* und der körperlichen Einschränkung zusammen. Folglich bietet der *KCCQ – CSS* eine dreidimensionale Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der die Symptommhäufigkeit, Symptomschwere sowie die körperliche Einschränkung gleichermaßen abgebildet werden.

Der *KCCQ – OSS* ergibt sich aus dem Mittelwert der Einzelskalen des *TSS*, der körperlichen Einschränkung, der sozialen Einschränkung und der psychischen Lebensqualität und gibt somit ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wieder.

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die ***klinisch bedeutsame Verbesserung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte*** in einem größeren Anteil an Patienten, die eine Verbesserung des Baseline-Wertes des *KCCQ – OSS* um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 aufwiesen im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 1,08 [1,02; 1,15]; p=0,010). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung

des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Die Behandlung mit Vericiguat resultierte für die ***klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte*** in einem kleineren Anteil an Patienten, die eine Verschlechterung des Baseline-Wertes des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte zu Woche 32 im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR [95%-KI]: 0,83 [0,73; 0,94]; p=0,004) aufwiesen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen.**

Durch Berücksichtigung des Mittelwertes der Einzelskalen des TSS, der körperlichen Einschränkung, der sozialen Einschränkung und der psychischen Lebensqualität spiegelt der KCCQ – OSS ein umfassendes Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, indem er als mehrdimensionales Konstrukt die für den Patienten wesentlichen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildet. Folglich ist der KCCQ – OSS als patientenrelevant anzusehen und wurde bereits durch das IQWiG und den G-BA in Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b; IQWiG, 2016c; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a; IQWiG, 2021). Ferner ist der KCCQ – OSS als Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität validiert (Green et al., 2000; Faller et al., 2005).

Für alle weiteren ***klinisch bedeutsamen Verbesserungen oder Verschlechterungen des KCCQ – TSS, des KCCQ – CSS und des KCCQ – OSS*** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die ergänzend dargestellten Einzelskalen des KCCQ bestätigen den Vorteil einer Behandlung mit Vericiguat gegenüber Placebo. Diese bilden die direkt durch die Patienten wahrgenommene körperliche Einschränkung (KCCQ – PLS), die soziale Einschränkung (KCCQ – SLS) bzw. die psychische Lebensqualität (KCCQ – QLS) ab und wurden in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits als valide bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021a). Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Vericiguat für die ***klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – PLS um mindestens 5 Punkte*** (RR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,99]; p=0,028) sowie für die ***klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – QLS um mindestens 5 Punkte*** (RR [95%-KI]: 0,89 [0,80; 1,00]; p=0,041). Die ergänzenden Analysen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse auf Basis der validierten und im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptierten MID von 5 Punkten, indem sich statistisch signifikante Vorteile für die ***klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – QLS um mindestens 15 Punkte*** (RR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,99]; p=0,032) und die ***klinisch bedeutsame Verschlechterung des KCCQ – SLS um mindestens 15 Punkte*** (RR [95%-KI]: 0,72 [0,62; 0,84]; p<0,001) zeigen. Für alle weiteren ergänzenden Analysen des KCCQ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Fazit – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der KCCQ – OSS stellt ein multidimensionales, validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Diese ist für Patienten mit Herzinsuffizienz von enormer Relevanz, da die Erkrankung mit einer hohen Symptomlast und damit verbundenen Einschränkungen im Alltag einhergeht, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark mindert. Folglich stellt die Verbesserung der Lebensqualität ein primäres Therapieziel in der Behandlung der Herzinsuffizienz dar (Ponikowski et al., 2016; Bundesärztekammer et al., 2020). Dieses Ziel konnte im Rahmen der VICTORIA-Studie erreicht werden, indem für die *klinisch bedeutsame Verbesserung oder Verschlechterung des KCCQ – OSS um mindestens 5 Punkte* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vericiguat gegenüber der Behandlung mit Placebo gezeigt werden konnte. Die ergänzend dargestellten Einzelskalen KCCQ – PLS, KCCQ – SLS und KCCQ – QLS unterstützen den im Rahmen der aggregierten Skala KCCQ – OSS beobachteten Vorteil von Vericiguat gegenüber Placebo. Dies ist bemerkenswert, da Vericiguat zusätzlich zu einer bereits optimierten Standardtherapie gegeben wird, d. h. die zusätzliche Medikation verbessert die Lebensqualität der betroffenen Patienten bei gleichzeitig gesteigerter Effektivität der Behandlung. Auf Basis der Ergebnisse der Zielpopulation stellt dies eine bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT dar, welche insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen umfasst.

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

Unerwünschte Ereignisse

Neben der Wirksamkeit ist auch die Verträglichkeit eines neuen Arzneimittels von großer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Behandlung einer chronischen Erkrankung bei multimorbiden Patienten. Aufgrund der vorliegenden Multimorbidität der Patienten und der damit einhergehenden Multimedikation kommt der Verträglichkeit für dieses Patientenkollektiv eine besondere Rolle zu. Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erlitten kürzlich ein Dekompensationsereignis und mussten mit Hilfe einer i.v.-Therapie stabilisiert werden. Diese Hochrisikopatienten befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und können trotz moderner Therapieansätze mit den derzeitigen Therapieoptionen im Rahmen einer optimierten Standardtherapie nicht mehr zufriedenstellend therapiert werden. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an einer neuen wirksamen und sicheren Add-On-Therapie zusätzlich zur optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz, die gleichzeitig ein gut behandelbares und für die Substanzklasse bekanntes Nebenwirkungsprofil aufweist. Häufig beeinflusst eine zunehmende Anzahl an Medikamenten das Nebenwirkungsprofil der Patienten im negativen Sinne mit direktem Einfluss auf ihre Lebensqualität und Adhärenz, so dass die Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie für die Patienten von hoher Relevanz sind. Im Rahmen der VICTORIA-Studie konnte der positive, direkte Einfluss des sGC-Stimulators Vericiguat auf die Herz- und Endothelfunktion

nachgewiesen werden, indem nachhaltige Verbesserungen in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten erzielt wurden. Der therapierelevante Nutzen durch Vericiguat zeigte sich im Rahmen einer Add-On-Therapie, die trotz der zusätzlichen Medikation zu einer bereits optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz mit keinen weiteren, für die Substanzklasse unbekanntem Nebenwirkungen einherging. Vericiguat konnte hierbei additional zu verschiedenen Wirkstoffklassen gegeben werden ohne unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund der bestehenden Multimedikation der untersuchten Hochrisikopatienten auszulösen. Die Ergebnisse zu den UE von Vericiguat bestätigen die bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT, da die verbesserte Wirksamkeit mit einem adäquaten und gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil einhergeht.

Gesamtraten jeglicher UE

Für die ***Gesamtraten jeglicher UE*** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt für die Gesamtraten jeglicher UE, der milden, moderaten und schweren UE, ebenso wie für die Gesamtraten der SUE und der UE, die zum Tod oder zum Therapieabbruch führen. Bei Patienten im Vericiguat-Arm trat mindestens ein UE bei 80,2% im Vergleich zu 80,9% bei Patienten im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,02]; p=0,543). SUE traten bei 32,6% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 34,5% der Patienten im Placebo-Arm auf (RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,03]; p=0,182), milde UE bei 67,0% im Vericiguat-Arm und bei 67,8% im Placebo-Arm (RR [95%-KI]: 0,99 [0,95; 1,03]; p=0,544). Ein weiterer geringfügiger und statistisch nicht signifikanter Unterschied zeigt sich auch bei den moderaten UE (43,7% im Vericiguat-Arm versus 44,4% im Placebo-Arm; RR [95%-KI]: 0,99 [0,92; 1,05]; p=0,680) sowie bei den schweren UE (32,6% im Vericiguat-Arm versus 33,8% im Placebo-Arm; RR [95%-KI]: 0,96 [0,88; 1,05]; p=0,376). Der Anteil an UE, die zum Tod führen, lag in beiden Armen bei 3,3% (RR [95%-KI]: 1,01 [0,73; 1,40]; p=0,934). Im Vericiguat-Arm brachen 6,5% der Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab, im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 6,2% (RR [95%-KI]: 1,04 [0,82; 1,30]; p=0,758). Die Behandlung mit Vericiguat zeigt für die Gesamtraten jeglicher UE sowie ihrer spezifizierten Betrachtung überwiegend ein zu Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE von speziellem Interesse

Jegliche UE von speziellem Interesse traten bei 13,4% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 11,4% der Patienten im Placebo-Arm auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,17 [1,00; 1,38]; p=0,048), der nicht mehr als geringfügig ist. Die statistisch signifikanten Unterschiede bestätigen sich außerdem nicht in Bezug auf die einzelnen UE von speziellem Interesse, da für die Unterschiede zwischen den Behandlungen keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte. So traten beispielsweise bei lediglich 1,0% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 0,6% der Patienten

im Placebo-Arm hepatische UE von speziellem Interesse auf. Auch für die symptomatische Hypotonie und die Synkope lagen insgesamt in beiden Studienarmen geringe und vergleichbare Ereignisraten vor. Infolgedessen werden die Effekte in Bezug auf jegliche UE von speziellem Interesse als **nicht bewertungsrelevant** eingestuft.

