



(21324) VERQUVO, Bayer (Schweiz) AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2023

1 Zulassung Swissmedic

VERQUVO wurde von Swissmedic per 22. September 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„VERQUVO wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Auswurfraction, die nach einer kürzlich aufgetretenen Dekompensation, welche eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. VERQUVO wird in Kombination mit anderen Therapien für Herzinsuffizienz angewendet (siehe Rubrik «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Vericiguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC). Die sGC katalysiert die Synthese von intrazellulärem zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). cGMP reguliert beispielsweise den Gefässtonus, das kardiale Remodeling und die Herzkontraktilität. Ein Mangel an cGMP trägt zur myokardialen und vaskulären Dysfunktion bei. Die sGC wird durch Stickstoffmonoxid (NO) aktiviert. Herzinsuffizienz ist mit einer Störung der NO-Synthese und einer verminderten Aktivität der sGC assoziiert. Vericiguat stellt den entsprechenden Ausfall im NO-Signalfeld durch direkte Stimulation der sGC unabhängig von und synergistisch mit NO wieder her. Somit steigt die Konzentration an intrazellulärem cGMP an und die myokardiale als auch die vaskuläre Funktion werden gefördert.

Der zusätzliche kardiovaskuläre Nutzen von Vericiguat bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) ist auf die aktive Beseitigung der Störung im NO-sGC-cGMP-Signalfeld zurückzuführen. Dieser ist für die Progression der HI mitverantwortlich.

Standard of Care

Herzinsuffizienz (HF) ist ein häufiges klinisches Syndrom mit Symptomen, die durch die Unfähigkeit eines oder beider Ventrikel, mit normalem Druck zu pumpen, aufgrund einer strukturellen und/oder funktionellen Herzstörung verursacht werden. HF mit reduzierter Auswurfraction (bekannt als HFrEF) ist definiert als HF mit einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) ≤ 40 Prozent. HF mit mässig reduzierter Auswurfraction (HFmrEF) ist definiert als HF mit einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) von 40-49%. Ist die LVEF $\geq 50\%$ spricht man von HF mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF). In Europa liegt die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei 3/1000 Personen pro Jahr (alle Altersgruppen) und bei 5/1000 Personen pro Jahr bei Erwachsenen. Die Prävalenz liegt bei Erwachsenen bei 1-2%, wobei die Prävalenz mit dem Alter steigt, von etwa 1% bei < 55 -Jährigen zu bis zu $> 10\%$ bei den über 70-Jährigen. Man geht davon aus, dass etwa 50% der Personen, die eine Herzinsuffizienz haben, an

einer HFrEF leiden. In den westlichen Ländern sind die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz eine koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck.

Die Prognose für Patienten mit Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verbessert, aber sie bleibt grundsätzlich schlecht und die Lebensqualität ist stark reduziert. Die Mortalitätsrate liegt in den 5 Jahren nach der Diagnose bei etwa 67%. Die gesamte Prognose ist bei HRmrEF besser als bei HFrEF. Nach der Diagnose werden HF-Patienten im Schnitt jährlich einmal hospitalisiert. Das Risiko einer Hospitalisation ist 1.5-mal höher in Patienten die zusätzlich an Diabetes leiden.

Ziel der Pharmakotherapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction ist:

- Die Reduktion der Mortalität
- Die Prävention wiederkehrender Hospitalisierungen
- Die Verbesserung des klinischen Status, der funktionalen Kapazität und der Lebensqualität

Das aktuelle Behandlungsschema bei HFrEF besteht aus einer **Basistherapie**, die aus einer Kombination von mehreren Wirkstoffen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus, besteht. Zu diesen Wirkstoffen gehören:

- ACE-I (ACE-Inhibitor), ARB (Angiotensin-Rezeptorblocker) oder ARNI (Angiotensin-Rezeptorblocker-Nepirylsininhibitor)
- Betablocker
- Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist (MRA)
- SGLT2-Inhibitoren (Dapagliflozin/Empagliflozin)

Führt die Kombinationstherapie nicht zum Erfolg und der Patient dekompensiert trotz optimal eingestellter und austerapiierter Basistherapie (Betablocker + MRA + SGLT2-Inhibitor + ARNI), kann eine Therapieeskalation mit zum Beispiel Vericiguat erfolgen, vorausgesetzt, dass die Dekompensation eine i.v.-Therapie erforderte und der Patient vor Beginn der Behandlung klinisch stabilisiert wurde.

Studienlage

Zu Vericiguat bei HFrEF liegt die unten aufgeführte randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Studie 1 - Armstrong PW et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New England Journal of Medicine 2020 May 14; 382 (20): 1883-1893

Design

Randomisierte, Placebo-kontrollierte, ereignisgesteuerte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von VERQUVO und Placebo mit 5050 erwachsenen Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und einer linksventrikulären Auswurfraction $\leq 45\%$ nach Verschlechterung der Herzinsuffizienz.

Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren. 24% der Patienten waren Frauen. Bei der Randomisierung waren die Patienten wie folgt den NYHA-Klassen zugeteilt:

- NYHA-Klasse II: 59%
- NYHA-Klasse III: 40%
- NYHA-Klasse IV: 1%

Intervention

- Die Patienten waren vor der Studienteilnahme mit einer Therapie entsprechend der aktuellen Leitlinien eingestellt (u.a. mit ACE-Hemmern/ARB (73%), Betablockern (93%), Mineralokortikoid-Antagonisten (MRA) (70%) und einer Kombination aus einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker und einem Nepirylsin-Inhibitor (ARNI; 15%)).
- 28% hatten einen implantierten Defibrillator und 15% einen biventrikulären Schrittmacher.

- 91% der Patienten wurden mit 2 oder mehreren Arzneimitteln (Betablocker, RAS [Renin-Angiotensin-System] -Inhibitoren oder MRA) gegen Herzinsuffizienz behandelt und 60% erhielten alle 3 Medikationen.

VERQUVO-Gruppe: Einleitung der Behandlung mit 2.5 mg einmal täglich. Abhängig von der Verträglichkeit wurde in einem etwa 2-wöchigen Abstand auf 5 mg einmal täglich und anschliessend auf 10 mg einmal täglich erhöht.

89.2% der VERQUVO-Gruppe erhielten bis zum Ende der Studie die Zieldosis von 10 mg.

