

Vericiguat per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb fracció d'ejecció reduïda

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Servei Català de la Salut

11 de gener de 2023

Autors

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Albert Boada, Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Dani Ferrández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, M. Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrideojos, Andrea Molina, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Rafel Ramos (metge de família) i Antonio Sánchez (especialista en cardiologia).
- Experts clínics externs: Ramon Bascompte Claret (Servei de Cardiologia, Unitat d'Insuficiència Cardíaca, Hospital Universitari Arnau de Vilanova) i Eduard Solé González (Unitat d'Insuficiència Cardíaca i Trasplantament, Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Roser Vives, Agnès Montoya i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Vericiguat per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb fracció d'ejecció reduïda. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Alguns drets reservats

© 2023, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL:<http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

Índex	3
1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1. Descripció del problema de salut.....	6
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament.....	7
3.1. Mecanisme d'acció.....	8
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	8
3.3. Posologia i forma d'administració	8
3.4. Utilització en poblacions especials	9
3.5. Dades farmacocinètiques.....	9
4. Evidència disponible.....	9
5. Avaluació de l'eficàcia	10
5.1. Assaigs clínics.....	10
6. Avaluació de la seguretat	15
6.1. Esdeveniments adversos (EA)	15
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	18
6.3. Pla de gestió de riscos	18
7. Validesa interna i aplicabilitat	19
8. Àrea econòmica	21
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	21
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	21
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	22
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	25
Bibliografia	28

1. Punts clau

- Vericiguat és un estimulador de la guanilat-ciclasa soluble (GCs) indicat per al tractament de la insuficiència cardíaca (IC) crònica simptomàtica en pacients amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) reduïda que estan estabilitzats després d'un episodi recent de descompensació que va requerir tractament per via intravenosa.
- La dosi inicial recomanada és de 2,5 mg un cop al dia per via oral i s'ha de titular en funció de la tolerabilitat, doblant la dosi cada 2 setmanes per assolir la dosi objectiu de manteniment de 10 mg un cop al dia. En cas d'hipotensió simptomàtica o pressió arterial sistòlica < 90 mmHg, es recomana una reducció temporal de la dosi o la interrupció del tractament.
- Les dades sobre la seva eficàcia i la seva seguretat provenen principalment d'un assaig clínic aleatoritzat (ACA) amb cegament doble en el qual es va avaluar l'eficàcia de vericiguat respecte a placebo (PBO), ambdós afegits al tractament estàndard, en la reducció de la incidència d'una variable combinada de mort cardiovascular (CV) i hospitalització per IC (estudi VICTORIA).
- Els pacients inclosos a l'estudi VICTORIA (5.050) van ser majoritàriament homes, amb classe funcional NYHA II i III, FEVE < 35% i nivells d'NT-proPNB molt alts (mediana 2.800 pg/mL) i tractats amb betablocadors (BB, 93%), inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) o antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA-II) (73%) i amb antagonistes dels receptors dels mineralocorticoides (ARM, 70%). Al voltant d'un 14% estaven tractats amb sacubitril/valsartan en el moment de l'aleatorització i un 2,7% amb ISGLT2.
- Un 67% dels pacients havia patit una hospitalització per IC en els 3 mesos previs a l'aleatorització i un 17% entre 3 i 6 mesos abans de l'aleatorització. En un 16% dels casos el pacient havia necessitat tractament amb diürètics IV sense hospitalització en els 3 mesos anteriors a l'aleatorització.
- Els resultats de l'estudi mostren diferències estadísticament significatives en la incidència d'esdeveniments de la variable primària entre el grup de vericiguat (35,5%) en comparació amb el grup PBO (38,5%), amb una mediana de seguiment de 10,8 mesos, la qual cosa representa una reducció relativa del 10% del risc d'hospitalització per IC o mort per causa CV amb un NNT anual de 24.
- Durant el període de seguiment de l'estudi, les hospitalitzacions (primer episodi i recurrents) van ser més freqüents en el grup PBO en comparació amb el grup de vericiguat (taxa anual 42,4% vs. 38,3%, $p = 0,023$). No es van observar diferències entre grups de tractament en la mort per causa CV (16,4% i 17,5% per a vericiguat i PBO, respectivament; $p = 0,27$, anàlisi no ajustada per multiplicitat) ni en la mort per qualsevol causa (20,3% vs. 21,2% $p = 0,38$).
- Un 31% dels pacients inclosos a l'estudi VICTORIA tenien ≥ 75 anys. Els resultats de l'anàlisi de subgrups suggereixen una menor eficàcia en aquests pacients.
- Vericiguat no disposa de dades comparatives directes amb altres alternatives de tractament que s'afegeixen al tractament estàndard de la IC.
- Els esdeveniments adversos (EA) que van ser més freqüents en el grup de vericiguat amb comparació amb el grup PBO van ser la hipotensió (15,4% vs. 14,1%), l'anèmia (7,6% vs. 5,7%), la dispèpsia (2,7% vs. 1,1%), les nàusees (3,8% vs. 2,7%) i la cefalea (3,4% vs. 2,4%).

- La incidència d'EA va ser lleugerament més alta en els pacients d'edat més avançada en comparació amb els pacients més joves. Cal tenir precaució atès que aquests pacients són més susceptibles a la depleció de volum i/o la hipotensió.
- El cost de vericiguat és inferior al de sacubitril/valsartan (-28%) i superior al dels iSGLT2 (+143,4%).
- El finançament en el Sistema Nacional de Salut de vericiguat està restringit a la indicació autoritzada, mitjançant un visat.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**MEDICAMENTS PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES
(CATEGORIA C)**

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La insuficiència cardíaca (IC) és una síndrome clínica caracteritzada per una sèrie de símptomes (dificultat respiratòria, edema mal·leolar i fatiga) que poden anar acompanyats de signes (augment de la pressió venosa jugular, crepitants pulmonars i edemes perifèrics) produïda per alteracions cardíques funcionals i/o estructurals.¹

La classificació de la IC es basa principalment en la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE). Es considera IC amb FEVE reduïda quan aquesta és igual o inferior al 40% i representa aproximadament un 50% del total de casos d'IC en el nostre entorn.¹ La causa principal d'aquesta és la malaltia coronària, tot i que altres factors de risc, com la hipertensió arterial, la diabetis *mellitus* o la síndrome metabòlica, també hi contribueixen.² La identificació de la causa subjacent ha de ser part del diagnòstic ja que condiciona el pronòstic i el tractament.¹

La prevalença l'any 2019 va ser d'un 1,9% en la població adulta amb una incidència de 2,8/1.000 habitants i any.³ La prevalença augmenta amb l'edat, per la qual cosa es preveu que en els pròxims anys la prevalença s'incrementi degut a l'envelliment de la població i a la millora en els tractaments.⁴

La IC és una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat, així com en el consum de recursos sanitaris.⁵ A Europa, aproximadament el 5% de tots els ingressos hospitalaris són deguts a la IC⁵ i s'ha estimat que els pacients diagnosticats d'IC ingressen una mitjana d'una vegada a l'any.¹ S'espera que el nombre absolut d'ingressos hospitalaris per IC augmenti considerablement en el futur a causa del creixement de la població, l'envelliment i l'augment de la prevalença de comorbiditats.¹ Pel que fa a la mortalitat, en un estudi realitzat a escala europea, es va observar una mortalitat a l'any del 17,4% en pacients que havien estat hospitalitzats per IC i del 7,2% en pacients estables tractats ambulatoriament.⁶ Als cinc anys del diagnòstic s'ha reportat una mortalitat al voltant del 65%.¹

La qualitat de vida també es veu afectada per la simptomatologia associada a la IC. L'escala de la New York Heart Association (NYHA) defineix 4 classes funcionals (I a IV) en funció de les limitacions a l'activitat física degudes als símptomes de la IC, de manera que en la classe I no hi ha limitació i en la classe IV hi ha una incapacitat per dur a terme qualsevol activitat física i els símptomes apareixen en repòs.¹

2.2. Tractament de la malaltia

Els objectius del tractament de la IC són prolongar la supervivència, disminuir els ingressos hospitalaris i millorar els símptomes i la qualitat de vida.^{1,7}

La modulació del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) i del sistema simpàtic amb un inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) (un antagonista del receptor de l'angiotensina II [ARA-II] en cas d'intolerància a IECA o un inhibidor de la neprililina i del receptor de l'angiotensina II [INRA] en cas de persistència dels símptomes tot i el tractament amb aquests), un betabloccador (BB) i un antagonista dels receptors de mineralocorticoides (ARM) ha demostrat millorar la supervivència, disminuir el risc d'hospitalitzacions i millorar la simptomatologia en pacients amb IC crònica amb FEVE reduïda. Tret que hi hagi alguna contraindicació, es recomana una teràpia triple amb un IECA (en determinats pacients, ARA-II o

INRA), un BB i un ARM com a base del tractament d'aquests pacients. Fins ara, els ARM s'han reservat per als pacients amb FEVE \leq 35% que persisteixen simptomàtics, tot i el tractament amb IECA (o ARA-II) i BB. A més, en pacients amb ritme sinusal i freqüència cardíaca \geq 70-75 batecs per minut es recomana considerar la ivabradina. Tots aquests tractaments s'han de titular fins a les dosis que han demostrat ser eficaces als assaigs clínics o fins a les dosis màximes tolerades.