Jegliche milde UE von speziellem Interesse traten bei 5,7% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 3,9% der Patienten im Placebo-Arm auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat (RR [95%-KI]: 1,47 [1,12; 1,93]; $p=0,006$). Der statistisch signifikante Effekt in der Gesamtrate milder UE von speziellem Interesse beruht auf dem signifikanten Unterschied zuungunsten von Vericiguat in dem Auftreten der milden symptomatischen Hypotonie (RR [95%-KI]: 1,55 [1,14; 2,11]; $p=0,005$). Diese trat bei 4,7% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 3,0% der Patienten im Placebo-Arm auf. Der relative Anteil von 4,7% entspricht jedoch nur einer sehr kleinen absoluten Anzahl von 101 Patienten von insgesamt 2.152 Patienten im Vericiguat-Arm. Neben der sehr geringen Anzahl an Patienten, die ein solches Ereignis zeigen, traten die meisten Hypotonien temporär zu Beginn der Studie in der Titrationsphase von Vericiguat auf und stabilisierten sich im weiteren Verlauf auf geringfügig unterschiedlichem Niveau (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.12). Daher kann das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie durch eine sorgfältige medizinische Kontrolle des Patienten adäquat gesteuert und kontrolliert werden (European Medicines Agency (EMA), 2021b). Regelmäßige Verlaufskontrollen sind für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ohnehin indiziert (Bundesärztekammer et al., 2020), so dass eine engmaschige Kontrolle der Patienten gewährleistet ist. Infolgedessen erscheint das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie gering und das erhöhte Risiko für ein solches Ereignis wird als **nicht bewertungsrelevant** eingestuft. Gleiches gilt für die Gesamtrate der milden UE von speziellem Interesse, da deren statistisch signifikanter Effekt auf dem Unterschied in dem Auftreten der milden symptomatischen Hypotonie beruht.

Für **jegliche schwere UE von speziellem Interesse** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,14 [0,83; 1,55]; $p=0,414$), sie traten bei 3,8% der Patienten im Vericiguat-Arm und bei 3,3% im Placebo-Arm auf. Auch für die einzelnen schweren UE von speziellem Interesse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet. Lediglich für das Auftreten eines schweren hepatischen UE von speziellem Interesse lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat feststellen (RR [95%-KI]: 2,36 [1,00; 5,57]; $p=0,049$). Im Vericiguat-Arm traten bei 15 Patienten bzw. 0,7% der Patienten schwere hepatische UE von speziellem Interesse auf, im Placebo-Arm waren es sechs Patienten bzw. 0,3%. Damit tritt das Ereignis generell sehr selten auf und weist keine klinische Relevanz auf. Zudem ist der Effekt nicht mehr als geringfügig und wird daher als **nicht bewertungsrelevant** eingestuft.

Für alle weiteren **UE von speziellem Interesse**, **SUE von speziellem Interesse** sowie **moderate UE von speziellem Interesse** zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Insgesamt ergeben sich somit für die **UE von speziellem Interesse** keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Vericiguat oder Placebo. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

UE nach SOC und PT

Für die **UE nach SOC und PT** zeigt sich in Bezug auf die adjustierten p-Werte bei keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Für die **milden UE nach SOC und PT** ergibt sich in Bezug auf den adjustierten p-Wert ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vericiguat bei dem PT gastroösophageale Refluxerkrankung (RR [95%-KI]: 4,15 [2,11; 8,14]; $p < 0,001$, adjustierter p-Wert $< 0,001$). Patienten im Vericiguat-Arm weisen ein höheres Risiko für das Auftreten einer milden gastroösophagealen Refluxerkrankung (PT) auf als Patienten im Placebo-Arm. Mit einer absoluten Anzahl von 29 von insgesamt 2.152 Patienten bzw. einem Anteil von 1,3% im Vericiguat-Arm tritt die milde gastroösophageale Refluxerkrankung bei nur sehr wenigen Patienten auf. Außerdem zeigen Arzneimittel, die einen regulierenden Effekt auf die Funktionsfähigkeit des Herzens haben, typischerweise aufgrund ihrer anticholinergen Wirkung einen relaxierenden Effekt auf die untere Funktion des Ösophagussphinkters, der wiederum einer der Ursachen der gastroösophageale Refluxerkrankung darstellt. Vericiguat, als direkter Stimulator der sGC mit regulierender Wirkung auf den NO-sGC-cGMP-Signalweg und somit auf die Funktion des Herzmuskels (Gheorghiade et al., 2013; Greene et al., 2013), zählt aufgrund seines Wirkmechanismus zu dieser großen Gruppe an Arzneimitteln. Die anticholinerge Wirkung setzt infolgedessen den Tonus des unteren Ösophagussphinkters herab, wodurch Mageninhalt in den Ösophagus zurückfließen und dessen Schleimhaut reizen kann. Klinisch äußert sich die gastroösophageale Refluxerkrankung in dem Leitsymptom Sodbrennen und kann in der Regel wirksam mit Protonenpumpeninhibitoren ohne Initiierung weiterer diagnostischer Maßnahmen therapiert werden (Mirakhor, 1979; arznei-telegramm, 1996; van Soest et al., 2008; Koop et al., 2014). Dieser konservative Therapieansatz hemmt die Produktion von Magensäure und stellt einen etablierten Therapiestandard zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung dar (Koop et al., 2014). Somit ist die milde gastroösophageale Refluxerkrankung (PT) sehr gut behandelbar und hat nur einen geringfügigen Einfluss auf das Wohlbefinden des Patienten, weswegen diese als **nicht bewertungsrelevant** eingestuft wird.

Für die **SUE nach SOC und PT** zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vericiguat bei der SOC Herzerkrankungen bezüglich des adjustierten p-Wertes (RR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; $p < 0,001$, adjustierter p-Wert=0,003). Dieser positive Effekt auf die SOC Herzerkrankung steht im Einklang mit der nachgewiesenen und bisher nicht erreichten, relevanten Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT im Bereich der Morbidität. Außerdem unterstreicht es die verbesserte Wirksamkeit von Vericiguat in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, zusätzlich zu einer patientenindividuell bereits optimierten Standardtherapie.

Für die *moderaten UE nach SOC und PT* sowie für die *schweren UE nach SOC und PT* zeigt sich in Bezug auf die adjustierten p-Werte bei keiner SOC und keinem PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt ebenfalls für alle weiteren UE nach SOC und PT, milden UE nach SOC und PT sowie SUE nach SOC und PT, jeweils in Bezug auf die nominalen und adjustierten p-Werte.

Insgesamt zeigen sich somit für die *UE nach SOC und PT* keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Vericiguat oder Placebo. Es wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Fazit - UE

Im Rahmen der VICTORIA-Studie konnte insgesamt eine gute Sicherheit und Verträglichkeit von Vericiguat im Vergleich zur ZVT gezeigt werden, insbesondere vor dem Hintergrund des untersuchten multimorbiden Hochrisikopatientenkollektivs, welches nach einem Dekompensationsereignis ein sehr hohes Risiko für einen rasch fortschreitenden und schweren Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz aufweist. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtraten der UE zwischen den Behandlungen, so dass der verbesserten Wirksamkeit durch Vericiguat keinerlei relevante Nachteile in den UE entgegenstehen. Vericiguat wurde als Add-On-Therapie zusätzlich zu einer patientenindividuell bereits optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz und der Begleiterkrankungen verabreicht, die trotz der zusätzlichen Medikation mit einem gut behandelbaren und für die Substanzklasse bekannten Nebenwirkungsprofil einherging. Hinsichtlich der optimierten Standardtherapie gab es keinerlei relevante Einschränkungen, so dass Vericiguat additional zu verschiedenen Wirkstoffklassen gegeben werden konnte und keine unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen auslöste. Somit stellt Vericiguat eine wirksame, sichere und gut verträgliche Add-On-Therapie zur optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz dar, die gleichzeitig ein gut behandelbares und für die Substanzklasse bekanntes Nebenwirkungsprofil aufweist. Es wird daher für die Nutzendimension UE kein Zusatznutzen abgeleitet.