Relevante Einschlusskriterien

- **LVEF** (left ventricular ejection fraction) <45%, gemessen innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung
- **Erhöhte natriuretische Peptidwerte** innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung; bei Patienten im Sinusrhythmus BNP ≥ 300 pg/mL und NT-proBNP ≥ 1000 pg/mL; bei Patienten mit Vorhofflimmern BNP ≥ 500 pg/mL und NT-proBNP ≥ 1600 pg/mL
- **Vorherige HII** innerhalb von 6 Monaten (diejenigen >3 Monate begrenzt auf 20%) **oder ambulante IV-Diuretika-Therapie** für HI innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung → 3 Kohorten:
 - o Hospitalisierung innerhalb der drei Monate vor der Randomisierung (67% der Patienten)
 - o Hospitalisierung 3-6 Monate vor der Randomisierung (17% der Patienten)
 - o Keine Hospitalisierung, aber IV-Diuretika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate (16% der Patienten)

Relevante Ausschlusskriterien

- Klinisch instabil (Verabreichung einer intravenösen Behandlung innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung und/oder systolischer Blutdruck (SBP) <100 mmHg oder symptomatische Hypotonie)
- Gleichzeitige oder voraussichtliche Anwendung von lang wirkenden Nitraten oder sGC-Stimulatoren (kurzwirksame Nitrate waren erlaubt)
- Einnahme von PDE5-Hemmern
- Erhalt von IV-Inotropika, einem implantierbaren LV-Assist-Gerät oder Warten auf eine Herztransplantation
- kardiale Komorbiditäten, zum Beispiel primäre Herzklappenerkrankung, die eine Operation oder einen Eingriff erfordert, vorherige Herzklappenintervention <3 Monate oder koronare Revaskularisation <60 Tage, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Frauen im reproduktiven Alter, die keine akzeptable Form der Empfängnisverhütung anwenden

Die Patienten wurden in Woche 2, 4 und dann alle 4 Monate untersucht.

Zusammengesetzter primärer Endpunkt

Kardiovaskulär (KV) bedingter Tod oder erste Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HI) (Zeit bis zum ersten Auftreten).

Die mediane Nachbeobachtungszeit für den primären Endpunkt betrug 11 Monate.

VERQUVO senkte gegenüber Placebo das Risiko für KV-Tod oder Hospitalisierung signifikant. Unter VERQUVO kam es zu einer jährlichen absoluten Risikoreduktion (ARR) von 4.2% im Vergleich zu Placebo (NNT=24 für 1 Jahr). Die Verbesserung des primären Endpunkts gegenüber Placebo begann nach ungefähr 3 Monaten und hielt während der ganzen Studie an.

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*						
Outcome	Vericiguat (N = 2526)		Placebo (N = 2524)		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	no. (%)	events/100 patient-yr	no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary composite outcome and components						
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82–0.98)	0.02
Death from cardiovascular causes§	206 (8.2)		225 (8.9)			
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)		747 (29.6)			

*Gesamtzahl der Patienten mit einem Ereignis pro 100 Risikojahren.

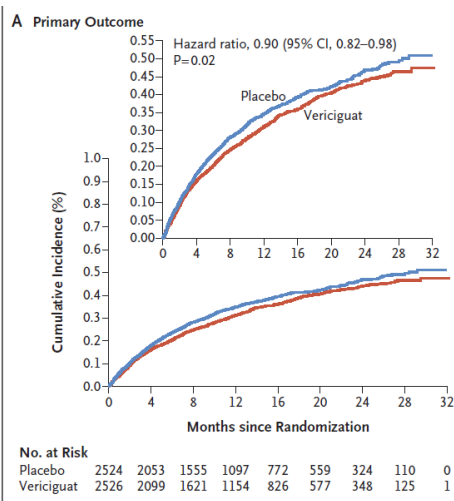
†Hazard Ratio (Vericiguat gegenüber Placebo) und Konfidenzintervall aus einem proportionalen Hazard-Modell nach Cox.

‡Aus dem Log-Rank-Test.

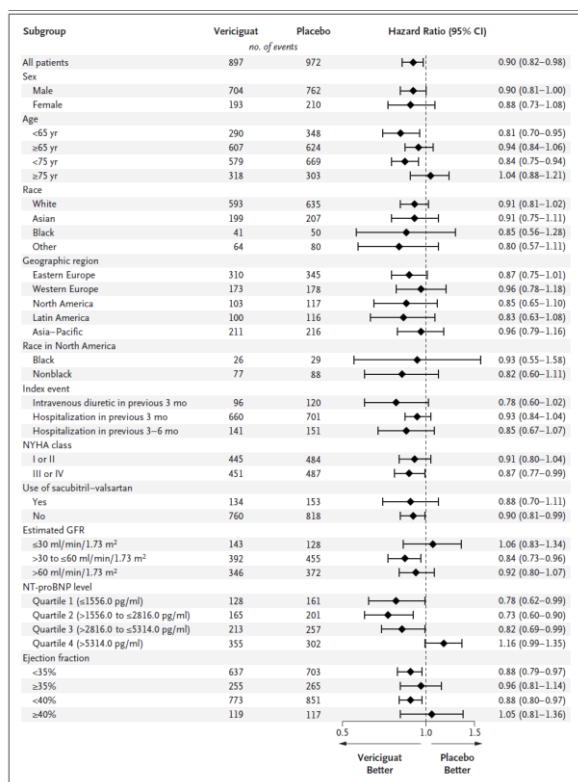
§Jährliche absolute Risikominderung, berechnet als Differenz (Placebo-Vericiguat) in Prozent pro Jahr.

¶Bei Patienten mit mehreren Ereignissen wird nur das erste Ereignis, das zum kombinierten Endpunkt beiträgt, gezählt.

N: Anzahl der Patienten in der Intent-to-Treat (ITT)-Population. n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis.



Die Wirkung von VERQUVO auf den primären Endpunkt war in den meisten vordefinierten Subgruppen zu beobachten:



Eine Ausnahme bildeten die Subgruppe ≥ 75 Jahre, $\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, die Gruppe, die anhand der NT-proBNP-Levels gebildet wurde und die Subgruppe mit einer Auswurfsfraktion $\geq 40\%$. Vorab festgelegte Subgruppenanalysen der VICTORIA-Studie lassen darauf schließen, dass das Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder KV-Tod bei Patienten mit stark erhöhten NT-proBNP-Spiegeln bei Baseline im vierten Quartil erhöht war.

Sekundäre Endpunkte

Bei den sekundären Endpunkten handelte es sich um die Komponenten des primären Endpunktes:

- **Kardiovaskulärer Tod**
- **Erste Hospitalisierung aufgrund von HI**

und um die

- **Kombination aus Gesamtmortalität oder Hospitalisierung aufgrund von HI (erste und weitere)**

Bei den sekundären Endpunkten kardiovaskulärer Tod und erste Hospitalisierung aufgrund von HI gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der VERQUVO-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Bei der Kombination von Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund von HI kam es unter VERQUVO zu einer signifikanten Senkung der jährlichen Ereignisrate (35.9% vs. 40.1%). Ebenso war die Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund von HI unter VERQUVO signifikant reduziert im Vergleich zu Placebo (38.3% vs. 42.4%).

Die Gesamtmortalität konnte unter VERQUVO im Vergleich zu Placebo nicht signifikant reduziert werden.

Secondary outcomes						
Death from cardiovascular causes	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81–1.06)	
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81–1.00)	
Total hospitalizations for heart failure¶	1223	38.3	1336	42.4	0.91 (0.84–0.99)	0.02
Secondary composite outcome and components						
Death from any cause or first hospitalization for heart failure	957 (37.9)	35.9	1032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83–0.98)	0.02
Death from any cause§	266 (10.5)		285 (11.3)			
Hospitalization for heart failure	691 (27.4)		747 (29.6)			
Death from any cause	512 (20.3)	16.0	534 (21.2)	16.9	0.95 (0.84–1.07)	0.38

*Gesamtzahl der Patienten mit einem Ereignis pro 100 Risikojahren.