Recentment s'han autoritzat per al tractament de la IC els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (ISGLT2) dapagliflozina (DAPA) i empagliflozina (EMPA), que han demostrat eficàcia en la variable combinada d'hospitalització per IC i mortalitat CV. Les guies de pràctica clínica més recents ja consideren els ISGLT2, afegits al tractament estàndard, com un dels tractaments recomanats en pacients amb IC amb FEVE reduïda, independentment de si el pacient té o no DM2 (vegeu l'annex 1).¹ DAPA en el tractament de la IC amb FEVE reduïda està finançada en el Sistema Nacional de Salut en pacients adults no controlats amb les teràpies de primera línia (IECA o ARA II amb un BB) i segona línia (ARM), mentre que EMPA està pendent de la decisió de preu i finançament.

Pel que fa als diürètics, aquests estan indicats per alleujar els símptomes congestius i la retenció de líquids i, tot i que no s'ha estudiat en assaigs clínics el seu impacte en morbiditat, una metaanàlisi (MA) va mostrar que disminueixen la morbiditat en comparació amb placebo (PBO).^{1,8} L'ús de la combinació d'hidralazina i dinitrat d'isosorbida en pacients que no poden rebre IECA o ARAII, o la digoxina en pacients amb ritme sinusal simptomàtic, malgrat el tractament amb IECA o ARAII, BB i ARM són recomanacions les quals se sustenten en una evidència molt dèbil.¹ El tractament amb dispositius cardíacs, com els cardioversors implantables o la teràpia de resincronització cardíaca, s'han de considerar en pacients seleccionats.¹

Vericiguat ha estat aprovat per al tractament de la IC amb FEVE reduïda en pacients estabilitzats després d'haver patit un episodi recent de descompensació. Actua com a estimulat de la guanilat-ciclasa soluble (GCs), la qual cosa suposa un nou mecanisme d'acció en el tractament de la IC.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del vericiguat

Laboratori	Bayer AG
Presentacions	Verquvo® 2,5 mg, 5 mg i 10 mg, comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat, laurilsulfat de sodi
Codi ATC	C01DX22
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	01.12.2022
Condicions de dispensació	Medicament amb recepta mèdica. Finançament en el Sistema Nacional de Salut (SNS) restringit a la indicació autoritzada mitjançant visat: Tractament de la IC crònica en pacients adults amb fracció d'ejecció reduïda, menor de 40%, que hagin presentat descompensacions recents amb necessitat de diürètic intravenós malgrat el tractament òptim i que després de la descompensació es trobin estables i euvolèmics, amb especial precaució en pacients d'edat avançada, per la major susceptibilitat d'efectes adversos en aquest grup i per un possible menor benefici en eficàcia.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)⁹ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Vericiguat és un estimulador de la guanilat-ciclasa soluble (GCs). La producció de monofosfat de guanosina cíclic (GMPc) mediada per la GCs és essencial per al funcionament cardíac i vascular normal. En els pacients amb IC, s'ha descrit que la disponibilitat d'òxid nítric (NO; lligand endogen de la GCs) està disminuïda, la qual cosa portaria a una reducció en l'estimulació de la GCs i de la síntesi de GMPc. Aquesta reducció de l'activitat de la GCs s'ha descrit com a un factor associat a la progressió de la disfunció miocàrdica en la IC.

3.2. Indicacions i data d'autorització

– **EMA/AEMPS** (16.07.2021)⁹:

Tractament de la IC crònica simptomàtica en pacients adults amb fracció d'ejecció reduïda que estan estabilitzats després d'un episodi recent de descompensació que va requerir tractament per via intravenosa.

– **FDA** (19.01.2021)¹⁰:

Indicat per reduir el risc de mort de causa CV i l'hospitalització per IC en pacients adults amb IC crònica simptomàtica, amb fracció d'ejecció per sota del 45%, que han tingut un episodi recent d'hospitalització o que han requerit un tractament ambulatori amb diürètics per via intravenosa.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi inicial recomanada és de 2,5 mg un cop al dia per via oral. La dosi s'ha de doblar cada 2 setmanes aproximadament per assolir la dosi objectiu de manteniment de 10 mg un cop al dia, en funció de com la toleri el pacient.

Vericiguat s'administra juntament amb altres tractaments per a la IC. S'ha de prendre sempre **amb aliments** i en aquells pacients que no puguin empassar els comprimits sencers aquests es poden triturar i barrejar amb aigua just abans de la seva administració.

Si els pacients experimenten problemes de tolerabilitat (hipotensió simptomàtica o pressió arterial sistòlica [PAS] < 90 mmHg), es recomana una reducció temporal de la dosi o la interrupció de vericiguat.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials⁹

Pacients d'edat avançada	No es recomana ajustar la dosi en funció de l'edat.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No està indicat ajustar la dosi en pacients amb una TFGe ≥ 15 mL/min /1,73 m ² (sense diàlisi). No es recomana el tractament quan la TFGe és inferior a 15 mL/min /1,73 m ² , atès que no s'ha estudiat en aquest tipus de pacients.
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IH lleu-moderada. No es recomana el tractament en casos d'IH greu, atès que no s'ha estudiat en aquest tipus de pacients.
Embaràs i lactància	No hi ha dades en embarassades. Els estudis en animals indiquen que podria haver-hi toxicitat per a la reproducció en presència de toxicitat materna. No s'ha d'administrar durant l'embaràs ni en dones amb edat fèrtil que no utilitzin mitjans anticonceptius. No es pot excloure el risc en infants lactants. La decisió de la interrupció de la lactància o de vericiguat s'ha de considerar després d'una avaluació dels beneficis i dels riscos del tractament.

TFGe: taxa de filtrat glomerular estimada.

3.5. Dades farmacocinètiques

La farmacocinètica de vericiguat és lleugerament subproporcional a la dosi que s'administra a pacients amb IC, de manera que s'acumula en plasma fins a un 155-171% i assoleix l'estat estacionari després d'aproximadament 6 dies. Vericiguat s'ha d'administrar amb aliments atès que la seva biodisponibilitat absoluta és més alta quan es pren amb aliments que en dejuni. Vericiguat té un volum de distribució de 44 L i una unió a proteïnes plasmàtiques del 98%.

Vericiguat es metabolitza principalment per glucuronidació (UGT1A9 i UGT1A1). La semivida d'eliminació és d'aproximadament 20 hores en pacients sans i de 30 hores en pacients amb IC. El 53% de la dosi s'excreta per l'orina i el 45% per femtes.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de novembre de 2021. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de vericiguat per al tractament de la IC amb FEVE reduïda prové principalment d'un assaig clínic aleatoritzat (ACA) controlat amb PBO, tots dos afegits al tractament de base de la IC, en el qual s'avalua l'efecte sobre una variable combinada d'hospitalització de la IC i mort CV (estudi VICTORIA).¹¹ Com a estudi de suport per a l'avaluació de la seguretat es disposa d'un ACA de fase 2 de cerca de dosi de 12 setmanes de durada (SOCRATES-REDUCED).¹²

Les característiques de l'ACA principal es descriuen a la taula 3. A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR¹³ en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels estudis