Subgruppenanalysen

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen in der Gesamtschau

Die VICTORIA-Studie ist die erste klinische Studie, die sich ausschließlich und erfolgreich auf eine Patientenpopulation mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis konzentrierte. Für die Behandlung mit Vericiguat im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo, zusätzlich zu einer

patientenindividuell optimierten Standardtherapie, zeigten sich ausschließlich klinisch relevante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten zugunsten von Vericiguat.

Die Add-On-Therapie mit Vericiguat im Vergleich zu Placebo verringert das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung oder eines kardiovaskulär-bedingten Todes statistisch signifikant. Auch für die zusammenfassende Betrachtung der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen sowie der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen und der dringenden Herzinsuffizienz-bedingten Visiten zeigen sich Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Vericiguat. Weitere patientenrelevante Vorteile ergeben sich für die alleinige Betrachtung von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen, Herzinsuffizienz-bedingten Gesamthospitalisierungen (erste und wiederkehrende Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung; Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen) sowie für kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierungen. Die zusätzliche Gabe von Vericiguat geht mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität einher. Des Weiteren ist die Behandlung mit Vericiguat sicher und gut verträglich, so dass der Add-On-Therapie mit Vericiguat keinerlei relevante Nachteile entgegenstehen.

Insgesamt profitieren die untersuchten Hochrisikopatienten mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), die einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate hatten oder eine ambulante i.v.-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate benötigten, von einer deutlich verbesserten Wirksamkeit durch die zusätzliche Gabe von Vericiguat bei gleichzeitig sicherer und gut verträglicher Anwendung. Die Add-On-Therapie mit Vericiguat geht trotz zusätzlicher Medikation mit einem gut behandelbaren Nebenwirkungsprofil einher und führt zu keinen unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen. Mit Vericiguat steht dieser spezifischen Patientenpopulation erstmalig ein neuer Wirkansatz zusätzlich zur optimierten Standardtherapie zur Verfügung. 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 relevanten Verbesserung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten. Die gezeigten Vorteile sind vor dem Hintergrund des hohen Risikos der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie weitere Dekompensationen erleiden, als klinisch äußerst relevant einzustufen. Das sehr hohe Basisrisiko der hier untersuchten Zielpopulation wird durch die hohe Anzahl von Ereignissen in dieser Population bestätigt (39,3 primäre Endpunkt-Ereignisse pro 100 Patientenjahre unter Risiko in der Placebo-Gruppe). Die Ergebnisse zur ARR und NNT berücksichtigen diese hohen Ereignisraten und zeigen die Vergleichbarkeit des Behandlungseffekts von Vericiguat mit anderen, innovativen Herzinsuffizienztherapien.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich eine **bisher nicht erreichte, relevante Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Vericiguat gegenüber der ZVT**, zusätzlich zu einer bereits patientenindividuell optimierten Therapie der Herzinsuffizienz. Somit ergibt

sich für die Behandlung mit Vericiguat im Vergleich zur ZVT insgesamt **ein Beleg für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß mindestens gering ist.**

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Agresti, A. 2002. *Categorical Data Analysis*, New York, John Wiley & Sons.
2. Alsumali, A., Lautsch, D., Liu, R., Patel, D., Nanji, S. & Djatche, L. M. 2021. Budget Impact Analysis of Vericiguat for the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Event. *Advances in Therapy*, 38(5), 2631-43.
3. Andersen, P. K. & Gill, R. D. 1982. Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study. *Ann.Statist.*, 10(4), 1100-20.
4. Angermann, C. E., Störk, S., Gelbrich, G., Faller, H., Jahns, R., Frantz, S., et al 2012. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail*, 5(1), 25-35.
5. 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.
6. 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.
7. Arundel, C., Lam, P. H., Khosla, R., Blackman, M. R., Fonarow, G. C., Morgan, C., et al 2016. Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure. *Am J Med*, 129(11), 1178-84.
8. arznei-telegramm. 1996. Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. 5. Verfügbar unter: https://www.arznei-telegramm.de/html/1996_05/9605044_02.html [Zugriff am: 16.06.2021]
9. 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.
10. BAYER AG. 2021. Fachinformation VERQUVO®.
11. 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.
12. 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.
13. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300.
14. Boczor, S., Daubmann, A., Eisele, M., Blozik, E. & Scherer, M. 2019. Quality of life assessment in patients with heart failure: validity of the German version of the generic EQ-5D-5L™. *BMC Public Health*, 19(1), 1464.

15. Boerrigter, G., Lapp, H. & Burnett, J. C. 2009. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol*(191), 485-506.
16. Bozkurt, B., Coats, A. J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., et al 2021. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*.
17. 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.
18. 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>
19. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2021. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes, 2. Auflage – Teilpublikation, 2019. Version 2, letzte Änderung Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/2-auflage>
20. 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.
21. Butler, J., Anstrom, K. J., & Armstrong, P. W. 2020a. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials. *Circulation*, 142(8), 717-9.
22. Butler, J., Khan, M. S., Mori, C., Filippatos, G. S., Ponikowski, P., Comin-Colet, J., et al 2020b. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 22(6), 999-1005.
23. Calvert, M. J., Freemantle, N. & Cleland, J. G. 2005. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*, 7(2), 243-51.
24. ClinicalTrials.gov. 2020a. A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HF_rEF) (MK-1242-001) (NCT02861534). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02861534> [Zugriff am: 25.06.2021]
25. ClinicalTrials.gov. 2020b. Study results: A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HF_rEF) (MK-1242-001) (NCT02861534). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02861534> [Zugriff am: 25.06.2021]
26. 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.
27. DeStatis. 2020a. *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].
28. DeStatis. 2020b. *Häufigste männliche Todesursachen 2018* [Online]. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/ Grafik/ Interaktiv/haeufigste-todesursachen-maennlich.html>

- Umwelt/Gesundheit/ Grafik/ Interaktiv/haeufigste-todesursachen-maennlich.html
[Aufgerufen am 07.09.2020].
29. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). 2020. Schlaganfall S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-011, DEGAM-Leitlinie Nr. 8. 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0111_S3_Schlaganfall_2021-03.pdf
 30. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. 2017. ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz, Version 2016. Verfügbar unter: <https://leitlinien.dgk.org/2017/pocket-leitlinie-herzinsuffizienz-version-2017/>
 31. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. 2018. ESC Pocket Guidelines. Management der arteriellen Hypertonie, Version 2018. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie.pdf
 32. Dharmarajan, K., Hsieh, A. F., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J. S., Horwitz, L. I., et al 2013. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *Jama*, 309(4), 355-63.
 33. Duke Clinical Research Institute 2019. Clinical Events Classification Charter; Vericiguat Phase III VICTORIA Trial
 34. Dyer, M. T., Goldsmith, K. A., Sharples, L. S. & Buxton, M. J. 2010. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 13.
 35. Eschenhagen, T. 2020. Herztherapeutika. *Schwabe U., Ludwig WD. (eds): Arzneiverordnungs-Report 2020*. Springer; Berlin, Heidelberg.
 36. EU Clinical Trials Register. 2016a. Study results: VerICiguaT Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) (2016-000671-25). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000671-25/results> [Zugriff am: 25.06.2021]
 37. EU Clinical Trials Register. 2016b. VerICiguaT Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) (2016-000671-25). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000671-25 [Zugriff am: 25.06.2021]
 38. 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)
 39. European Medicines Agency (EMA). 2021a. Assessment report Verquvo.
 40. European Medicines Agency (EMA). 2021b. Rapporteurs Day 202 updated Joint CHMP and PRAC response assessment report Verquvo (Vericiguat). Procedure No. EMEA/H/C/005319. 12 May Committee for Medicinal Products for Human Use (Chmp).
 41. Ezekowitz, J., McMullan, C., Westerhout, C., Pina, I. L., Lopez-Sendon, J., Anstrom, K. J., et al 2020a. Effect Of Vericiguat In Victoria According To Guideline-directed Medical Therapy. *HFSA Virtual Annual Scientific Meeting October 05, 2020*, S65-S6.
 42. Ezekowitz, J., McMullan, C., Westerhout, C., Pina, I. L., Lopez-Sendon, J., Anstrom, K. J., et al 2020b. Effect Of Vericiguat In Victoria According To Guideline-directed Medical Therapy. *HFSA Abstracts 2020*, S65-S6.
 43. Ezekowitz, J. A., O'Connor, C. M., Troughton, R. W., Alemayehu, W. G., Westerhout, C. M., Voors, A. A., et al 2020c. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and

- Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail.*
44. Faller, H., Steinbuchel, T., Schowalter, M., Spertus, J. A., Stork, S. & Angermann, C. E. 2005. [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 55(3-4), 200-8.
 45. Follmann, M., Ackerstaff, J., Redlich, G., Wunder, F., Lang, D., Kern, A., et al 2017. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem*, 60(12), 5146-61.
 46. Garin, O., Herdman, M., Vilagut, G., Ferrer, M., Ribera, A., Rajmil, L., et al 2014. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev*, 19(3), 359-67.
 47. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016a. 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/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf
 48. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016b. 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
 49. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016c. 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 - Umeclidinium. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3895/2016-07-21_AM-RL-XII_Umeclidinium_D-210_TrG.pdf
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-066 - Vericiguat zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.
 51. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021a. 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 - Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Herzinsuffizienz). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in Kraft getreten am 20. April Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf
 53. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021c. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-613). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-615/2021-04-06_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-613.pdf
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021d. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung->

- 35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden [Zugriff am: 16.06.2021]
55. Gheorghide, 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.
 56. 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.
 57. Green, C. P., Porter, C. B., Bresnahan, D. R. & Spertus, J. A. 2000. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 35(5), 1245-55.
 58. Greene, S. J., Gheorghide, M., A., B. B., Pieske, B., M., V., Burnett, J. C., et al 2013. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction *J Am Heart Assoc*, 2(6), e000536.
 59. 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.
 60. Holstiege, J., Akmatov, M. K., Steffen, A. & Bätzing, J. 2018. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten.
 61. Ibrahim, N. E., Burnett, J. C., Butler, J., Camacho, A., Felker, G. M., Fiuzat, M., et al 2020. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials. *JACC: Heart Failure*, 8(5), 347-58.
 62. IQWiG. 2012. IQWiG-Berichte - Nr. 148 - Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-152/2012-12-21_A12-13_Acridiniumbromid_Nutzenbewertung%20%C2%A735a%20SGB%20V.pdf
 63. IQWiG. 2014. IQWiG-Berichte - Nr. 205 - Indacaterol/Glycopyrronium - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12_A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
 64. IQWiG. 2015a. IQWiG-Berichte - Nr. 298 - Acridiniumbromid/Formoterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-767/2015-05-04_Nutzenbewertung-IQWiG_A15-06_Acridiniumbromid-Formoterol.pdf
 65. IQWiG. 2015b. IQWiG-Berichte - Nr. 337 - Tiotropium/Olodaterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Tiotropium-Olodaterol.pdf
 66. IQWiG. 2016a. IQWiG-Berichte - Nr. 355 - Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1206/2016-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Acridiniumbromid.pdf
 67. IQWiG. 2016b. IQWiG-Berichte - Nr. 384 - Umeclidinium - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1326/2016-04-28_Nutzenbewertung-IQWiG_Umeclidinium.pdf

68. IQWiG. 2016c. IQWiG-Berichte – Nr. 379 - Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Zugriff am: 10.03.2021]
69. IQWiG. 2020. Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500> [Zugriff am: 04.03.2021]
70. IQWiG. 2021. IQWiG-Berichte - Nr. 1065 - Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf [Zugriff am: 10.03.2021]
71. Joffe, S. W., Dewolf, M., Shih, J., McManus, D. D., Spencer, F. A., Lessard, D., et al 2013. Trends in the medical management of patients with heart failure. *J Clin Med Res*, 5(3), 194-204.
72. Joseph, S. M., Novak, E., Arnold, S. V., Jones, P. G., Khattak, H., Platts, A. E., et al 2013. Comparable performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 6(6), 1139-46.
73. Kapelios, C. J., Lainscak, M., Savarese, G., Laroche, C., Seferovic, P., Ruschitzka, F., et al 2019. Sacubitril/valsartan eligibility and outcomes in the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry: bridging between European Medicines Agency/Food and Drug Administration label, the PARADIGM-HF trial, ESC guidelines, and real world. *Eur J Heart Fail*, 21(11), 1383-97.
74. Kapelios, C. J., Laroche, C., Crespo-Leiro, M. G., Anker, S. D., Coats, A. J. S., Díaz-Molina, B., et al 2020. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 22(8), 1424-37.
75. Kelkar, A. A., Spertus, J., Pang, P., Pierson, R. F., Cody, R. J., Pina, I. L., et al 2016. Utility of Patient-Reported Outcome Instruments in Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 4(3), 165-75.
76. Koop, H., Fuchs, K. H., Labenz, J., Jansen, P. L., Messmann, H., Miehle, S., et al. 2014. S2k-Leitlinie 021/013: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF-Register Nr. 021/013. Stand: Mai Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-013l_S2k_Refluxkrankheit_2014-05-abgelaufen.pdf [Zugriff am: 16.06.2021]
77. Kristensen, S. L., Jhund, P. S., Mogensen, U. M., Rørth, R., Abraham, W. T., Desai, A., et al 2017. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circulation: Heart Failure*, 10(10), e004409.
78. Krumholz, H. M., Merrill, A. R., Schone, E. M., Schreiner, G. C., Chen, J., Bradley, E. H., et al 2009. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2(5), 407-13.
79. Lam, C. S. P., Gicewska, A., Sliwa, K., Edelmann, F., Refsgaard, J., Bocchi, E., et al 2020. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event: Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol*.
80. Mallick, A., Gandhi, P. U., Gaggin, H. K., Ibrahim, N. & Januzzi, J. L. 2016. The Importance of Worsening Heart Failure in Ambulatory Patients: Definition,