†Hazard Ratio (Vericiguat gegenüber Placebo) und Konfidenzintervall aus einem proportionalen Hazard-Modell nach Cox.

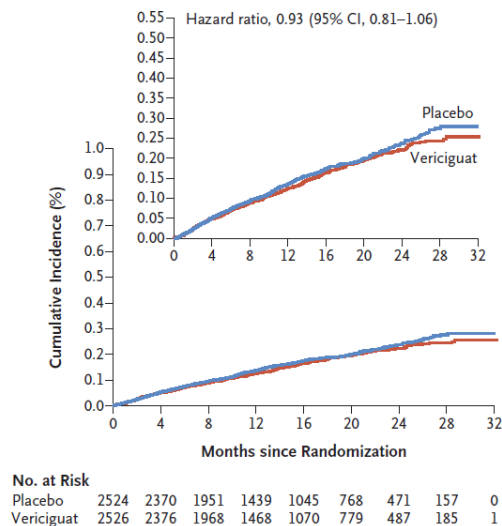
‡Aus dem Log-Rank-Test.

§ Jährliche absolute Risikominderung, berechnet als Differenz (Placebo-Vericiguat) in Prozent pro Jahr.

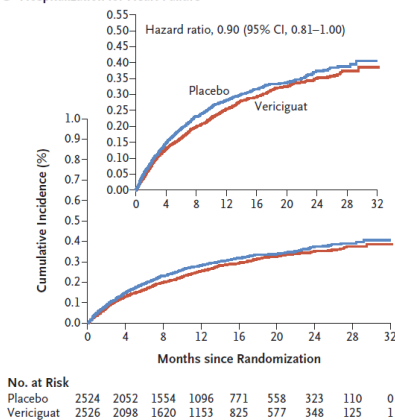
¶Bei Patienten mit mehreren Ereignissen wird nur das erste Ereignis, das zum kombinierten Endpunkt beiträgt, gezählt.

N: Anzahl der Patienten in der Intent-to-Treat (ITT)-Population. n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis.

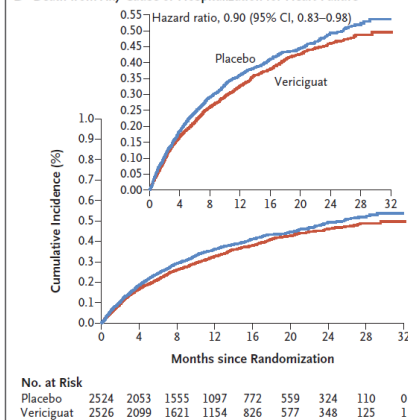
B Death from Cardiovascular Causes



C Hospitalization for Heart Failure



D Death from Any Cause or Hospitalization for Heart Failure



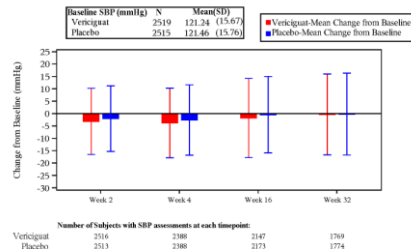
Sicherheit / Verträglichkeit

In der aktuellen Fachinfo wird die Sicherheit wie folgt beschrieben:

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung unter Behandlung mit Vericiguat war Hypotonie (16,4%). Im Verlauf der VICTORIA-Studie war die mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks bei Patienten, die Vericiguat erhielten, im Vergleich zu Placebo um etwa 1 bis 2 mmHg höher. In VICTORIA wurde

bei 16,4% der mit Vericiguat behandelten Patienten eine Hypotonie berichtet, verglichen mit 14,9% der mit Placebo behandelten Patienten. Eine symptomatische Hypotonie wurde bei 9,1% der mit Vericiguat behandelten und 7,9% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet und bei 1,2% der mit Vericiguat behandelten Patienten und 1,5% der mit Placebo behandelten Patienten als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis angesehen.

Figure S2. Mean change in systolic blood pressure from baseline over time



Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in der VICTORIA-Studie bei Patienten unter VERQUVO und häufiger als unter Placebo aufgetreten sind:

Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Vericiguat N=2519 n (%)	Placebo N=2515 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie*	243 (9.6)	185 (7.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	96 (3.8)	67 (2.7)
Dyspepsie	67 (2.7)	27 (1.1)
Erbrechen	56 (2.2)	45 (1.8)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	44 (1.7)	17 (0.7)
Erkrankungen des Nervensystems		
Schwindelgefühl	169 (6.7)	150 (6.0)
Kopfschmerzen	86 (3.4)	61 (2.4)
Gefäßerkrankungen		
Symptomatische Hypotonie	229 (9.1)	198 (7.9)

- * Beinhaltet: Anämie, makrozytäre Anämie, Anämie bei chronischer Krankheit, autoimmunhämolytische Anämie, Anämie durch Blutverlust, hämolytische Anämie, hypochrome Anämie, Eisenmangelanämie, mikrozytäre Anämie, nephrogene Anämie, normochrome Anämie, normochrome normozytäre Anämie, normozytäre Anämie, Panzytopenie, perniziöse Anämie, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt
- † Beinhaltet: Blutdruck erniedrigt, diastolischer Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erniedrigt, Hypotonie und Orthostasesyndrom

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) von VERQUVO war mit derjenigen von Placebo vergleichbar. Die einzelnen UAWs von VERQUVO und Placebo in den verschiedenen Systemorganklassen unterschieden sich nicht signifikant.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten unter VERQUVO bei 32.8% der Patienten und unter Placebo bei 34.8% der Patienten auf.

Zu einem Absetzen der Therapie aufgrund einer unerwünschten Wirkung während der Doppelblindphase der Studie VICTORIA kam es bei 167 Patienten unter VERQUVO (6.6 %) und bei 158 Patienten unter Placebo (6.3%).

Medizinische Leitlinien

McDonagh TA et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2021

5.3 Drugs recommended in all patients with heart failure with reduced ejection fraction

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF ≤40%)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with I HFrEF to reduce the risk of I HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.

© ESC 2021

[...] The triad of an ACE-I/ARNI, a beta-blocker, and an MRA is recommended as cornerstone therapies for these patients, unless the drugs are contraindicated or not tolerated.^{103_105} They should be uptitrated to the doses used in the clinical trials (or to maximally tolerated doses if that is not possible). This guideline still recommends the use of ARNI as a replacement for ACE-I in suitable patients who remain symptomatic on ACE-I, beta-blocker, and MRA therapies; however, an ARNI may be considered as a first-line therapy instead of an ACE-I. [...]

[...] ...it is recommended that an ACE-I or ARB is replaced by sacubitril/valsartan in ambulatory patients with HFrEF, who remain symptomatic despite optimal treatment outlined above.[...]

Soluble guanylate cyclase receptor stimulator		
Vericiguat may be considered in patients in NYHA class II–IV who have had worsening HF despite treatment with an ACE-I (or ARNI), a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of CV mortality or HF hospitalization. ¹⁴¹	IIb	B

[...] Soluble guanylate cyclase receptor stimulator

The VICTORIA study assessed the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase receptor stimulator, vericiguat, in patients with a reduced EF and recently decompensated CHF. The incidence of the primary endpoint of death from CV causes or hospitalisation for HF was lower among those who received vericiguat than among those who received placebo. There was no reduction in either all-cause or CV mortality. Thus, vericiguat maybe considered, in addition to standard therapy for HFrEF, to reduce the risk of CV mortality and hospitalisation for HF.