Taula 3. Característiques principals de l'estudi VICTORIA

Disseny
<ul style="list-style-type: none"> – ACA, MC, CD, assignació 1:1 – Aleatorització estratificada per regió i raça – Període de cribratge de 30 dies – Durada del període de tractament: estudi guiat per esdeveniments (N estimada 4.872 pacients per tal de detectar 1.561 esdeveniments variable primària), previst 18 mesos (mediana)
Població
<ul style="list-style-type: none"> – ≥ 18 anys – IC crònica (NYHA II, III o IV) – Hospitalització per IC en els 6 mesos previs a l'aleatorització o tractament amb diürètic intravenós per a la IC (sense hospitalització) en els 3 mesos previs a l'aleatorització – Tractament de la IC estàndard segons les guies de pràctica clínica abans de la descompensació per IC – Amb els nivells de PNB o NT-proPNB següents en els 30 dies previs a l'aleatorització: <ul style="list-style-type: none"> • NT-proPNB ≥ 1.000 pg/mL o PNB ≥ 300 pg/mL en ritme sinusal • NT-proPNB ≥ 1.600 pg/mL o PNB ≥ 500 pg/mL en fibril·lació auricular – FEVE < 45% en els 12 mesos previs a l'aleatorització – Es van excloure: <ul style="list-style-type: none"> – pacients amb una PAS < 100 mmHg o hipotensió simptomàtica – pacients amb comorbiditats cardíques (malaltia valvular primària, cardiomiopatia hipertròfica, miocarditis síndrom coronària aguda en els 60 dies previs, endocarditis o pericarditis constrictiva, entre d'altres) – pacients amb TFGe < 15 mL/min/1,73 m² o en diàlisi crònica i pacients amb insuficiència hepàtica greu – pacients en tractament amb nitrats d'acció prolongada o donadors de NO, inhibidors de la fosfodiesterasa 5 i estimuladors de la GCs (ex. riociguat)
Grups de tractament
<ul style="list-style-type: none"> – Vericiguat: 10 mg/dia Dosi d'inici 2,5 mg, 5 mg a les 2 setmanes i 10 mg a les 4 setmanes (dosi objectiu de manteniment), depenent de la tolerabilitat (determinada per la PAS i els símptomes d'hipotensió) – PBO <p>Ambdós tractaments s'afegien al tractament de base de la IC.</p>
Variables
<p><u>Primària</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Temps fins a la primera aparició de*: <ul style="list-style-type: none"> • hospitalització per IC o • mort per causa CV <p><u>Secundàries</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Temps fins a la mort per causa CV – Temps fins a l'hospitalització per IC

Disseny

- Temps fins al total d'episodis d'hospitalització per IC (inclou primer episodi i episodis successius)
- Temps fins a l'hospitalització per IC o mort per qualsevol causa
- Temps fins a la mort per qualsevol causa

Altres variables secundàries

- Canvis des del basal en la puntuació total del **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)** (qüestionari autoadministrat de qualitat de vida específic per IC puntuat de 0 a 100, on puntuacions més altes indiquen menys símptomes i un canvi de com a mínim de 5 punts es considera clínicament rellevant)
- Canvis des del basal en els nivells d'NT-proPNB

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **CV:** cardiovascular; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **GCs:** guanilat-ciclasa soluble; **IC:** insuficiència cardíaca; **MC:** multicèntric; **NO:** òxid nítric; **NT-proPNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo; **PNB:** propèptid natriurètic tipus B; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

* L'anàlisi es va realitzar mitjançant una anàlisi de supervivència amb un model de regressió de Cox.

L'anàlisi de les variables secundàries es va fer segons una jerarquització preespecificada seguint l'ordre de les variables que es mostra en la taula 3, excloent les dues primeres variables secundàries (temps fins a la mort per causa CV i fins a l'hospitalització per IC), que no es van ajustar per multiplicitat. L'anàlisi es va fer en la població per intenció de tractar (ITT).

5.1.1. Característiques principals de l'estudi SOCRATES-REDUCED

L'estudi de fase 2 de cerca de dosi SOCRATES-REDUCED va ser un ACA multicèntric amb cegament doble i controlat amb PBO de 12 setmanes de durada. Es van estudiar 4 dosis de vericiguat (1,25 mg, 2,5 mg, 2,5 mg titulats fins a 5 mg i 2,5 mg titulats fins a 10 mg).

Es van incloure 456 pacients amb IC NYHA II a IV i FEVE < 45% que haguessin tingut un episodi recent d'empitjorament de la IC. La variable primària d'eficàcia va ser el canvi des del basal en els nivells d'NT-proPNB.

5.1.2. Característiques dels pacients inclosos a l'estudi VICTORIA

L'estudi VICTORIA va incloure 5.050 pacients amb IC amb FEVE reduïda, classe funcional NYHA II-IV i nivells d'NT-proPNB elevats, que havien tingut un empitjorament de la simptomatologia que havia requerit hospitalització o tractament urgent. La mediana de temps des de l'episodi d'empitjorament de la simptomatologia i l'aleatorització va ser de 32 dies. Les característiques basals dels pacients inclosos en l'estudi es mostren en la taula 4. La majoria dels pacients van ser homes amb una edat mitjana de 67 anys i un 31% tenien ≥ 75 anys. Aproximadament la meitat dels pacients es van reclutar a Europa, un quart a la regió Àsia-Pacífic i un quart a Amèrica.

Taula 4. Característiques basals dels pacients inclosos a l'estudi VICTORIA

	VERICIGUAT N = 2.526	PBO N = 2.524
Dones, n (%)	605 (24,0)	603 (23,9)
Edat (anys), mitjana (DE)	67,5 (12,2)	67,2 (12,2)
> 70 anys, n (%)	1.099 (43,5)	1.097 (43,5)
NYHA, n (%)		
II	1.478 (58,5)	1.497 (59,3)
III	1.010 (40,0)	993 (39,3)
IV	35 (1,4)	31 (1,2)
FEVE (%), mitjana (DE)	29,0 (8,3)	28,8 (8,3)
FEVE (%), n (%)		
< 30%	1.210 (47,9)	1.280 (50,7)
≥ 30% a < 35%	515 (20,4)	461 (18,3)
≥ 35% a < 40%	433 (17,1)	417 (16,5)
≥ 40% a ≤ 45%	358 (14,2)	362 (14,3)
IMC (kg/m²), mitjana (DE)	27,7 (5,8)	27,9 (6,1)
NT-proPBNB (pg/mL), mediana (RIQ)	2.803 (1.572 – 5.380)	2.821 (1.548 – 5.206)
Temps des del diagnòstic d'IC amb FEVE reduïda (anys), mitjana (DE)	4,7 (5,5)	4,8 (5,4)
Hospitalització per IC, n (%)		
3 mesos previs	1.673 (66,2)	1.705 (67,6)
3 a 6 mesos previs	454 (18,0)	417 (16,5)
Tractament amb diürètic IV per a la IC (sense hospitalització) en els 3 mesos previs, n (%)	399 (15,8)	402 (15,9)
Dispositius, n (%)		
Cardioversor – desfibril·lador implantable	696 (27,6)	703 (27,9)
Teràpia de resincronització cardíaca	370 (14,7)	369 (14,6)
Tractament farmacològic de la IC, n (%)		
IECA o ARA-II	1.847 (73,3)	1.853 (73,6)
SAC/VAL	360 (14,3)	371 (14,7)
BB	2.349 (93,2)	2.342 (93,0)
ARM	1.747 (69,3)	1.798 (71,4)

ARA-II: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **BB:** betablocador; **DE:** desviació estàndard; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **IC:** insuficiència cardíaca; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **IMC:** índex de massa corporal; **IV:** intravenós; **NT-proPBNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **PBO:** placebo; **RIQ:** rang interquartílic; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan.

Les patologies prèvies i concomitants més freqüents van ser la hipertensió (79,1%), la malaltia coronària (58,4%), la hiperlipèmia (57,3%), la DM (46,9%), la fibril·lació auricular (45,0%) i l'infart de miocardi previ (42,1%).

A l'inici de l'estudi, un 2,7% dels pacients estaven en tractament amb ISGLT2 i un 6,0% amb ivabradina.

5.1.3. Resultats d'eficàcia dels estudis

A la taula 5 es mostren els resultats de la variable primària i les variables secundàries de l'estudi VICTORIA.