- Characteristics, and Effects of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Guided Therapy. *JACC Heart Fail*, 4(9), 749-55.
81. Mantel, N. & Haenszel, W. 1959. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*, 22(4), 719-48.
 82. McCullough, P. A. & Kluger, A. Y. 2018. Interpreting the Wide Range of NT-proBNP Concentrations in Clinical Decision Making. *J Am Coll Cardiol*, 71(11), 1201-3.
 83. 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.
 84. Mehrotra, D. V. & Adewale, A. J. 2012. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med*, 31(18), 1918-30.
 85. Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD). 2017. Protocol/Amendment No.: 001-04 - A Randomized Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind, Event-Driven, Multi-Center Pivotal Phase III Clinical Outcome Trial of Efficacy and Safety of the Oral sGC-Stimulator Vericiguat in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - VerICiguaT Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). 20-Dec
 86. Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD). 2020. Clinical Study Report: A Randomized Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind, Event-Driven, Multi-Center Pivotal Phase III Clinical Outcome Trial of Efficacy and Safety of the Oral sGC Stimulator Vericiguat in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - VerICiguaT Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA).
 87. Merck Sharp & Dohme Corp. - a Subsidiary of Merck & Co. Inc. (MSD). 2021. Zusätzliche Analysen: A Randomized Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind, Event-Driven, Multi-Center Pivotal Phase III Clinical Outcome Trial of Efficacy and Safety of the Oral sGC Stimulator Vericiguat in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - VerICiguaT Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA).
 88. Miettinen, O. & Nurminen, M. 1985. Comparative analysis of two rates. *Stat Med*, 4(2), 213-26.
 89. Mirakhur, R. K. 1979. Anticholinergic drugs. *Br.J. Anaesth.*, 51(671-679).
 90. Okumura, N., Jhund, P. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., et al 2016. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation*, 133(23), 2254-62.
 91. 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.
 92. Pieske, B., Patel, M. J., Westerhout, C. M., Anstrom, K. J., Butler, J., Ezekowitz, J., et al 2019. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail*, 21(12), 1596-604.
 93. 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.
94. Post, F. 2011. Verdachtsdiagnose Herzinfarkt – Definition, Diagnostik, Primärtherapie. *Lege artis - Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*, 1(03), 190-4.
 95. Rasmussen, J. N., Chong, A. & Alter, D. A. 2007. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Jama*, 297(2), 177-86.
 96. Schwarzl, M., Ojeda, F., Zeller, T., Seiffert, M., Becher, P. M., Munzel, T., et al 2016. Risk factors for heart failure are associated with alterations of the LV end-diastolic pressure–volume relationship in non-heart failure individuals: data from a large-scale, population-based cohort. *European Heart Journal*, 37(23), 1807-14.
 97. 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.
 98. 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.
 99. 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.
 100. Spertus, J., Peterson, E., Conard, M. W., Heidenreich, P. A., Krumholz, H. M., Jones, P., et al 2005. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*, 150(4), 707-15.
 101. Spertus, J. A., Jones, P. G., Sandhu, A. T. & Arnold, S. V. 2020. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 76(20), 2379-90.
 102. 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.
 103. Swindle, J. P., Chan, W. W., Waltman Johnson, K., Becker, L., Blauer-Peterson, C. & Altan, A. 2016. Evaluation of mortality and readmissions following hospitalization with heart failure. *Curr Med Res Opin*, 32(10), 1745-55.
 104. Taylor, C. J., Ryan, R., Nichols, L., Gale, N., Hobbs, F. R. & Marshall, T. 2017. Survival following a diagnosis of heart failure in primary care. *Fam Pract*, 34(2), 161-8.
 105. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2017. Value and Use of Patient-Reported Outcomes (PROs) in Assessing Effects of Medical Devices. Appendix: Patient-Reported Outcome Measure (PRO) Case Studies. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/125193/download>
 106. van Soest, E. M., Dieleman, J. P. & Kuipers, E. J. 2008. The effect of anticholinergic agents on gastro-oesophageal reflux and related disorders. *Expert Opin Drug Saf*, 7(2), 173-80.
 107. von Scheidt, W., Zugck, C., Pauschinger, M., Hambrecht, R., Bruder, O., Hartmann, A., et al 2014. Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the EVIDence based TreAtment in Heart Failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol*, 103(12), 1006-14.

108. Voors, A. A., Mulder, H., Reyes, E., Cowie, M. R., Lassus, J., Hernandez, A. F., et al 2021. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail*.
109. Wei, L. J., Lin, Y. D. & Weissfeld, L. 1989. Regression Analysis of Multivariate Incomplete Failure Time Data by Modeling Marginal Distributions. *Journal of the American Statistical Association*, 84(408), 1065-73.
110. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2019. VerICiguaT Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) (EUCTR2016-000671-25-DE). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000671-25-DE> [Zugriff am: 25.06.2021]
111. World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform. 2020. A RANDOMIZED PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, EVENT-DRIVEN, MULTI-CENTER PIVOTAL PHASE III CLINICAL OUTCOME TRIAL OF EFFICACY AND SAFETY OF THE ORAL SGC STIMULATOR VERICIGUAT IN SUBJECTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION (HFREF) - VERICIGUAT GLOBAL STUDY IN SUBJECTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION (VICTORIA) (PER-031-17). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-17> [Zugriff am: 25.06.2021]
112. 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.
113. Zarrinkoub, R., Wettermark, B., Wandell, P., Mejhert, M., Szulkin, R., Ljunggren, G., et al 2013. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*, 15(9), 995-1002.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.06.2021
Zeitsegment	1947 to 2021 June 16
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp vericiguat/	192
2	(vericiguat* or verquvo* or BAY-1021189* or BAY1021189* or MK-1242* or MK1242*).mp.	201
3	1350653-20-1.mp.	0
4	1350653-20-1.rn.	164
5	1 or 2 or 3 or 4	201
6	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.961.844
7	5 and 6	71

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17.06.2021
Zeitsegment	1946 to June 16, 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(vericiguat* or verquvo* or BAY-1021189* or BAY1021189* or MK-1242* or MK1242*).mp.	74
2	1350653-20-1.mp.	0

3	1350653-20-1.rn.	0
4	1 or 2 or 3	74
5	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.003.895
6	4 and 5	24

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 17.06.2021

Zeitsegment May 2021

Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(vericiguat* or verquvo* or BAY-1021189* or BAY1021189* or MK-1242* or MK1242*).mp.	43
2	1350653-20-1.mp.	1
3	1 or 2	43

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.06.2021
Suchstrategie	Vericiguat OR Verquvo OR BAY 1021189 OR BAY-1021189 OR BAY1021189 OR MK 1242 OR MK-1242 OR MK1242 OR 1350653-20-1 [intervention/treatment]
Treffer	10

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.06.2021
Suchstrategie	Vericiguat OR Verquvo OR (BAY 1021189) OR BAY-1021189 OR BAY1021189 OR (MK 1242) OR MK-1242 OR MK1242 OR 1350653-20-1
Treffer	4

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	17.06.2021
Suchstrategie	Vericiguat OR Verquvo OR BAY 1021189 OR BAY-1021189 OR BAY1021189 OR MK 1242 OR MK-1242 OR MK1242 OR 1350653-20-1
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1)	Butler J.; Zannad F.; Filippatos G.; Anker S.D.; Packer M. 2020. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. European Journal of Heart Failure, 22 (11) (pp 1991-1993)	A7 Abweichende Publikationstypen