Vericiguat wird empfohlen, wenn die Symptome trotz Behandlung mit ARNI, SGLT2-Inhibitoren, Betablocker und MRA persistieren.

Diagnose und Management der chronischen Herzinsuffizienz, Neuauflage 2022 basierend auf ESC Guidelines 2021, Arbeitsgruppe «Herzinsuffizienz» der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie.

Die Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt die folgenden Therapien bei HFrEF:

Abbildung 2. Therapie-Algorithmus HFrEF

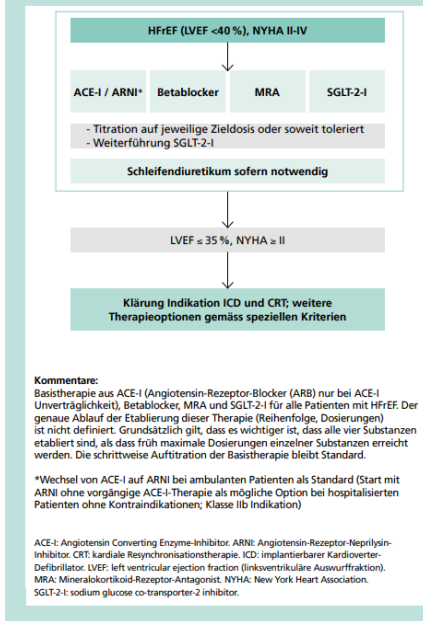


Tabelle 5. Therapie-Optionen HFrEF

NYHA-Klasse	Indikation	Kommentar
Schleifendiuretika	I	Symptomatische Therapie bei Volumenüberladung (Effekt auf Prognose nicht nachgewiesen, entsprechend so wenig wie möglich, so viel wie nötig)
ACE-I	I	Basistherapie
ARB (anstelle von ACEI)	I	Basistherapie nur bei echter ACE-I Unverträglichkeit
Beta-blocker	I	Basistherapie
MRA	I	Basistherapie Spironolacton oder Eplerenon
Umstellung von ACE-I oder ARB auf ARNI	I	Basistherapie Umstellung ACEI/ARB auf ARNI als Standard bei ambulanten Patienten
ARNI als initiale Therapie	IIb	Bei ausgewählten, hospitalisierten Patienten zu erwägen
SGLT-2-I	I	Basistherapie Dapagliflozin oder Empagliflozin
Ivabradin	IIa	bei Sinusrhythmus mit Herzfrequenz >70/min trotz maximaler tolerierter Beta-blocker-Dosis und LVEF <35%
Vericiguat	IIb	Frühere Hospitalisation und erhöhtes NT-proBNP: Einsatz erst nach ausreichender Stabilisierung/Rekompensation (fehlende Effektivität bzw. potentieller Schaden bei NT-proBNP >8000 ng/l in der VICTORIA Studie)
Digoxin	IIb	Reservemedikament für Patienten mit HFrEF und Sinusrhythmus oder tachykardem Vorhofflimmern und anderweitig ausgeschöpften medikamentösen Optionen
Eisencarboxymaltose (intravenös)	IIa	Alle Patienten mit Eisenmangel (Ferritin <100 µg/l oder Ferritin 100-299 µg/l und Transferrin-Sättigung <20%)
Orale Antikoagulation	I	Nur Patienten mit Vorhofflimmern, primär mit einem Nicht-Vitamin K-Antagonist oralen Antikoagulans (NOAK)
Kardiale Resynchronisation (CRT)	I	LVEF <35% trotz optimaler «guideline-directed medical therapy (GDMT) ≥3 Monate, Linksschenkelblock (LSB) mit QRS ≥150ms
	IIa	LVEF <35% trotz optimaler GDMT ≥3 Monate, nicht-LSB mit QRS ≥150ms
	IIa	LVEF <35% trotz optimaler GDMT ≥3 Monate, LSB mit QRS 130-149 ms
Defibrillator (ICD)	I	Primärprävention bei ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz, LVEF <35% (>40 Tage nach Infarkt) und optimaler GDMT ≥3 Monate; NICHT bei NYHA IV
	IIa	Primärprävention bei nicht-ischämischer Ätiologie der Herzinsuffizienz; LVEF <35% trotz optimaler GDMT ≥3 Monate; NICHT bei NYHA IV
	IIb	«Wearable ICD» für Patienten mit erhöhtem Risiko eines plötzlichen Herztods als Überbrückung bis zum Entscheid für eine ICD-Implantation
	I	Sekundärprävention unabhängig von LVEF und Ätiologie
Pulmonalvenenablation	IIa	Paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern
Transkatheter edge-to-edge repair (TEER) der Mitralklappe	IIa	Schwere funktionelle Mitralklappeninsuffizienz trotz optimaler GDMT ≥3 Monate; selektierte Patienten (u.a. «COAPT-Kriterien» erfüllt)
Aorto-koronarer Bypass	IIa	Bei Mehrgesässkrankung und geeigneter Anatomie, insbesondere bei Diabetes mellitus
Perkutane Koronarintervention	IIb	Bei geeigneter Koronar anatomie und Kontraindikation für Herzchirurgie
Herztransplantat	I	Sehr ausgewählte Patienten mit «advanced HF» (→ frühzeitige Überweisung an spezialisiertes Zentrum zur Evaluation dieser Optionen)
Körperliches Training	I	Für alle Patienten, die dazu in der Lage sind
Rehabilitation	IIa	Für alle Patienten, die dazu in der Lage sind
Patientenschulung	I	Alle Patienten
Tafamidis	I	Patienten mit hereditärer oder «wild-type» ATTR kardialer Amyloidose und NYHA I-II

McDonald M et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. Canadian Journal of Cardiology 37 (2021): 531-546

RECOMMENDATION

1. We recommend that in the absence of contraindications, patients with HFrEF be treated with combination therapy including 1 evidence-based medication from each of the following categories:

- ARNI (or ACEI/ARB);
- b-blocker;
- MRA; and
- SGLT2 inhibitor.

(Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

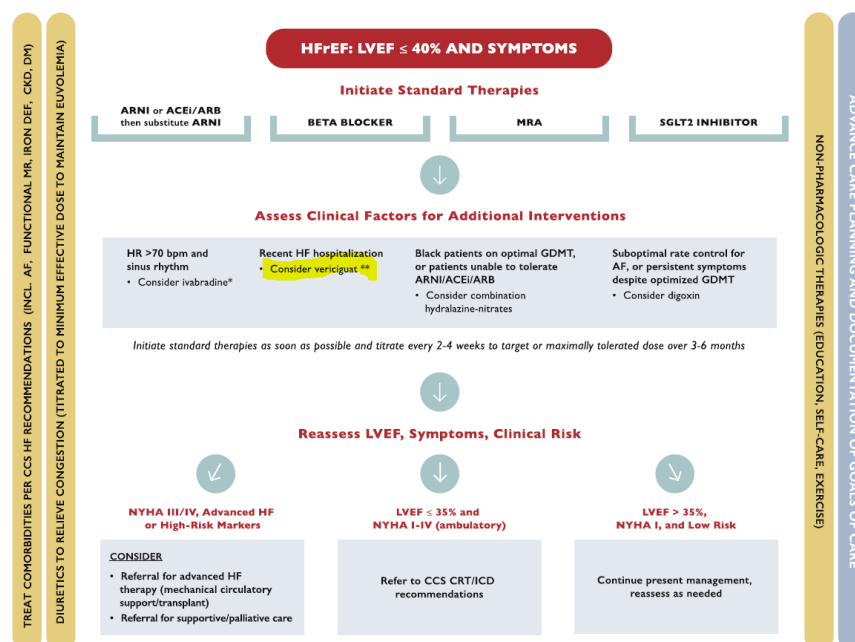


Table 1. Quality of available evidence to support the use of each HFrEF therapy according to clinical setting

HFrEF drug therapy	Quality of evidence supporting recommendation		
	Chronic ambulatory HF	New-onset HF	HF hospitalization*
Sacubitril-valsartan	High	Low	Moderate
ACEI/ARB	High	High	High [†]
β-blockers	High	High	High
MRAs	High	High	High [†]
SGLT2 inhibitors	High	N/A	N/A [‡]
Ivabradine	High	N/A	N/A
Vericiguat	Moderate	N/A	NA
Digoxin	Moderate	Low	Low
H-ISDN	Moderate	Low	Low

Values and preferences. High value is placed on prescribing a combination of individual therapies that reduce CV mortality and HHF in well conducted randomized controlled trials. Medications such as ARNI and SGLT2 inhibitor have clinical benefits in patients treated with ACEIs or ARBs, β-blockers, and MRAs as background therapy. The complementary mechanisms of action of these agents in patients with HFrEF provides further rationale for a multidrug approach. Preference is given to the use of pharmacotherapy in patients with established HFrEF regardless of symptom severity. The Committee acknowledges lack of evidence favouring one particular titration strategy for guideline directed medical therapy (GDMT) over another.

RECOMMENDATION

16. We recommend that vericiguat, an oral sGC stimulator, be considered in addition to optimal HF therapies for HFrEF patients with worsening symptoms and HHF in the past 6 months, to reduce the risk of subsequent HF hospitalization (Conditional Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

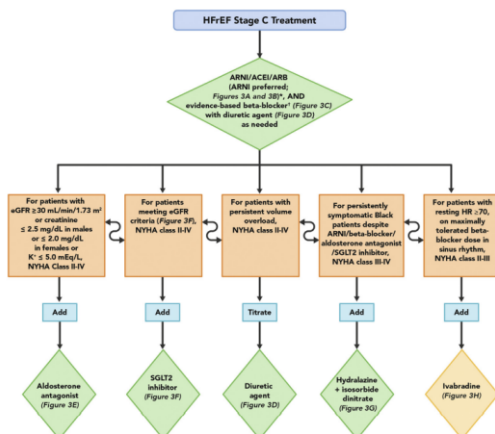
Values and preferences. This recommendation places value on the use of an additional medication to reduce the risk of HHF in a high-risk patient population that experiences high rates of hospitalization and mortality despite the relatively modest relative benefits observed in the VICTORIA trial.

Practical tip. Subgroup analysis from the VICTORIA trial suggests that clinical response to vericiguat might be attenuated in patients with very elevated natriuretic peptide levels.

ACC guidelines, Update 2021

2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Journal of the American College of Cardiology 77 (6): 772-810.

FIGURE 2 Treatment Algorithm for Guideline-Directed Medical Therapy Including Novel Therapies



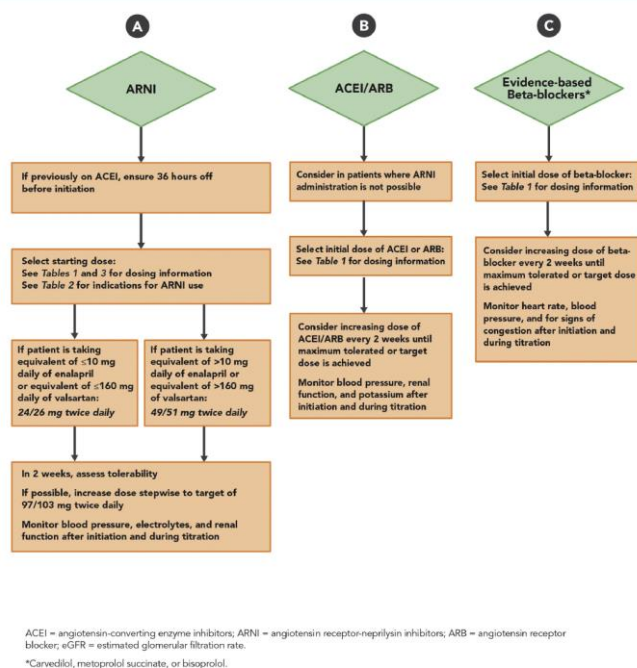
*ACEI/ARB should only be considered in patients with contraindications, intolerance or inaccessibility to ARNI. In these instances, please consult Figure 3 and text for guidance on initiation.

*Candesartol, metoprolol succinate, or bisoprolol.

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; HR = heart rate; K⁺ = potassium; NYHA = New York Heart Association; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2.

Green color identifies a Class I therapy from clinical practice guidelines, whereas yellow color indicates a Class II therapy.

FIGURE 3 Guideline-Directed Medical Therapy Including Novel Therapies in the Expert Consensus Decision Pathway for Chronic Heart Failure



ARNIs are the preferred agents, but for patients in whom ARNI administration is not possible, an ACEI/ARB is recommended.

Vericiguat wird im Behandlungsalgorithmus noch nicht erwähnt. Es wird aber wie folgt kommentiert:

[...] How to Manage the Increasing Complexity of HF Management

The 2017 HF ECDP was motivated by an increasingly complex HFrEF management environment and the need to assist clinicians in navigating it (2). In the 3 years since its publication, GDMT for HFrEF now has additional medications that improve patient outcomes, thus further increasing the complexity of achieving target GDMT in all patients with HFrEF. As detailed in Table 14, the modulation of 12 pathophysiological targets has now been shown to improve symptoms and/or outcomes for patients with HFrEF. These targets include not only those modulated by the recommended treatments in this document, but also emerging treatments. For example, *vericiguat*, a soluble guanylyl cyclase stimulator, has demonstrated benefit for the combined outcome of death from CV causes or first hospitalization for HF (150). The large and growing target and therapy list in HFrEF significantly complicates HF management for both patients and their care teams. However, several guiding principles can improve decision-making for and adherence to GDMT, which, in turn, is likely to improve patient outcomes. [...]