Taula 5. Resultats principals de l'estudi VICTORIA. Variables temps fins a esdeveniment

	VERICIGUAT N = 2.526		PBO N = 2.524		HR (IC 95%)	p	NNT
	n (%)	Taxa anual	n (%)	Taxa anual			
VARIABLE PRIMÀRIA							
Hospitalització per IC o mort per causa CV	897 (35,5)	33,6%	972 (38,5)	37,8%	0,90 (0,82 a 0,98)	0,019	24
Hospitalització per IC	691 (27,4)		747 (29,6)				
Mort per causa CV [‡]	206 (8,2)		225 (8,9)				
VARIABLES SECUNDÀRIES							
Mort per causa CV	414 (16,4)	12,9%	441 (17,5)	13,9%	0,93 (0,81 a 1,06)	0,269*	--
Hospitalització per IC	691 (27,4)	25,9%	747 (29,6)	29,1%	0,90 (0,81 a 1,00)	0,048*	--
Total d'episodis d'hospitalització per IC (primer episodi i episodis successius)	1.223	38,3%	1.336	42,4%	0,91 (0,84 a 0,99)[§]	0,023	24
Hospitalització per IC o mort per qualsevol causa	957 (37,9)	35,9%	1.032 (40,9)	40,1%	0,90 (0,83 a 0,98)	0,021	24
Mort per qualsevol causa	512 (20,3)	16,0%	534 (21,2)	16,9%	0,95 (0,84 a 1,07)	0,377	--

CV: cardiovascular; HR: quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); IC: insuficiència cardíaca; IC 95%: interval de confiança del 95%; NNT: nombre necessari a tractar (calculat per a 1 any de tractament a partir dels resultats de la taxa anual); PBO: placebo.

* Anàlisi no ajustada per multiplicitat.

‡ No es comptabilitzen les morts que apareixen després d'una hospitalització.

§ HR per al risc d'episodis d'hospitalització per IC (primer i recurrents).

Pel que fa a altres variables secundàries, la reducció estimada des del basal en el NT-proPNB a la setmana 32 va ser més gran en el grup de vericiguat en comparació amb el grup PBO. D'altra banda, el canvi en la puntuació total del qüestionari Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) a la setmana 32 va ser similar en ambdós grups.

Quant als resultats de la variable primària de l'estudi SOCRATES-REDUCED, no es van observar diferències estadísticament significatives entre el grup de pacients tractats amb vericiguat (tots els nivells de dosi agrupats) i el grup PBO en el canvi en els nivells d'NT-proPNB. Tanmateix, es va observar una relació dosis-resposta de forma que les dosis més altes de vericiguat es van associar amb una reducció major en els nivells d'NT-proPNB.

Anàlisi de subgrups

En l'anàlisi de subgrups especificada per a la variable primària, es va observar una interacció estadísticament significativa entre el grup de tractament i l'edat (< 75 vs. ≥ 75 anys) i entre el grup de tractament i els nivells d'NT-proPNB basals (segons els quartils). Quant a l'edat, es va observar una eficàcia major en els pacients < 75 anys. En el grup de pacients amb valors d'NT-

proPNB en el quartil superior (> 5.314 pg/mL) no es van observar diferències entre vericiguat i PBO.

Taula 6. Resultats de la variable primària segons subgrups predeterminats

	VERICIGUAT n (%)	PBO n (%)	HR (IC 95%)
Edat[#]			
< 75 anys	579 (33,3)	669 (38,4)	0,84 (0,75 a 0,94)
≥ 75 anys	318 (40,5)	303 (38,7)	1,04 (0,88 a 1,21)
Sexe			
Homes	704 (36,6)	762 (39,7)	0,90 (0,81 a 1,00)
Dones	193 (31,9)	210 (34,8)	0,88 (0,73 a 1,08)
Regió geogràfica			
Europa est	310 (36,6)	375 (40,8)	0,87 (0,75 a 1,01)
Europa oest	173 (39,1)	178 (39,9)	0,96 (0,78 a 1,18)
Amèrica del Nord	103 (36,7)	117 (41,9)	0,85 (0,65 a 1,10)
Amèrica llatina i del Sud	100 (27,6)	116 (32,0)	0,83 (0,63 a 1,08)
Àsia-Pacífic	211 (35,6)	216 (36,5)	0,96 (0,79 a 1,16)
TFGe			
≤ 30 mL/min/1,73 m ²	143 (55,2)	128 (51,8)	1,06 (0,83 a 1,04)
> 30 a ≤ 60 mL/min/1,73 m ²	392 (37,2)	455 (42,8)	0,84 (0,73 a 0,96)
> 60 mL/min/1,73 m ²	346 (29,8)	372 (31,7)	0,92 (0,80 a 1,07)
Classe funcional			
NYHA I-II	445 (30,1)	484 (32,3)	0,91 (0,80 a 1,04)
NYHA III-IV	451 (43,2)	487 (47,6)	0,87 (0,77 a 0,99)
FEVE			
< 35%	637 (36,9)	703 (40,4)	0,88 (0,79 a 0,97)
≥ 35%	255 (32,2)	265 (34,0)	0,96 (0,81 a 1,14)
< 40%	773 (35,8)	851 (39,4)	0,88 (0,80 a 0,97)
≥ 40%	119 (33,2)	117 (32,3)	1,05 (0,81 a 1,36)
NT-proPNB[#]			
Q1: ≤ 1.556 pg/mL	128 (21,4)	161 (26,7)	0,78 (0,62 a 0,99)
Q2: 1.557 a 2.816 pg/mL	165 (26,9)	201 (34,1)	0,73 (0,60 a 0,90)
Q3: 2.817 a 5.314 pg/mL	213 (36,3)	257 (41,9)	0,82 (0,69 a 0,99)
Q4: > 5.314 pg/mL	355 (57,6)	302 (51,6)	1,16 (0,99 a 1,35)
Descompensació prèvia			
Diürètic IV < 3 mesos	96 (24,1)	120 (29,9)	0,78 (0,60 a 1,02)
Hospitalització < 3 mesos	660 (39,5)	701 (41,1)	0,93 (0,84 a 1,04)
Hospitalització 3-6 mesos	141 (31,1)	151 (36,2)	0,85 (0,67 a 1,07)

FEVE: fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **HR:** quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IC 95%:** interval de confiança del 95%; **IV:** intravenós; **NT-proPNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **PBO:** placebo; **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimada.

p significativa per interacció.

En una anàlisi de subgrups *post hoc*, es va estudiar l'efecte de la variable NT-proBNP basal avaluada de forma contínua sobre els resultats de la variable principal d'eficàcia de l'estudi i els resultats indiquen que l'eficàcia de vericiguat es manté en els pacients amb nivells basals d'NT-proPNB ≤ 8.000pg/mL, mentre que s'observa una absència de benefici per als pacients amb nivells > 8.000 pg/dL.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos (EA)

Les dades sobre la seguretat de vericiguat provenen principalment de l'estudi VICTORIA que va incloure 2.519 pacients que van rebre com a mínim una dosi de vericiguat, dels quals 2.063 van rebre 10 mg amb una durada mitjana de 362 dies. En total, 1.154 pacients van rebre tractament amb vericiguat durant un mínim de 12 mesos i 348 durant 24 mesos. A més, es disposa de les dades provinents de l'estudi SOCRATES i de dos estudis en pacients amb IC amb FEVE preservada.

La dosi de 10 mg de vericiguat va mostrar una bona tolerabilitat, i el 61,6% dels pacients tractats amb vericiguat (63,8% per al PBO) que van assolir la dosi de 10 mg a la setmana 8 es van mantenir a la dosi objectiu durant almenys el 80% del període de tractament. La dosi mitjana de tractament va ser de 7,8 mg en el grup de vericiguat i de 8,0 mg en el grup de PBO.

6.1.1. EA més freqüents i EA d'especial interès

La incidència d'EA va ser, en general, comparable entre els grups de vericiguat i PBO. La taula següent resumeix la incidència d'EA que es va observar durant l'estudi VICTORIA.

Taula 7. Resultats de seguretat de l'estudi VICTORIA

EA	VERICIGUAT n (%)	PBO n (%)
Qualsevol EA	2.027 (80,5)	2.036 (81,0)
EA relacionats amb el tractament	367 (14,6)	294 (11,7)
EA greus	826 (32,8)	876 (34,8)
EA greus relacionats amb el tractament	30 (1,2)	20 (0,8)
Discontinuar per EA	167 (6,6)	158 (6,3)

EA: esdeveniment advers; PBO: placebo.