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
clinicaltrials.gov	10	9 (Position 1-9)	1
EU-CTR	4	3 (Position 10-12)	1
ICTRP	13	11 (Position 13-23)	2
Summe	$\Sigma=27$	$\Sigma=23$	$\Sigma=4$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1)	NCT01951625	Phase IIb Safety and Efficacy Study of Four Dose Regimens of BAY1021189 in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Suffering From Worsening Chronic Heart Failure (SOCRATES-REDUCED). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951625	A6 Falsche Studiendauer
2)	NCT01951638	Phase IIb Safety and Efficacy Study of Four Dose Regimens of BAY1021189 in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Suffering From Worsening Chronic Heart Failure (SOCRATES-PRESERVED). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951638	A1 Falsche Population
3)	NCT02617550	Vericiguat Drug-drug Interaction With Nitroglycerin in Stable Coronary Artery Disease Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617550	A1 Falsche Population
4)	NCT03145038	Relative Bioavailability and Food Effect Study With Vericiguat to Characterize the Pediatric Formulation in Adult Healthy Subjects.	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145038	
5)	NCT03255512	Vericiguat Drug-drug Interaction Study With Isosorbite Mononitrate in Stable Coronary Artery Disease Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255512	A1 Falsche Population
6)	NCT03504982	Study to Evaluate the QT / QTc Interval Prolongation Potential of Vericiguat. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504982	A1 Falsche Population
7)	NCT03547583	Patient-reported Outcomes in Vericiguat-treated Patients With HFpEF. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547583	A1 Falsche Population
8)	NCT04722484	A Trial to Learn How Safe Vericiguat (BAY1021189) is and the Way the Body Absorbs, Distributes and Gets Rid of Vericiguat in Participants With Kidney Disease and in Age-, Weight- and Gender-matched Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722484	A5 Falscher Studientyp
9)	NCT04722562	A Trial to Learn How Safe Vericiguat (BAY1021189) is and the Way the Body Absorbs, Distributes and Gets Rid of Vericiguat in Participants With Liver Disease and in Age-, Weight- and Gender-matched Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722562	A5 Falscher Studientyp
EU-CTR			
10)	2013-002287-11	A randomized parallel-group, placebo-controlled, double-blind, multi-center dose finding phase II trial exploring the pharmacodynamic effects, safety and tolerability, and pharmacokinetics of four EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002287-11	A6 Falsche Studiendauer
11)	2013-002288-25	A randomized parallel-group, placebo-controlled, double-blind, multi-center dose finding phase II trial exploring the pharmacodynamic effects, safety and tolerability, and pharmacokinetics of four EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002288-25	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12)	2018-000298-65	A randomized parallel-group, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of the oral sGC stimulator vericiguat to improve physical functioning in activi.... EU-CTR. 2021 [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000298-65	A1 Falsche Population
ICTRP			
13)	EUCTR2013-002287-11-CZ	Study to research BAY 1021189 in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002287-11-CZ	A6 Falsche Studiendauer
14)	EUCTR2013-002288-25-CZ	Study to research BAY 1021189 in patients with worsening heart failure with preserved ejection fraction. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002288-25-CZ	A1 Falsche Population
15)	EUCTR2018-000298-65-BE	A global study to compare the efficacy and safety of two different doses of vericiguat with placebo to improve physical functioning in activities of daily living in patients with heart failure and preserved ejection fraction (VITALITY-HFpEF). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000298-65-BE	A1 Falsche Population
16)	EUCTR2018-000298-65-PT	A global study to compare the efficacy and safety of two different doses of vericiguat with placebo to improve physical functioning in activities of daily living in patients with heart failure and preserved ejection fraction (VITALITY-HFpEF). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000298-65-PT	A1 Falsche Population
17)	NCT02617550	Vericiguat Drug-drug Interaction With Nitroglycerin in Stable Coronary Artery Disease Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02617550	A1 Falsche Population
18)	NCT03145038	Relative Bioavailability and Food Effect Study With Vericiguat to Characterize the Pediatric Formulation in Adult Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145038	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19)	NCT03255512	Vericiguat Drug-drug Interaction Study With Isosorbite Mononitrate in Stable Coronary Artery Disease Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255512	A1 Falsche Population
20)	NCT03504982	Study to Evaluate the QT / QTc Interval Prolongation Potential of Vericiguat. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504982	A1 Falsche Population
21)	NCT03547583	Patient-reported Outcomes in Vericiguat-treated Patients With HFpEF. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547583	A1 Falsche Population
22)	NCT04722484	A Trial to Learn How Safe Vericiguat (BAY1021189) is and the Way the Body Absorbs, Distributes and Gets Rid of Vericiguat in Participants With Kidney Disease and in Age-, Weight- and Gender-matched Healthy Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722484	A5 Falscher Studientyp
23)	NCT04722562	A Trial to Learn How Safe Vericiguat (BAY1021189) is and the Way the Body Absorbs, Distributes and Gets Rid of Vericiguat in Participants With Liver Disease and in Age-, Weight- and Gender-matched Healthy Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.06.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04722562	A5 Falscher Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-140 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-140 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VICTORIA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel: Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Vericiguat im Vergleich zu Placebo und jeweils zusätzlich zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit HFrEF
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die VICTORIA-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, ereignisgesteuerte, doppelblinde Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen. Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1-Verhältnis.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es zwei allgemeine Amendments zum Protokoll, sowie drei länderspezifische Amendments. Folgende Amendments wurden vorgenommen:</p> <p>Amendment 1 (15.06.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung • Ausschluss von stillenden Frauen oder Frauen, die planen während der Studie zu stillen. <p>Lokales Amendment 2 (Japan) (15.07.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Visite vier Wochen nach Aufdosierung auf 10 mg • Ermöglichung von optionalen außerplanmäßigen Visiten nach Ermessen des Prüfarztes • Berichterstattung der SUE: Nur dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visiten und Herzinsuffizienz bedingte Visiten sind von der beschleunigten Berichterstattung ausgeschlossen. • Berechnung der eGFR nach spezifischer japanischer Formel • BNP-Messung nach Shionoria-Methode • Spezifizierung eines Therapieabbruchs bei schwangeren Patientinnen <p>Lokales Amendment 3 (Deutschland und Tschechien) (21.09.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Ausschlusskriterium „Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber einem sGC-Stimulator“ gilt auch für Patienten, bei denen in der Vorgeschichte eine Überempfindlichkeitsreaktion auf den Wirkstoff des Prüfpräparats oder einen seiner Bestandteile aufgetreten ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen, die schwanger sind, oder während der Studie planen schwanger zu werden, werden aus der Studie ausgeschlossen. <p>Amendment 4 (20.12.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Futility-Analyse wird bei 75% der kardiovaskulär-bedingten Todesfälle durchgeführt. Außerdem wurde die Bewertung des kardiovaskulär-bedingten Todes zu den Futility-Kriterien hinzugefügt. • Der Ansatz der Futility-Analyse und die Futility-Grenzen wurden überarbeitet. • Zusätzliche Details zu den erwarteten Nebenwirkungen für Patienten, die an dieser klinischen Studie teilnehmen, sind in den Referenz-Sicherheitsinformationen in der Prüferinformation zu finden. • Dem Einschlusskriterium 5 wurde ein Hinweis hinzugefügt, um darauf hinzuweisen, dass die Auswahl des am besten geeigneten Cutoffs für den natriuretischen Peptidspiegel für einen bestimmten Patienten von der Einschätzung des Prüfarztes hinsichtlich des Einflusses des Herzrhythmus zum Zeitpunkt der Blutentnahme auf den natriuretischen Peptidspiegel geleitet werden sollte. • Das Ausschlusskriterium „Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber einem sGC-Stimulator“ gilt auch für Patienten, bei denen in der Vorgeschichte eine Überempfindlichkeitsreaktion auf den Wirkstoff des Prüfpräparats oder einen seiner Bestandteile aufgetreten ist. • Patientinnen, die schwanger sind, oder während der Studie planen schwanger zu werden, werden aus der Studie ausgeschlossen. • Klarstellung, dass eine Schwangerschaft zu einem Therapieabbruch und nicht zu einem Studienabbruch führt. • Update des Trial Flow-Charts. • Zusätzliche Hinweise zur Erfassung von Vortherapien bei Patienten mit Dekompensationsereignis i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung (ohne Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung). • Anweisungen und Klarstellungen bezüglich der Beratung durch den Sponsor bei geringer Therapietreue • Zusätzliche Anweisungen zur Beurteilung der Pulsfrequenz bei der Randomisierungsvisite. Klarstellung, dass der Mittelwert von drei Pulsfrequenzmessungen zu ermitteln ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, wer nach einer Notfallentblindung entblindet werden kann, und, dass die Notrufzentrale für die Entblindung nur in Notfällen genutzt werden sollte. • Aktualisierte Anweisungen zur Kalibrierung der in der Studie verwendeten Device-Therapien. <p>Lokales Amendment 5 (Japan) (15.02.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Futility-Analyse wird beim Auftreten von 75% der kardiovaskulär-bedingten Todesfälle durchgeführt. • Dem Einschlusskriterium 5 wurde ein Hinweis hinzugefügt, um darauf hinzuweisen, dass die Auswahl des am besten geeigneten Cutoffs für den natriuretischen Peptidspiegel für einen bestimmten Patienten von der Einschätzung des Prüfarztes hinsichtlich des Einflusses des Herzrhythmus zum Zeitpunkt der Blutentnahme auf den natriuretischen Peptidspiegel geleitet werden sollte. • Das Ausschlusskriterium „Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber einem sGC-Stimulator“ gilt auch für Patienten, bei denen in der Vorgeschichte eine Überempfindlichkeitsreaktion auf den Wirkstoff des Prüfpräparats oder einen seiner Bestandteile aufgetreten ist. • Patientinnen, die schwanger sind, oder während der Studie planen schwanger zu werden, werden aus der Studie ausgeschlossen. • Klarstellung, dass eine Schwangerschaft zu einem Therapieabbruch und nicht zu einem Studienabbruch führt. • Zusätzliche Hinweise zur Erfassung von Vortherapien bei Patienten mit Dekompensationsereignis i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung (ohne Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) • Update des Trial Flow-Charts. • Anweisungen und Klarstellungen bezüglich der Beratung durch den Sponsor bei geringer Therapietreue • Zusätzliche Anweisungen zur Beurteilung der Pulsfrequenz bei der Randomisierungsvisite. Klarstellung, dass der Mittelwert von drei Pulsfrequenzmessungen zu ermitteln ist. • Klarstellung, wer nach einer Notfallentblindung entblindet werden kann, und, dass die Notrufzentrale für die Entblindung nur in Notfällen genutzt werden sollte.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Die Studienpatienten waren durch folgende Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studie abgegeben. • Der Patient ist ≥ 18 Jahre alt. • Vorgeschichte einer chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) unter Standardtherapie, bevor eine Herzinsuffizienz-Dekompensation festgestellt wird. • Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung oder Behandlung mit i.v. Diuretika für Herzinsuffizienz (ohne Hospitalisierung) innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung. • Der Patient hat folgende BNP- oder NT-proBNP-Werte innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ NT-proBNP ≥ 1.000 pg/ml oder BNP ≥ 300 pg/ml im Sinusrhythmus, ○ NT-proBNP ≥ 1.600 pg/ml oder BNP ≥ 500 pg/ml bei Vorhofflimmern. • Eine LVEF $< 45\%$, die innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung gemessen wurde. • Eines der folgenden Kriterien trifft zu: <ul style="list-style-type: none"> ○ männlich, ○ bestätigte postmenopausale Frauen oder nicht gebärfähige Frauen aufgrund einer chirurgischen Behandlung (z. B. beidseitige Tubenligatur, beidseitige Oophorektomie, beidseitige Salpingektomie oder Hysterektomie) oder eines angeborenen oder erworbenen Zustandes, der das Auftreten einer Schwangerschaft verhindert, ○ Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, die sich bereit erklären, eine Schwangerschaft durch Enthaltbarkeit von heterosexuellen Aktivitäten zu vermeiden oder akzeptable Verhütungsmittel bei heterosexuellen Aktivitäten zu verwenden (oder von ihrem Partner verwenden zu lassen). <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllen, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient war zum Zeitpunkt der Randomisierung klinisch instabil, definiert durch:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Verabreichung einer i.v. Behandlung innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung und/oder ○ systolischer Blutdruck <100 mmHg oder symptomatische Hypotonie. <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige oder voraussichtliche Anwendung von langwirksamen Nitraten oder Stickoxid-Donatoren einschließlich Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat, Pentaerythritol-Tetranitrat, Nicorandil oder transdermalem Nitroglycerin-Pflaster und Molsidomin • Gleichzeitige oder voraussichtliche Anwendung von PDE5-Inhibitoren wie Vardenafil, Tadalafil oder Sildenafil • Gleichzeitige oder voraussichtliche Anwendung eines sGC-Stimulators wie Riociguat • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber einem sGC-Stimulator • War in Erwartung einer Herztransplantation (United Network for Organ Sharing Klasse 1A/1B oder Vergleichbares) oder erhielt eine kontinuierliche i.v. Infusion eines Inotropikums oder hat/wird voraussichtlich ein implantiertes ventrikuläres Hilfsgerät erhalten. <p>Kardiale Komorbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hatte eine primäre Herzklappenerkrankung, die eine Operation oder einen Eingriff erforderte, oder hatte innerhalb der letzten 3 Monate eine(n) Herzklappenoperation oder -eingriff. • Hatte hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie. • Hatte akute Myokarditis, Amyloidose, Sarkoidose oder Takotsubo Kardiomyopathie. • Hatte eine Kardiomyopathie nach Herztransplantation. • Hatte eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie und/oder eine unkontrollierte Tachyarrhythmie. • Hatte ein akutes Koronarsyndrom, einschließlich instabiler Angina, NSTEMI oder STEMI, oder eine koronare Revaskularisation (CABG oder PCI) innerhalb von 60 Tagen vor der Randomisierung oder eine Indikation für eine koronare Revaskularisation zum Zeitpunkt der Randomisierung. • Hatte eine symptomatische Karotisstenose, eine TIA oder einen Schlaganfall innerhalb von 60 Tagen vor der Randomisierung. • Hatte eine komplexe angeborene Herzerkrankung. • Hatte aktive Endokarditis oder konstriktive Perikarditis. <p>Nicht-kardiale Komorbidität:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hatte eine eGFR <15 ml/min/1,73 m² oder chronische Dialyse. • Hatte eine schwere Leberinsuffizienz mit bspw. hepatischer Enzephalopathie. • Hatte eine bösartige Erkrankung oder eine andere nicht-kardiale Erkrankung, welche die Lebenserwartung auf <3 Jahre begrenzt. • Benötigt kontinuierlich Sauerstoff aufgrund einer schweren Lungenerkrankung. • Aktueller Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch • Vorherige (≤30 Tage vor Randomisierung) oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie mit Prüfpräparat(en). • Hatte eine geistige oder rechtliche Entmündigung und war nicht in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung zu geben. • Eine medizinische Erkrankung, ein medizinischer Zustand oder eine Vorgeschichte, die nach Meinung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme oder zum Abschluss der Studie beeinträchtigen würde. • Ein unmittelbares Familienmitglied (z. B. Ehepartner, Elternteil/Erziehungsberechtigter, Geschwister oder Kind) ist in einem Studienzentrum oder beim Sponsor direkt an dieser Studie beteiligt. • Hatte eine interstitielle Lungenerkrankung. • War schwanger oder stillte oder plante, während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	694 Zentren in den folgenden 42 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Guatemala, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Republik Korea, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Russische Föderation, Schweden, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Vericiguat-Arm: 2,5 mg/5 mg/10 mg Vericiguat (oral) in Kombination mit Standardtherapien der Herzinsuffizienz</p> <p>Placebo-Arm: 2,5 mg/5 mg/10 mg Placebo (oral) in Kombination mit Standardtherapien der Herzinsuffizienz</p> <p>Die Startdosis Vericiguat betrug 2,5 mg, Erhöhung der Dosis auf 5 mg und auf 10 mg (bei Visite 2, 3 und 4).</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskulär-bedingter Tod • Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung • Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) • Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung • Gesamtmortalität • UE <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombiniertes Endpunkt aus Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite • Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung • Anzahl an Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen • KCCQ und EQ-5D • Anzahl der Lebensstage ohne Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung • Kombiniertes Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße wird durch den kardiovaskulär-bedingten Tod als Komponente des kombinierten primären Endpunkts bestimmt. Für den kardiovaskulär-bedingten Tod beträgt die erwartete Ereignisrate im Vergleichsarm 11% nach 12 Monaten. Für Vericiguat wird eine relative Risikoreduktion von 20% (entspricht einem HR von 0,80) angenommen. Unter Verwendung des Log-Rank-Tests werden eine Stichprobengröße von 4.872 Patienten und insgesamt 782 durch das CEC bestätigte kardiovaskulär-bedingte Todesfälle benötigt, um eine Power von 80% zu erreichen. Mit dieser Stichprobengröße wird erwartet, dass 1.561 Patienten ein Ereignis des primären Endpunkts (kardiovaskulär-bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) aufweisen und es wird eine Power von etwa 98% für den primären Hypothesentest