AWMF Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 3. Auflage, 2019, Version 2

Tabelle 18: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

	NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (möglichst in enger Kooperation mit Kardiologen)
prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptor- blocker	bei ACE-Hemmer- Intoleranz	bei ACE-Hemmer- Intoleranz	bei ACE-Hemmer- Intoleranz
	Betarezeptorenblocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert
	Mineralkortikoidre- zeptorantagonisten	indiziert ¹	indiziert	indiziert
	Ivabradin ²	bei Betarezeptoren- blocker-Intoleranz oder additiv bei Pati- enten mit Herzfre- quenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptoren- blocker-Intoleranz oder additiv bei Pati- enten mit Herzfre- quenz ≥ 75 /min	bei Betarezeptoren- blocker-Intoleranz oder additiv bei Pati- enten mit Herzfre- quenz ≥ 75 /min
	Sacubitril/Valsartan	als ACE-Hemmer/ ARB-Ersatz bei per- sistierender Sympto- matik ³	als ACE-Hemmer/ ARB-Ersatz bei per- sistierender Sympto- matik ³	als ACE-Hemmer/ ARB-Ersatz bei per- sistierender Sympto- matik ³
symptomenverbessernd	Diuretika	bei Flüssigkeitsre- tention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside	bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserum- spiegel)	bei Sinusrhythmus als Reservemittel (mit niedrigem Zielserum- spiegel)

Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen sind in den Kapiteln zu den jeweiligen Medikamenten aufgeführt.
¹ bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern
² nur bei stabilem Sinusrhythmus
³ trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern, Betarezeptorenblockern und Mineral-
 kortikoidrezeptorantagonisten

➔ Vericiguat wird in der aktuellsten AWMF-Leitlinie noch nicht erwähnt.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

VERQUVO ist zur Behandlung der HFrEF indiziert und wird zusätzlich zur Standardkombinationstherapie (Add-on) bei Herzinsuffizienz gegeben. Die Wirksamkeit von VERQUVO wurde in der Zulassungsstudie gegen Placebo geprüft. Es gibt keine Head-to-Head-Daten zu anderen Add-on-Therapien in dieser Indikation.

Ein Vergleich mit Studien anderer Arzneimittel ist schwierig, da die Studienpopulation der VICTORIA-Studie Hochrisikopatienten nach einer Dekompensation waren.

Die folgende Zusammenstellung zeigt einen Vergleich der Number needed to treat (NNT)/Jahr für VERQUVO, FORXIGA und ENTRESTO:

Arzneimittel	Gemeinsamer primärer Endpunkt	NNT/Jahr
VERQUVO	Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	24
FORXIGA	Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	25
ENTRESTO	Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	21

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

VERQUVO senkte gegenüber Placebo das Risiko für einen KV-Tod oder eine Hospitalisierung signifikant. Unter VERQUVO kam es zu einer jährlichen absoluten Risikoreduktion von 4.2% im Vergleich zu Placebo (NNT=24 für 1 Jahr). Ebenso konnte die Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund von HI unter VERQUVO signifikant reduziert werden im Vergleich zu Placebo. Die Häufigkeit der sekundären Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund von HI konnten mit VERQUVO nicht statistisch signifikant reduziert werden.

Die Daten zeigen, dass besonders die Patienten mit sich verschlechternder chronischer Herzinsuffizienz von der Behandlung mit VERQUVO profitieren. Ein Vorteil in diesem Zusammenhang ist, dass ein Monitoring der Nierenfunktion und von Elektrolyten nicht erforderlich ist. Jedoch ist zu erwähnen, dass sich nicht eindeutig beurteilen lässt, ob im Rahmen der Studie durchgeführten patientenindividuellen Therapie alle Optimierungsmöglichkeiten im Sinne der aktuell empfohlenen Standardtherapie ausgenutzt wurden, da sich die Standardtherapie für HFrEF zum Zeitpunkt der Zulassungsstudie im Wandel befand.

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) von VERQUVO war mit derjenigen von Placebo vergleichbar. Die einzelnen UAWs von VERQUVO und Placebo in den verschiedenen Systemorganklassen unterschieden sich nicht signifikant. Allerdings traten unter Vericiguat im Vergleich zu Placebo geringfügig, aber nicht signifikant höhere Raten von symptomatischer Hypotonie (9,1 gegenüber 7,9 Prozent) und Synkopen (4,0 gegenüber 3,5 Prozent) auf.

Daten zur Wirksamkeit von VERQUVO in Kombination mit der aktuellen und oben beschriebenen ausgethierten Standardtherapie werden nur in Form von Real-World-Data zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Anfangsdosis von VERQUVO beträgt 2.5 mg einmal täglich. Die Dosis von VERQUVO wird je nach Verträglichkeit etwa alle 2 Wochen verdoppelt, um die angestrebte Erhaltungsdosis von 10 mg einmal täglich zu erreichen.

VERQUVO wird in folgenden Packungen angeboten:

Filmtabletten, 2.5 mg, 14 Stk
Filmtabletten, 5 mg, 14 Stk
Filmtabletten, 5 mg, 98 Stk
Filmtabletten, 10 mg, 14 Stk
Filmtabletten, 10 mg, 98 Stk

Die 14-er Packungen der jeweiligen Dosierungen bieten sich für Dosistitrierungen an. Anschliessend kann für jede Dosierung, je nach Verträglichkeit, auf die 3-Monatspackung umgestellt werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Swissmedic hat das Gesuch von VERQUVO im Rahmen der New Active Substance Work-Sharing Initiative (NASWSI) des ACSS Consortium von Swissmedic zusammen mit Australien (TGA) und Singapur (HSA) bearbeitet und am 22. September 2021 zugelassen.

EMA

[...] 3.3. Uncertainties and limitations about favourable effects

Subgroups. Heterogeneity of effect with respect to NT-proBNP, EF, eGFR, and age was observed. More specifically, subjects with NT-proBNP values in quartile 4 (> 5314 pg/ml) (HR 1.16 [95% CI: 0.99, 1.35]), ejection fraction ≥ 40 - $< 45\%$ (HR 1.05 [95% CI: 0.81, 1.36]), eGFR at baseline ≤ 30 ml/min/1.73 m² (HR 1.06 [95% CI: 0.83, 1.34]), and ≥ 75 years of age (HR 1.04 [95% CI: 0.88, 1.21]) showed no beneficial effect in the primary endpoint; all had a HR above 1.

Health-related quality of life measures. No clinically relevant differences in KCCQ clinical summary score were reported between the vericiguat and placebo group. [...]

[...] The lack of effect observed in the subgroups of NT-proBNP (> 5314 pg/ml), eGFR (< 30 ml/min/1.73 m² and age (> 75 years) observed in VICTORIA, suggested that vericiguat might not be appropriate in these more vulnerable, compromised group of patients. Post-hoc multivariate analysis (Patient Response Identifiers for Stratified Medicine [PRISM]) only identified NT-proBNP as the most influential predictor of different treatment responses, whereas age and eGFR were not.[...]

[...] 3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

The current application is based on a single pivotal study VICTORIA, which was a well-conducted study.

The investigated endpoints are robust outcomes and relevant to HFrEF patients.