Els EA amb una incidència més alta van ser la hipotensió, la insuficiència cardíaca, la pneumònia i l'anèmia. Els EA que es van presentar amb una freqüència més alta en el grup de vericiguat amb comparació amb el grup PBO van ser la hipotensió (15,4% vs. 14,1%), l'anèmia (7,6% vs. 5,7%), la dispèpsia (2,7% vs. 1,1%), les nàusees (3,8% vs. 2,7%) i la cefalea (3,4% vs. 2,4%). La resta d'EA es van presentar amb una freqüència similar en ambdós grups.

EA d'especial interès

Hipotensió i hipotensió simptomàtica

Els EA d'hipotensió es van observar en el 15,4% i el 14,1% dels pacients en el grup de vericiguat i de PBO, respectivament. A més, un 1,3% en el grup de vericiguat i un 1,0% en el grup PBO van presentar hipotensió ortostàtica. Els EA d'hipotensió simptomàtica es van presentar en un 9,1% i un 7,9% dels pacients en el grup de vericiguat i de PBO, respectivament ($p = 0,121$). La hipotensió simptomàtica va ser més freqüent durant els primers 4 mesos després de l'aleatorització en ambdós grups de tractament.

Es van realitzar anàlisis de diferents subgrups (pacients < 75 anys, pacients amb insuficiència renal moderada, pacients no tractats amb ARM i aquells amb PAS per sota de la mitjana) i els

resultats mostren que no hi ha cap grup de pacients que sigui més vulnerable a l'efecte hipotensor de vericiguat. Tampoc es van observar diferències segons la classe NYHA o l'ús concomitant de SAC/VAL.

També es va analitzar la relació amb la dosi administrada en el moment de l'aparició de l'esdeveniment. Durant el període en què els pacients van estar tractats amb la dosi de 10 mg, la incidència d'hipotensió va ser similar per a vericiguat i PBO (5,4% vs. 5,2%). En canvi, durant els períodes amb les dosis de 2,5 mg i de 5 mg, es va observar una incidència major d'esdeveniments en el grup tractat amb vericiguat (3,3% vs. 2,4% per a la dosi de 2,5 mg i 2,1% vs. 1,5% per a la dosi de 5 mg).

En l'estudi SOCRATES-REDUCED, els pacients amb la dosi alta van presentar hipotensió més freqüentment (15,4%) en comparació amb el PBO (6,5%) i les dosis més baixes (4,4% a 6,7%).

Quant a la mesura de la pressió arterial, es va observar una reducció superior de la PAS d'aproximadament d'1 a 2 mmHg de mitjana en els pacients que rebien vericiguat en comparació amb els que rebien PBO.

Síncope

La incidència de síncope va ser lleugerament més alta en el grup de vericiguat (4%) que en el grup PBO (3,5%), $p = 0,303$. De la mateixa manera, la incidència del síncope com a EA greu va ser d'un 1,7% en el grup de vericiguat i d'un 1,3% en el grup PBO, i només en un 0,1% per a cada grup es va considerar relacionada amb el tractament. En l'estudi SOCRATES-REDUCED, la incidència més alta de síncope es va observar amb la dosi de 10 mg amb un 4,4%, mentre que amb les dosis més baixes i el PBO només se'n van comunicar 1 o 2 esdeveniments.

Esdeveniments hepàtics/proves de funció hepàtica

Tot i que el nombre de pacients amb esdeveniments adversos hepàtics va ser baix, se'n van observar més en el grup de vericiguat que en el grup PBO (0,9% vs. 0,5%), però cap es va considerar relacionat amb el tractament de l'estudi. Tanmateix, no hi va haver diferències rellevants entre grups quant a les proves de funció hepàtica.

Anèmia

L'esdeveniment advers d'anèmia va ser més freqüentment en el grup de pacients tractats amb vericiguat (7,6%) en comparació amb el grup PBO (5,7%), dels quals van ser greus en un 1,6% i un 0,9%, respectivament. Només un esdeveniment del grup placebo es va considerar relacionat amb el tractament. Quant als valors de laboratori, un 5% dels pacients en el grup de vericiguat vs. un 3,2% en el grup PBO van presentar disminucions en els valors d'Hb de 3 o més g/dL i es van situar per sota el límit de la normalitat. Per a l'hematòcrit, un 3,9% vs. un 2,2% dels pacients tractats amb vericiguat i PBO, respectivament, van tenir disminucions de ≥ 10 punts situant-se per sota el límit de la normalitat. Tot i que no es coneix el mecanisme pel qual vericiguat podria induir anèmia, aquesta troballa també ha estat descrita anteriorment amb altres estimulants de la GCs.

Alteracions gastrointestinals

Els trastorns gastrointestinals es van observar més freqüentment en el grup de vericiguat (25,3%) que en el grup PBO (21,7%), i els més freqüents van ser la diarrea (5,2% vs. 4,9%), les nàusees

(3,8% vs. 2,7%), la dispèpsia (2,7% vs. 1,1%), els vòmits (2,2% vs. 1,8%) i el reflux gastroesofàgic (1,7% vs. 0,7%).

Insuficiència renal aguda

En els dos estudis, la incidència d'insuficiència renal aguda va ser similar en el grup de vericiguat i en el grup PBO.

Alteracions òssies

En estudis preclínic amb rates adolescents es van observar efectes no desitjats en l'os en creixement. Tanmateix, no hi ha dades sobre l'efecte de vericiguat sobre l'os en creixement en humans i no s'han observat esdeveniments adversos ossis durant el desenvolupament clínic.

Quant a altres estimulants de la GCs, com el riociguat, no s'ha evidenciat un major risc d'efectes adversos ossis durant el seu desenvolupament clínic ni durant el període postcomercialització.

6.1.2. EA en poblacions especials

Pacients d'edat avançada

En l'estudi VICTORIA, un 63% dels pacients van ser majors de 64 anys i un 31% majors de 74 anys. La incidència d'EA va ser lleugerament més alta en aquests subgrups de pacients en comparació amb els pacients més joves. Tanmateix, no es va observar que hi hagués cap patró de seguretat diferent en els pacients d'edat més avançada.

Pacients amb alteració de la funció renal

Les diferències entre el grup de vericiguat i el grup PBO en la incidència d'EA i EA greus relacionats amb el tractament i les discontinuacions degudes a un EA van ser més freqüents en els pacients amb una TFG_e ≤ 30 mL/min/1,73 m² en comparació amb el grup de pacients amb una TFG_e > 30 a 60 mL/min/1,73 m² i el grup amb una TFG_e > 60 mL/min/1,73 m².

6.1.3. Esdeveniments adversos greus

En l'estudi VICTORIA, va haver-hi més EA greus al grup PBO (vegeu taula 7). Els EA greus més freqüents en ambdós grups van ser la pneumònia, la insuficiència cardíaca i la insuficiència renal aguda.

6.1.4. Morts

En l'estudi VICTORIA, va haver-hi 512 morts (20,3%) en el grup de vericiguat i 534 (21,2%) en el grup PBO (HR: 0,95; IC95% 0,84 a 1,07).

6.1.5. Discontinuacions per esdeveniments adversos

Un 6,6% i un 6,3% dels pacients tractats amb vericiguat i PBO, respectivament, van discontinuar el tractament per EA. Un 2,8% en el grup de vericiguat i un 3,5% en el grup PBO van discontinuar per causa d'un EA greu. L'EA més freqüent que va motivar la discontinuació va ser la hipotensió.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)⁹ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Ús concomitant d'altres estimuladors de la GCs, com el riociguat.

Precaucions

- IR greu: no s'ha estudiat en pacients amb una TFG_e < 15 mL/min/1,73 m², per la qual cosa no es recomana el tractament amb vericiguat en aquests pacients.
- IH greu: no s'ha estudiat en pacients amb una IH greu, per la qual cosa no es recomana el tractament amb vericiguat en aquests pacients.
- Hipotensió simptomàtica: s'ha de tenir en compte la possibilitat d'hipotensió simptomàtica en pacients amb hipovolèmia, obstrucció greu del flux de sortida del ventricle esquerre, hipotensió en repòs, disfunció autonòmica, antecedents d'hipotensió o tractament concomitant amb antihipertensius o nitrats orgànics. Si els pacients experimenten problemes de tolerabilitat (hipotensió simptomàtica o PAS inferior a 90 mmHg), es recomana una reducció temporal de la dosi o la interrupció del fàrmac. Vericiguat no s'ha estudiat en pacients amb una PAS inferior a 100 mmHg o hipotensió simptomàtica a l'inici del tractament. No es recomana l'administració concomitant amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), com el sildenafil, atès el possible augment del risc d'hipotensió simptomàtica.
- Advertències sobre excipients: vericiguat conté lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, deficiència de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.