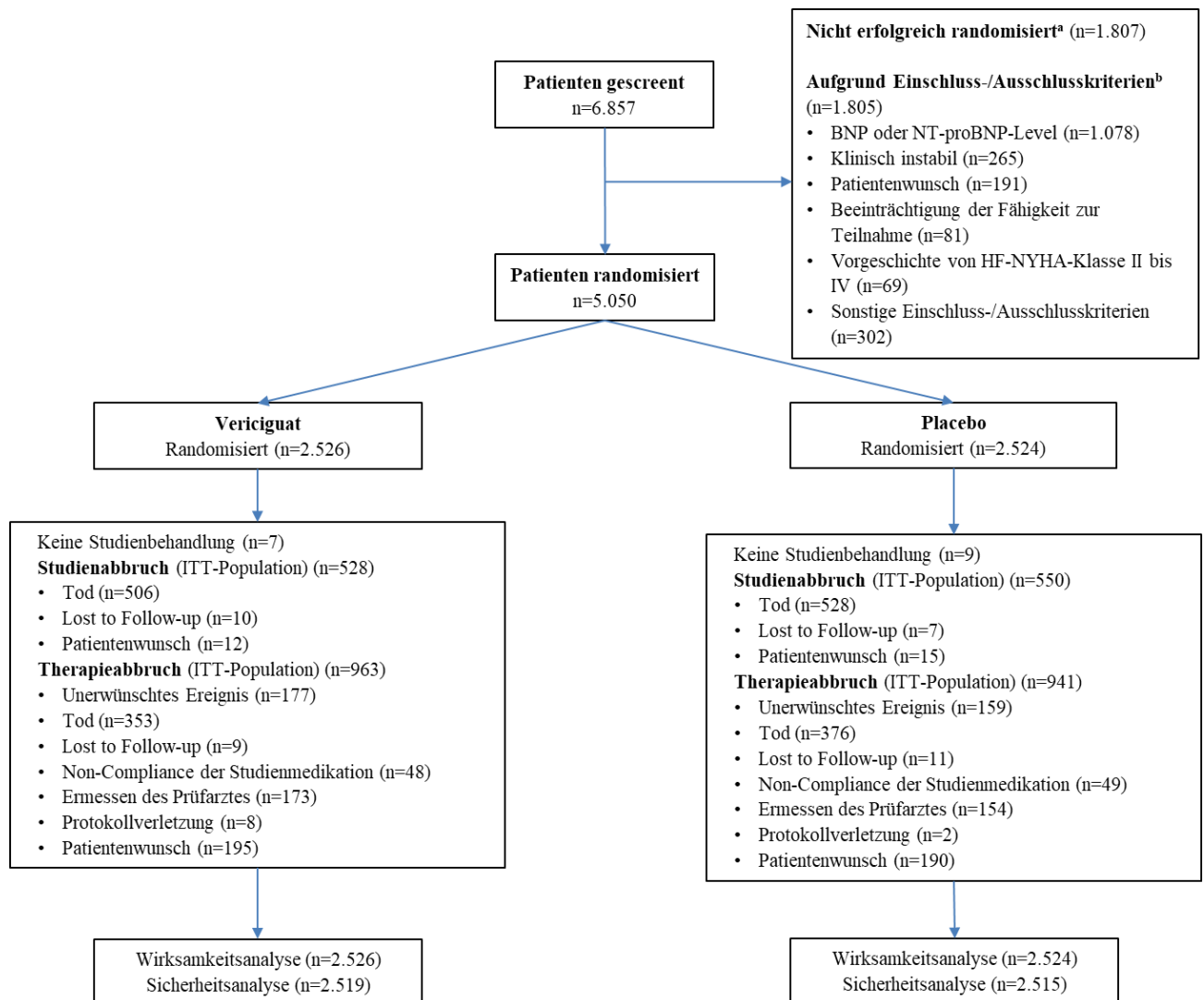
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erwartet. Da es sich um eine ereignisgesteuerte Studie handelt, basiert der Zeitpunkt der finalen Analyse auf der Anzahl an kardiovaskulär-bedingten Todesfällen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine Wirksamkeits- und eine „futility“-Interimanalyse geplant. Diese Interimanalysen wurden allerdings nicht durchgeführt, da die kardiovaskulär-bedingte Todesrate höher als erwartet war, so dass die Interimanalysen zeitlich gesehen zu nahe an der finalen Analyse lagen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mittels IVRS/IWRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region und Abstammung (in Nordamerika): <ul style="list-style-type: none"> • Osteuropa plus Israel und Südafrika • Westeuropa • Nordamerika (schwarz) • Nordamerika (nicht-schwarz) • Latein- und Südamerika • Asien-Pazifik (einschließlich Australien)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung erfolgt mittels IVRS/IWRS (zentral und unabhängig).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Jedem Patienten wurde durch das IVRS/IWRS eine Randomisierungsnummer zugeteilt. Die Abteilung Klinische Biostatistik des Sponsors erstellte die randomisierten Zuteilungspläne für die Zuweisung der Studienbehandlung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet,	a) ja b) ja c) ja Die Verblindung wurde durch identisch aussehende Medikamente gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo, das der aktiven Medikation optisch gleicht und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse des primären Endpunkts wird mit einem einseitigen Log-Rank-Test durchgeführt, stratifiziert nach den Stratifizierungsvariablen, die für die Randomisierung berücksichtigt wurden (geografische Region und Abstammung in Nordamerika). Dabei wird getestet, ob die Zeit bis zum kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung im Vericiguat-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm verlängert ist.</p> <p>Die Komponenten des primären Endpunkts werden nur getestet, sofern der primäre Endpunkt statistisch signifikant ist. Die Endpunkte Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, Gesamtmortalität und der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung werden hierarchisch getestet. Diese sekundären Endpunkte werden nur dann getestet, wenn der primäre Endpunkt in der finalen Analyse statistisch signifikant ist.</p> <p>Der Endpunkt Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierung (erste und wiederkehrende) wird mit einem Andersen-Gill-Modell getestet. Die gesamte studienbezogene Typ-I-Fehlerrate wird auf 0,025 (einseitig) kontrolliert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um festzustellen, ob der Behandlungseffekt bezogen auf die Wirksamkeitsendpunkte über die verschiedenen Subgruppen hinweg konsistent ist, wird die Schätzung des Behandlungseffekts zwischen den Armen (mit einem nominalen 95%-KI) für den primären Endpunkt und die Komponenten Zeit bis zum kardiovaskulär-bedingten Tod und Zeit bis zur ersten Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung, geschätzt. Folgende Kategorien der Klassifikationsvariablen wurden bei allen Patienten verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Alter (<75 Jahre vs. ≥75 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Geografische Region (Osteuropa vs. Westeuropa vs. Nordamerika vs. Latein- und Südamerika vs. Asien-Pazifik) • Indexereignis (i.v. Diuretika innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung/Hospitalisierung innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung/Hospitalisierung 3 bis 6 Monate vor Randomisierung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> eGFR bei Randomisierung (≤ 30 ml/min/1,73 m² vs. >30 bis ≤ 60 ml/min/1,73 m² vs. >60 ml/min/1,73 m²) NYHA-Klasse bei Randomisierung (Klasse I oder II vs. Klasse III oder IV) Verwendung von Sacubitril/Valsartan bei Randomisierung NT-pro BNP bei Randomisierung (nach Quartilen) Ejektionsfraktion bei Screening ($<35\%$ vs. $\geq 35\%$) Ejektionsfraktion bei Screening ($<40\%$ vs. $\geq 40\%$) Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) Abstammung in Nordamerika (schwarz vs. nicht-schwarz) <p>Für die Sicherheitsendpunkte wurden folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> CCSA-Klasse bei Randomisierung (keine Angina vs. Angina-Klasse 1 oder 2 vs. Angina-Klasse 3 oder 4) NYHA-Klasse bei Randomisierung (Klasse I oder II vs. Klasse III oder IV) Verwendung von Sacubitril/Valsartan bei Randomisierung
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Vericiguat-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 2.526 b) 2.519 c) 2.526 <p>Placebo-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 2.524 b) 2.515 c) 2.524
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>25.09.2016: erster Patient, erste Visite</p> <p>02.09.2019: letzter Patient, letzte Visite</p> <p>18.06.2019: Primärer Datenschnitt (primary completion date)</p> <p>31.10.2019: Finaler Database Lock</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Bei zwei dieser nicht-randomisierten Patienten gab es keinen spezifischen Grund für das Scheitern des Screenings; in einem Fall ging der Kontakt mit dem Zentrum nach dem initialen Screening verloren und in einem Fall gab das Zentrum keinen Grund für das Scheitern des Screenings an.