Results show a significant but modest improvement in the composite endpoint of CV death and HF hospitalisation in patients administered vericiguat compared with placebo. This effect was mainly driven by a reduction in HF hospitalization events. The beneficial effect on the primary endpoint (HR 0.90 [95% CI: 0.82, 0.98], $p=0.019$) seems smaller than anticipated and smaller than those found in other HF trials (HR 0.80 [95% CI: 0.73, 0.87]; $p<0.001$ for sacubitril/valsartan compared with enalapril in PARADIGM-HF and HR 0.74 [95% CI: 0.65, 0.85]; $p<0.001$ for dapagliflozin compared with placebo in DAPA-HF). Nevertheless, the effect of vericiguat is regarded as being clinically relevant considering that patients who had symptomatic heart failure with reduced ejection fraction and who had recently been hospitalized or had received intravenous diuretic therapy such as those studied in VICTORIA were patients at high risk despite guideline-based medical therapy, which included angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARB) (73%), beta-blockers (93.1%), mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) (70.3%), and a combination of an angiotensin receptor and neprilysin inhibitor (ARNI) (15%). 91% of patients were treated with two or more heart failure medications (beta-blocker, any renin-angiotensin system [RAS] inhibitor, or MRA), and 60% of patients were treated with all 3. Additionally, 2.7% of subjects were receiving sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors. This very high risk is confirmed by the high number of events in this population (37.8 primary endpoint events per 100 patient-years at risk in the placebo group), which was 2 to 3 times higher than those observed in other recent HFrEF trials. The absolute risk reduction (ARR) and number needed to treat (NNT) take into account these event rates and, thus, reflect risk level as

compared to the HR. The ARR of 4.2 events per 100 patient years found in the VICOTRIA trial converts into a number needed to treat (NNT) of 24 patients per year to prevent one primary composite outcome event. This NNT is comparable with the NNT observed in other recent HF studies, among which the DAPA-HF trial (NNT of 25), which was the basis for the extension of the indication "treatment of HF" for dapagliflozin.[....]

[....] 3.7.2. Balance of benefits and risks

The documented benefits of vericiguat in terms of a significant reduction in the composite endpoint of CV deaths or HF hospitalization are considered to be of clinical relevance and to outweigh the risk. Further, very likely not all patients enrolled in VICTORIA were clinically stable, due to the design of VICTORIA which allowed earliest possible randomization after initial hemodynamic stabilization, which may have resulted in the lack of beneficial effect in the more vulnerable, comprised groups of patients, i.e. patients with baseline NT-proBNP ≥ 5314 pg/mL, age ≥ 75 years, and eGFR ≤ 30 mL/min/1.73 m². Consequently, vericiguat therapy should only be initiated after optimising volume status and diuretic as well as other HF therapies, particularly in patients with very high NT-proBNP levels.[....]

[....] 3.7.2. Balance of benefits and risks

The documented benefits of vericiguat in terms of a significant reduction in the composite endpoint of CV deaths or HF hospitalization are considered to be of clinical relevance and to outweigh the risk. Further, very likely not all patients enrolled in VICTORIA were clinically stable, due to the design of VICTORIA which allowed earliest possible randomization after initial hemodynamic stabilization, which may have resulted in the lack of beneficial effect in the more vulnerable, comprised groups of patients, i.e. patients with baseline NT-proBNP ≥ 5314 pg/mL, age ≥ 75 years, and eGFR ≤ 30 mL/min/1.73 m². Consequently, vericiguat therapy should only be initiated after optimising volume status and diuretic as well as other HF therapies, particularly in patients with very high NT-proBNP levels.[....]

FDA

[....] The overall efficacy showed benefit of vericiguat in improving CV death and hospitalization. AEs, SAEs, and SAEs with fatal outcome were similar across treatment groups, with placebo-treated patients having a higher proportion. Prespecified AESIs such as symptomatic hypotension, syncope, anemia, hepatic AEs, and liver function test occurred more frequently in vericiguat treatment group compared to Reference ID: 473288618 placebo. However, most cases, the events were manageable, did not require specific therapy, and did not result in an increase in study treatment discontinuation. The review team identified two safety concerns: risk of embryo-fetal toxicity and abnormalities in bone formation such as hyperostosis. Several well-established GDMT for HF (ACE- inhibitors, ARBs, AR-NIs) are known to have embryo-fetal toxicity risk. Based on prescribing patterns for other medicines used to treat HF, the data suggests prescribers who manage patients with heart failure appear to be familiar with embryo-fetal toxicity risk and discontinue HF therapies with this risk during pregnancy. Additionally, Vericiguat's intended population is older and of male gender instead of younger females of childbearing age. Epidemiological data showed very low population of HFREF who become pregnant or are on HF medications with embryo-fetal risk during pregnancy. Similar to other medicines used to treat HF with the risk of embryo-fetal toxicity, labeling will include a boxed warning, contraindication, as well as warning and precaution statements. The potential risks of vericiguat-induced effects on bone growth in young children will be addressed by a PMR for comprehensive juvenile animal studies that will guide the scope of a potential age-based PREA waiver. No pro-arrhythmic interactions with vericiguat were found; however, the observation of an adverse trend in CV deaths seen in subjects with elevated NT-proBNP will be included in the clinical study (Section 14) of labeling. [...]

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA, Beschlussdatum: 03.03.2022

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vericiguat gegenüber der optimierten Standardtherapie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

[....] Gemäß Leitlinienempfehlungen² sollte bei fortbestehender Symptomatik unter einer Basistherapie eine Therapieintensivierung erfolgen. Dementsprechend wird bei Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und einem MRA symptomatisch sind, im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor oder mit Sacubitril/Valsartan empfohlen. Hierbei soll die Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor unabhängig vom Diabetes-Status erfolgen; die Umstellung auf Sacubitril/Valsartan geschieht im Austausch mit dem ACE-Hemmer/ARB. [....]

SMC, Februar 2023

vericiguat (Verquvo®) is not recommended for use within NHSScotland.

Indication under review: Treatment of symptomatic chronic heart failure in adult patients with reduced ejection fraction who are stabilised after a recent decompensation event requiring IV therapy.

The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.

NCPE, Februar 2023**NCPE assessment outcome**

The NCPE recommends that vericiguat not be considered for reimbursement*.

HAS, 18 mars 2022

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

D'après les recommandations européennes et internationales, actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG réduite, repose, en complément des mesures hygiéno-diététiques et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance ou de contre-indications aux IEC.

Pour les patients naïfs de traitement par IEC, une instauration de traitement par l'association fixe sacubitril/valsartan est à considérer, en cas d'intolérance ou de contre-indications ;

- un bêtabloquant uniquement chez les patients cliniquement stables ;
- un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (spironolactone ou éplérénone) chez les patients restants symptomatiques avec une FEVG $\leq 35\%$, malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) / bêtabloquant ;
- $\pm$ un diurétique de l'anse en cas de symptômes et de signes de congestion.

En cas de persistance des symptômes et d'une FEVG $\leq 35\%$ malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) / bêtabloquant / antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, l'association fixe sacubitril/valsartan est recommandée en remplacement de l'IEC (ou de l'ARA II).

À noter que la Commission a considéré que la spécialité ENTRESTO (sacubitril/valsartan) peut être proposée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II ou III avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitent une modification de traitement (avis de réévaluation du 11 janvier 2017).

Place de VERQUVO (vericiguat) dans la stratégie thérapeutique

Dans la stratégie médicamenteuse, VERQUVO (vericiguat) peut être proposé en ajout d'un traitement standard optimisé, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 45\%$) stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement I.V., c'est à dire les patients hospitalisés au cours des 6 derniers mois ou traités par diurétiques (sans hospitalisation) au cours des 3 derniers mois et qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de VERQUVO (vericiguat) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée.