Interaccions

Farmacodinàmiques

- Vericiguat està contraindicat en pacients tractats de forma concomitant amb altres estimuladors de la GCs, com el riociguat.
- No es recomana l'ús de vericiguat juntament amb inhibidors de la PDE5 atès el possible augment de risc d'hipotensió simptomàtica.

Farmacocinètiques

- Vericiguat no afecta la farmacocinètica d'altres medicaments.
- Els inhibidors de la UGT1A9 i la UGT1A1 poden provocar un augment de l'exposició a vericiguat, tot i que les conseqüències clíniques d'aquesta interacció no han estat ben estudiades.

6.3. Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos de vericiguat no inclou cap risc important identificat o potencial i considera que manca informació dels seu ús en pacients amb malaltia renal greu (TFG_e < 15

mL/min/1,73 m²) i amb insuficiència hepàtica greu.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència que dona suport a l'aprovació de vericiguat en el tractament de la IC amb FEVE reduïda prové d'un únic estudi pivot. Com a suport a la indicació d'IC amb FEVE reduïda es disposa d'un estudi de fase 2 de cerca de dosi sense avaluació de variables clíniques. El fet que l'evidència de l'eficàcia provingui d'un únic ACA, en el qual l'efecte va ser menor de l'esperat inicialment i amb un valor de p per sobre del 0,01, constitueix una limitació.

L'estudi pivot és un ACA amb cegament doble i controlat amb PBO, multinacional, que va incloure aproximadament 5.000 pacients, que es van tractar amb vericiguat o amb PBO, afegits al tractament estàndard de la IC que ja duia el pacient, i va avaluar l'eficàcia amb una variable clínica composta de temps fins a l'hospitalització per IC o mort per causa CV. Es va seleccionar una població molt enriquida de pacients amb mal pronòstic, ja que havien d'haver patit una descompensació en els mesos previs. Aquest fet va permetre observar molts esdeveniments de la variable primària en poc temps.

El disseny d'aquest estudi es considera adequat per avaluar l'efecte d'afegir vericiguat al tractament estàndard optimitzat de la IC en una població d'alt risc. La variable primària és rellevant i en línia amb la utilitzada en els estudis recents de tractaments de la IC (DAPA-HF, EMPEROR). Les variables secundàries donen suport a la primària, tot i que els components de la primària no estan ajustats per multiplicitat i, per tant, els resultats es consideren només exploratoris. Cal destacar que el càlcul de la mostra es va fer esperant millors resultats per a la variable de temps fins a la mort CV (reducció del 20%) que no es van assolir. A més, s'havia planificat una anàlisi intermèdia d'eficàcia (quan apareguessin els 75% dels esdeveniments de mort CV estimats) que no es va fer perquè el reclutament va ser més ràpid de l'esperat.

Hi va haver molts abandonaments del tractament, però aquests van ser molt similars en ambdós grups (61,4% vs. 62,1% dels pacients en el grup vericiguat i PBO, respectivament, van completar el tractament d'acord amb el protocol d'estudi). Aquest fet es relaciona amb la gravetat de la malaltia i el principal motiu de discontinuació va ser la mort, que va ser lleugerament inferior per a vericiguat (14,2% i 15,3%). A més, la majoria dels pacients van poder assolir la dosi objectiu de 10 mg, que estava condicionada a la PAS del pacient.

L'estratègia d'afegir vericiguat o PBO al tractament optimitzat del pacient es considera que és l'adequada. Tanmateix, aquest disseny no permet avaluar l'eficàcia comparada de vericiguat enfront dels nous tractaments aprovats recentment per al tractament de la IC amb FEVE reduïda ni d'avaluar el benefici d'afegir-los a un tractament estàndard que ja els incorpori. Aquest fet dificulta el posicionament de vericiguat en el context clínic actual.

L'estudi va incloure una població molt seleccionada de pacients amb mal pronòstic, ja que havien patit descompensacions recents (hospitalització o necessitat de tractament amb diürètics IV sense hospitalització) i els nivells de peptids natriurètics eren molt alts. Això està en consonància amb la indicació aprovada que limita l'ús a pacients amb descompensació prèvia, tot i el tractament estàndard. La majoria de pacients inclosos eren NYHA II i III, però molt pocs eren classe IV (1,3%). Cal destacar que un 14% dels pacients presentaven una FEVE > 40% i, per tant, per sobre del límit establert per al diagnòstic d'IC amb FEVE reduïda. El mínim temps requerit des de la descompensació va ser de 24 h des de la teràpia IV. Al voltant de la meitat dels pacients es van incloure a l'estudi en els 60 dies posteriors a l'alta, per la qual cosa podria ser

que encara no estiguessin del tot estables, tot i que estiguessin estables hemodinàmicament. No s'ha establert quan és el millor moment per instaurar el tractament després de la descompensació. El tractament estàndard que duïen els pacients era principalment IECA/ARA-II, BB i ARM. Només un 14% rebia tractament amb SAC/VAL en comptes del IECA/ARA-II i només un 3% rebia tractament amb un ISGLT2. Això podria ser un factor limitant a l'hora d'extrapol·lar els resultats.

Els resultats d'eficàcia observats per a la variable primària en l'estudi VICTORIA es consideren rellevants i semblen estar guiats per la disminució del risc d'hospitalitzacions. Malgrat que la reducció relativa del risc és petita (al voltant del 10%), el NNT anual és de 24, i per tant, similar a l'observat per a altres tractaments (ISGLT2, SAC/VAL). Per tant, el benefici en l'àmbit d'hospitalitzacions en una població d'alt risc com la que es va incloure a l'estudi és clínicament rellevant. Tanmateix, no es van observar diferències entre grups de tractament en la mort per causa CV (anàlisi no ajustada per multiplicitat) ni en la mort per qualsevol causa.

En l'anàlisi de subgrups es va observar una interacció estadísticament significativa per a l'edat i els nivells d'NT-proPNB, de forma que per al grup de pacients ≥ 75 anys i els que tenien uns nivells d'NT-proPNB basals en el quartil 4 (> 5.314 pg/mL) no va haver-hi benefici del tractament amb vericiguat. A més, es van identificar alguns subgrups, com els pacients amb FEVE $\geq 40\%$ o TFGe < 30 ml/min/1,73 m², per als quals, tot i que la interacció no va ser estadísticament significativa, vericiguat no va ser eficaç. Per a la resta de subgrups, l'efecte va ser consistent

No es disposa de dades comparatives directes amb altres alternatives de tractament. Una metaanàlisi en xarxa que va incloure els tractaments nous per a la IC amb FEVE reduïda, va concloure que vericiguat era el fàrmac amb menys benefici quan es comparava amb els ISGLT2 i SAC/VAL.¹⁴ Tanmateix, aquesta metaanàlisi en xarxa té força limitacions, atès que no es disposa de cap comparació directa d'aquests tractaments i que les poblacions incloses als estudis eren substancialment diferents, especialment pel que fa a l'estudi VICTORIA.

La dosi de 10 mg de vericiguat va mostrar una bona tolerabilitat i la majoria dels EA observats van ser els relacionats amb el mecanisme d'acció vasodilatador. Els EA que van ser més freqüents en el grup de vericiguat amb comparació amb el grup PBO van ser la hipotensió, l'anèmia, la dispèpsia, les nàusees i la cefalea. Aquests efectes, en especial la hipotensió i l'anèmia, s'han de tenir en compte a l'inici i durant el tractament.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

Tot i que el tractament amb vericiguat s'afegeix a la resta de tractaments, a la taula 8 es presenta el cost dels principals grups terapèutics utilitzats en el tractament de la IC.

Taula 8. Cost de vericiguat i dels principals tractaments per a la IC

	Vericiguat	ISGLT2*	IECA*	ARA-II§	SAC/VAL	BB§	ARM&
Cost dia (€)	4,06	1,67	0,1 - 0,4	0,3 - 1,2	5,66	0,1 - 0,4	0,1 - 1,8
Cost tractament anual (€)	1.481,1	608,58	23 - 131	109 - 423	2.065	40 - 157	18 - 649
Cost incremental anual (€)	Referència	+872,5 €	+1.350 a +1.458 €	+1.058 a +1.372 €	-584 €	+1.324 a +1.441 €	+832 a +1.463 €
Cost incremental anual (%)	Referència	+143,4%	+1.031% a +6.340%	+250% a +1.259%	-28%	+843% a +3.603%	+128% a +8.128%

Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador; signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

ARA-II: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; **ARM:** antagonista dels receptors de mineralocorticoides; **BB:** betablocador; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **ISGLT2:** inhibidor del cotransportador sodi-glucosa tipus 2; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan.