b: Patienten konnten mehr als ein Kriterium erfüllen. Zusätzlich starben 37 Patienten während des Screenings.

Abbildung 25 Flussdiagramm der Studie VICTORIA (ITT-Population)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VICTORIA

Studie: VICTORIA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C: Abschnitt 3.1 Statistical Analysis Plan Summary

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IVRS/IWRS) durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 2.1 Trial Design

B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan

C: Abschnitt 3.1 Statistical Analysis Plan Summary

Die Randomisierung wurde durch ein interaktives stimm-/web-basiertes System (IVRS/IWRS) durchgeführt.

Für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 2.1 Trial Design
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 3.1 Statistical Analysis Plan Summary

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Abschnitt 2.1 Trial Design
 B: Abschnitt 9.1 Overall Study Design and Plan
 C: Abschnitt 3.1 Statistical Analysis Plan Summary

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Kardiovaskulär-bedingter Tod**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Kardiovaskulär-bedingter Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und dringende Herzinsuffizienz-bedingte Visite

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Herzinsuffizienz-bedingte Gesamthospitalisierungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Kardiovaskulär-bedingter Tod, Myokardinfarkt-bedingte Hospitalisierung und Schlaganfall-bedingte Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Kardiovaskulär-bedingte Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts

Endpunkt: KCCQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: Gesamtraten jeglicher UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: UE von speziellem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts

Endpunkt: UE nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Der Anhang liegt als separates Dokument vor.