En l'absence de comparaison aux gliflozines, VERQUVO (vericiguat) ne peut être positionné par rapport à ces spécialités.

Service Médical Rendu (SMR)

Modéré

Le service médical rendu par VERQUVO (vericiguat) est modéré, en ajout d'un traitement standard optimisé, chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement I.V. et qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du vericiguat en association à un traitement standard optimisé par rapport au placebo, dans une étude randomisée en double aveugle, ayant inclus des patients adultes atteints d'IC chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (FEVG = 45%), ayant été récemment hospitalisés pour IC dans les 6 mois ou traités par diurétiques I.V. dans les 3 mois, en termes de : réduction du nombre d'événements cardiovasculaires, critère de jugement principal composite combinant décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR=0,90 ; IC95% [0,82 ; 0,98] ; p=0,019) odélai jusqu'à la survenue d'une hospitalisation pour IC (critère secondaire hiérarchisé) (1ère et récurrentes) (HR=0,91 ; IC95% [0,84 ; 0,99] ; p=0,023) mais au regard de :
- V (absence) ● la taille de l'effet modeste des résultats démontrés sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ;
- l'absence d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire (analyse exploratoire), et sur la mortalité toutes causes (critère secondaire hiérarchisé non significatif),
- l'absence de données robustes permettant de conclure sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette pathologie ;
- l'absence de données comparatives directes aux gliflozines, étant néanmoins considérées en développement concomitant dans cette indication, la Commission considère que l'ajout de VERQUVO (vericiguat) à un traitement standard optimisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la stratégie de prise en charge des patients adultes à fraction d'éjection réduite (FEVG = 45%) stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement I.V.

NICE, Februar 2023

NICE is unable to make a recommendation on vericiguat (VERQUVO) for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction in adults because Bayer did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin Bayer (Schweiz) AG reichte am 7. Dezember 2021 eine Experteneinschätzung und Stellungnahme zur seitens BAG vorgeschlagenen Limitierung zu VERQUVO nach. Drei Herzinsuffizienzspezialisten aus der Schweiz betonten, dass der Platz von VERQUVO in der Therapie der HFrEF bei Patienten sei, welche trotz Standardtherapie eine Dekompensation erleiden. Dies bedeute, dass SGLT2-Inhibitoren und Sacubitril/Valsartan gemäss den neuen Leitlinien standardmässig in der chronischen Phase und vor Vericiguat zum Einsatz kommen und somit sollen SGLT2-Inhibitoren und der ARNI gemeinsam mit Vericiguat verabreicht werden.

Medizinischer Bedarf

Die aktuelle Standardtherapie für HFrEF beinhaltet einen ACE-Inhibitor (oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)) in Kombination mit einem Betablocker und je nach Schweregrad und Wirkung der Therapie ein Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist. Weiter kann die Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor kombiniert werden und der ACE-I oder ARB mit Sacubitril/Valsartan ersetzt werden.

Obwohl in den letzten 2 Jahrzehnten viel Fortschritte in der Therapie der HFrEF erzielt wurden, müssen HI-Patienten häufig hospitalisiert werden oder brauchen eine i.v. Therapie mit Diuretika. In einer Registerstudie mit 5000 HFrEF-Patienten wurde gezeigt, dass nach einem Jahr 8.8% der Patienten gestorben sind, 31.9% wurden innerhalb dieses Jahres hospitalisiert, davon 14.6% aufgrund der Herzinsuffizienz.

Jede Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisierung (HIH) erhöht das Risiko einer weiteren HIH und eines CV-Todes. Bei Patienten mit progredienter HI (ACC PINNACLE-Register) wurden 56% der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach einer Dekompensation erneut stationär aufgenommen und die 2-Jahresmortalität lag bei 22.5%. Diese Resultate zeigen, dass zusätzliche Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen helfen könnten, die Mortalität und die Morbidität der Herzinsuffizienz zu senken.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 14. Februar 2023, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, DK, FI, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.01/Euro, Fr. 1.18/GBP, Fr. 0.1351/DKK und Fr. 0.0947/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabletten, 2.5 mg, 14 Stk	Fr. 39.07
Filmtabletten, 5 mg, 14 Stk	Fr. 39.07
Filmtabletten, 5 mg, 98 Stk	Fr. 275.28
Filmtabletten, 10 mg, 14 Stk	Fr. 39.07
Filmtabletten, 10 mg, 98 Stk	Fr. 275.28

- zu Preisen, die sich nach den Mittelwerten der APV von A (CHF 257.35; 39.07), D (CHF 226.96; 32.42) und FI (CHF 249.63; 35.66) richten, von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 2.5 mg, 14 Stk	Fr. 35.70	Fr. 57.40
Filmtabletten, 5 mg, 14 Stk	Fr. 35.70	Fr. 57.40
Filmtabletten, 5 mg, 98 Stk	Fr. 249.90	Fr. 303.30
Filmtabletten, 10 mg, 14 Stk	Fr. 35.70	Fr. 57.40
Filmtabletten, 10 mg, 98 Stk	Fr. 249.90	Fr. 303.30

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitierung bis 28. Februar 2025
*„Zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer rekompensierten symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz der NYHA Klassen II-IV, deren linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) vor Behandlung mit VERQUVO $\leq$ 40% beträgt und die – trotz vorab optimal eingestellter Basistherapie, die mindestens eine zuvor stabil eingestellte Dosis eines ARNI (Angiotensin-Rezeptorblocker-Nep-
rilylsin-Inhibitor), sowie eines Betablockers, eines Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA) und eines SGLT2-Inhibitors enthielt - eine kürzlich aufgetretene Dekompensation hatten, die eine i.v.-Therapie erforderte. Zudem kann VERQUVO bei erwiesener Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber einer Substanzklasse der Basistherapien die bestehende Herzinsuffizienztherapie nach Dekompensation ergänzen.
Vor Initiierung der Behandlung mit VERQUVO muss eine ausreichende Stabilisierung nach kürzlich aufgetretener Dekompensation sichergestellt werden, insbesondere bei Patienten mit stark erhöhten NT-proBNP-Spiegeln. Die klinische Stabilisierung schliesst die Behandlung der Volumenüberladung mittels intensiver (intravenöser) Diuretika-Therapie und die Optimierung der Behandlung mit anderen Standardtherapeutika für Herzinsuffizienz ein.
Die Erstverordnung von VERQUVO darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Kardiologie erfolgen.“*
- mit folgenden Auflagen
 - Die Aufnahme erfolgt aufgrund der Wirtschaftlichkeit befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (für den 7. Termin 2024) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch inklusive der aktuellsten Daten zur Wirksamkeit für die weitere Listung von VERQUVO ab dem

01. März 2025 bzw. 01. April 2025 (ohne Rechtsmittelverzicht) einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

- Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von VERQUVO analog dessen Aufnahme zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens bis zum 10. Januar 2024 das Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird VERQUVO per 01. März 2024 (1. April 2024 ohne Rechtsmittelverzicht) aus der SL gestrichen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 28. Februar 2025.