* Mitjana del cost de dapagliflozina 10 mg i empagliflozina 10 mg.

¥ Forquilla de cost calculada a partir del cost de captopril, enalapril, lisinopril i ramipril a les dosis recomanades per a la IC.

§ Forquilla de cost calculada a partir del cost de losartan, valsartan i candesartan a les dosis recomanades per a la IC.

§ Forquilla de cost calculada a partir del cost de bisoprolol i carvedilol a les dosis recomanades per a la IC.

& Forquilla de cost calculada a partir del cost d'espironolactona i eplerenona a les dosis recomanades per a la IC.

El cost del tractament ha estat calculat a partir del PVP + IVA - RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), el desembre de 2022.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Per al càlcul de l'impacte pressupostari, s'ha pres com a referència la població candidata segons la informació aportada pel laboratori i s'ha aplicat un percentatge de penetració de vericiguat alt (15, 30 i 50% en tres primers anys), atès que s'ha considerat que es tracta d'una població sense alternatives terapèutiques. No es considera que vericiguat pugui substituir cap altre medicament i no s'ha considerat l'estalvi potencial derivat dels ingressos hospitalaris per IC evitats.

Taula 9. Estimació del nombre de pacients i de l'impacte pressupostari

	Any 1	Any 2	Any 3
Pacients candidats*	16.736	16.842	16.956
Penetració de vericiguat§	15%	30%	50%
Nombre de pacients	2.510	5.053	8.478
Cost	3.718.198	7.483.496	12.556.917

¥ Població amb IC amb FEVE reduïda amb NYHA II-IV i que han tingut un episodi d'empitjorament de la IC en els darrers 12 mesos que va requerir hospitalització (informació aportada pel laboratori)

§ Previsió de penetració de CatSalut

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guideline for the Management of Heart Failure. ACC/AHA/HFSA. 2022¹⁵

- En pacients amb IC amb FEVE reduïda es recomana la inhibició del sistema renina-angiotensina per reduir la morbiditat i mortalitat. En els pacients NYHA II i III que toleren IECA o ARA-II es recomana el canvi a SAL/VAL per la millora en la morbimortalitat.
- En pacients amb IC amb FEVE reduïda, es recomana l'ús d'un BB (bisoprolol, carvedilol o metoprolol) per reduir la mortalitat i les hospitalitzacions.
- En pacients amb IC amb FEVE reduïda NYHA II a IV es recomana afegir un ARM (espironolactona o eplerenona) per reduir la morbimortalitat si la TFGe és $> 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ i el potassi sèric és $< 5\text{mEq}/\text{L}$.
- En pacients amb IC amb FEVE reduïda simptomàtica es recomanen el iSGLT2 per reduir l'hospitalització per IC i la mortalitat cardiovascular independentment de la presència de DM2.
- Es pot considerar vericiguat per a reduir les hospitalitzacions per IC i la mort cardiovascular en pacients amb IC amb FEVE reduïda d'alt risc seleccionats, que hagin patit un empitjorament de la IC i que ja estiguin en tractament optimitzat segons les guies.

Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. ESC 2021¹

- En pacients amb IC amb FEVE reduïda, es recomana la teràpia triple amb IECA (o SAC/VAL) + BB + ARM, tret que no es toleri o estigui contraindicada. Quan no es toleri el tractament amb IECA o SAC/VAL, l'alternativa recomanada són els ARA-II.
- Tret que estigui contraindicat o no es toleri, es recomana tractar amb DAPA o EMPA a tots els pacients amb IC amb FEVE reduïda, afegits al tractament amb IECA o SAC/VAL + BB + ARM, independentment de si tenen diabetis o no.
- En pacients amb signes i/o símptomes de congestió es recomana el tractament amb diürètics per alleujar els símptomes, millorar la capacitat d'exercici i reduir les hospitalitzacions per IC.
- En pacients que persisteixen simptomàtics, amb una FEVE $\leq 35\%$, ritme sinusal i amb freqüència cardíaca $\geq 70\text{bpm}$, es pot considerar afegir ivabradina. També es pot considerar en aquells pacients que persisteixen simptomàtics, amb una FEVE $\leq 35\%$, ritme sinusal i amb freqüència cardíaca $\geq 70\text{bpm}$ en els quals no es toleren els BB o estan contraindicats, juntament amb el tractament amb IECA o SAC/VAL + ARM.
- En pacients amb NYHA II-IV que han patit un empitjorament de la IC malgrat el tractament amb IECA o SAC/VAL + BB + ARM es pot considerar l'ús de vericiguat.
- Es pot considerar l'ús d'hidralazina i dinitrat d'isosorbida en:
 - Pacients de raça negra amb FEVE $\leq 35\%$ o amb FEVE $< 45\%$ combinat amb una dilatació del ventricle esquerre i NYHA III-IV, malgrat el tractament amb IECA o SAC/VAL + BB + ARM.
 - Pacients que no toleren el tractament ni amb IECA, ni amb SAC/VAL, ni amb ARA-II.

NICE Guideline NG106: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2018¹⁶

- El tractament de primera línia són els IECA. Els ARA-II són una alternativa quan l'IECA no es tolera. Si no es toleren cap dels dos, l'alternativa és la hidralazina amb nitrats.
- Els BB es consideren també tractament de primera línia i s'han d'introduir de forma esglaonada.
- Els ARM s'han d'afegir al tractament anterior si el pacient segueix simptomàtic.
- La ivabradina es recomana en pacients estables amb ritme sinusal i amb freqüència cardíaca ≥ 75 bpm.
- El SAC/VAL es recomana com a una opció només en pacients NYHA II-IV, amb FEVE $\leq 35\%$ i que ja estiguin en tractament amb dosi estable de IECA o ARA-II.

No inclou recomanacions específiques sobre l'ús de vericiguat perquè l'elaboració de la guia és anterior a la seva autorització.

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 Fraction¹⁷

- Es recomana el tractament amb SAC/VAL (d'elecció) / IECA/ARA-II + BB + diürètics (en cas de ser necessaris) per a pacients amb IC crònica amb FEVE reduïda que tenen malaltia cardíaca estructural amb antecedents de símptomes o simptomàtics per tal de reduir la morbiditat i la mortalitat.
- SAC/VAL no s'ha d'administrar conjuntament amb IECA o ARA-II ni en pacients amb antecedents d'angioedema.
- En pacients NYHA II-IV i una TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² o nivells de potassi ≤ 5 mEq/L es recomana afegir-hi un ARM.
- En pacients NYHA II-IV i una TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² per a DAPA o TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m² per a EMPA es recomana afegir-hi un ISGLT2.
- En pacients NYHA II-IV i sobrecàrrega de volum persistent es recomana afegir-hi un diürètic.
- En pacients NYHA III-IV de raça negra que persisteixen simptomàtics, tot i el tractament amb SAC/VAL + BB + ARN + ISGLT2 es recomana afegir-hi la combinació d'hidralazina i dinitrat d'isosorbida.
- En pacients NYHA II-III amb ritme sinusal i amb freqüència cardíaca en repòs ≥ 70 bpm tractats amb dosis màximes tolerades de BB es recomana afegir-hi ivabradina.

Tot i que menciona la imminent autorització de vericiguat, no inclou recomanacions específiques sobre l'ús de vericiguat perquè l'elaboració de la guia és anterior a la seva autorització.

Avaluacions d'altres organismes**Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre vericiguat en el tractament de la IC amb FEVE reduïda**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁸	Anglaterra	29.09.2021 No hi ha cap recomanació per a vericiguat atès que la companyia no va presentar la documentació requerida per a l'avaluació.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ¹⁹	Escòcia	10.09.2021 No recomana el seu ús al sistema nacional de salut atès que el titular d'autorització de comercialització no ha fet la sol·licitud d'avaluació.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	En procés d'avaluació (desembre 2022)
Haute Autorité de Santé (HAS) ²⁰	França	18.03.2022 Opinió favorable per al finançament en el tractament de la IC crònica simptomàtica, afegit al tractament estàndard optimitzat, en pacients adults amb FE reduïda que estan estables després d'una descompensació recent que va requerir tractament per via endovenosa i que segueixen simptomàtics (NYHA II a IV) malgrat el tractament. Vericiguat no té valor terapèutic afegit.

Informe de posicionament terapèutic

Informe de posicionamiento terapéutico de vericiguat (Verquvo®) en insuficiència cardíaca con fracción de eyección reducida- *Pendent de publicació.*

Es considerarà l'inici de vericiguat en pacients amb insuficiència cardíaca crònica i fracció d'ejecció reduïda, menor de 40%, que hagin presentat descompensacions recents amb necessitat de diürètic intravenós malgrat tractament mèdic òptim i que després de la descompensació es trobin estables i euvolèmics, amb especial precaució en pacients d'edat avançada, per la major susceptibilitat d'efectes adversos en aquest grup i per un menor benefici en eficàcia.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 11. Característiques i resultats dels estudis amb altres fàrmacs utilitzats en la IC amb FEVE reduïda

Estudi	EMPEROR ²¹	DAPA-HF ²²	PARADIGM-HF ²³
Disseny	ACA cegament doble Assignació 1:1 Estratificació per regió geogràfica, presència de DM2, TFGe (punt de tall 60)	ACA cegament doble Assignació 1:1 Estratificació per presència de DM2	ACA 2 períodes consecutius cegament simple en el qual tots els pacients van rebre enalapril en el primer i sacubitril/valsartan en el segon Període tractament cegament doble fins a aparició del nombre d'esdeveniments necessari
Població*	Edat: 67,2 - 66,5 anys Dones: 23,5 - 24,4% PAS: 122,6 - 121,4 mmHg FC: 71 - 71,5 bpm FEVE: 27,7 - 27,2 % NYHA: I: 0% II: 75,1 - 75% III: 24,4% IV: 0,5 - 0,6% NT-proPNB (pg/mL), mediana (RIQ): 1.887 (1.077 - 3.429) - 1.926 (1.153 - 3.525) Tractaments en el moment de l'assignació aleatòria: IECA/ARA-II: 70,5 - 68,9% Sacubitril/valsartan: 18,3 - 20,7% BB: 94,7% ARM: 70,1 - 72,6%	Edat: 66,2 - 66,5 anys Dones: 23,8 - 23,0% PAS: 122,0 - 121,6 mmHg FC: 71,5 - 71,5 bpm FEVE: 31,2 - 30,9 % NYHA: I: 0% II: 67,7 - 67,4% III: 31,5% - 31,7% IV: 0,8 - 1,0% NT-proPNB (pg/mL), mediana (RIQ): 1.428 (857 - 2.655) - 1.446 (857 - 2.641) Tractaments en el moment de l'assignació aleatòria: IECA/ARA-II: 84,5 - 82,8% Sacubitril/valsartan: 10,5 - 10,9% BB: 96,0 - 96,2% ARM: 71,5 - 70,6%	Edat: 63,8 anys Dones: 21,0% - 22,6% PAS: 122 - 121 mmHg FC: 72 - 73 bpm FEVE: 29,6 - 29,4 % NYHA: I: 4,3 - 5,0% II: 71,6 - 69,3% III: 23,1 - 24,9% IV: 0,2 - 0,1% NT-proPNB (pg/mL), mediana (RIQ): 1.631 (885 - 3.154) - 1.594 (886 - 3.305) Tractaments previs: IECA: 78 - 77,5% ARA-II: 22,2 - 22,9% Tractaments en el moment de l'assignació aleatòria: BB: 93,1 - 92,9% ARM: 54,2 - 57% Diürètics: 80,3 - 80,1% Digoxina: 29,2 - 31,2%

Estudi	EMPEROR ²¹	DAPA-HF ²²	PARADIGM-HF ²³
Variables	<p><u>Variable primària</u> Variable composta d'hospitalització per IC o mort per causa cardiovascular (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment)</p> <p><u>Variables secundàries jerarquitzades:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalitzacions per IC (inclou primer episodi i episodis successius) Taxa de declivi de la TFGe durant el període de tractament cegament doble <p>Per al càlcul de la grandària de la mostra es va estimar que el grup PBO tindria una taxa anual d'aparició de la variable primària composta d'un 15%. S'espera que amb l'empagliflozina hi haurà un 20% de reducció en la taxa anual d'esdeveniments de la variable principal.</p>	<p><u>Variable primària</u> Variable composta d'empitjorament de la IC (hospitalització per IC no programada o visita a urgències en la qual s'administra tractament intravenós per a la IC) o mort per causa cardiovascular (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment)</p> <p><u>Variables secundàries jerarquitzades:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Variable composta d'hospitalització per IC o mort per causa cardiovascular (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) Nombre total d'hospitalitzacions i morts per causa cardiovascular Canvis en el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Empitjorament de la funció renal (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) Mort per totes les causes <p>Per al càlcul de la grandària de la mostra es va estimar que el grup PBO tindria una taxa anual d'aparició de la variable primària composta d'un 11%. S'espera que amb la DAPA hi haurà un 20% de reducció en la taxa anual d'esdeveniments de la variable principal.</p>	<p><u>Variable primària</u> Variable composta de: mort per causa CV o primera hospitalització per IC (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment)</p> <p><u>Variables secundàries:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mort per totes les causes Canvi des de basal als 8 mesos en el KCCQ FA (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) Deteriorament de la funció renal (temps fins a l'aparició de l'esdeveniment) <p>Per al càlcul de la grandària de la mostra es va estimar que el grup PBO tindria una taxa anual d'aparició de la variable primària composta d'un 14,5% i de mort per causa CV d'un 7%. S'espera un 15% de reducció en la taxa anual d'esdeveniments de la variable principal.</p>
Tractaments	<p>Empagliflozina 10 mg/dia (n = 1.863) Placebo (n = 1.867) Afegits al tractament de base del pacient. Els tractaments de base es podien ajustar segons les necessitats.</p>	<p>Dapagliflozina 10 mg/dia (n = 2.373) Placebo (n = 2.371) Afegits al tractament de base del pacient. Els tractaments de base es podien ajustar segons les necessitats.</p>	<p>Període 1: tractament cegament simple amb enalapril 10 mg dos cops al dia durant 2 setmanes Període 2: tractament cegament simple amb sacubitril/valsartan 100 mg dos cops al dia, incrementat a 200 mg dos cops al dia durant 4-6 setmanes</p> <p>Període cegament doble, assignació aleatòria (1:1) a: Enalapril 10 mg dos cops al dia (n = 4.212) Sacubitril/valsartan 200 mg dos cops al dia (n = 4.187)</p> <p>La dosi es podia reduir en els pacients amb efectes adversos inacceptables.</p>

Estudi	EMPEROR ²¹	DAPA-HF ²²	PARADIGM-HF ²³
Resultats*	<p>Mort per causa CV o hospitalització per IC (taxa anual) 15,8% vs. 21,0% HR: 0,75 (IC 95%: 0,65 a 0,86)</p> <p>Mort per causa CV (taxa anual): 7,6% vs. 8,1% HR: 0,92 (IC 95%: 0,75 a 1,12)</p> <p>Hospitalització per IC (taxa anual) 10,7% vs. 15,5% HR: 0,69 (IC 95%: 0,59 a 0,81)</p> <p>Mort per totes les causes (taxa anual) 10,1% vs. 10,7% HR: 0,92 (IC 95%: 0,77 a 1,10)</p>	<p>Empitjorament de la IC o mort CV (taxa anual) 11,6% vs. 15,6% HR: 0,74 (IC 95%: 0,65 a 0,85)</p> <p>Mort per causa CV o hospitalització per IC (taxa anual) 11,4% vs. 15,3% HR: 0,75 (IC 95%: 0,65 a 0,85)</p> <p>Mort per causa CV (taxa anual): 6,5% vs. 7,9% HR: 0,82 (IC 95%: 0,69 a 0,98)</p> <p>Hospitalització per IC (taxa anual) 6,9% vs. 9,8% HR: 0,70 (IC 95%: 0,59 a 0,83)</p> <p>Mort per totes les causes (taxa anual) 7,9% vs. 9,5% HR: 0,83 (IC 95%: 0,71 a 0,97)</p>	<p>Mort per causa CV o hospitalització per IC (taxa anual) 10,48% vs. 13,15% HR: 0,80 (IC 95%: 0,73 a 0,87)</p> <p>Mort per causa CV (taxa anual): 5,99 % vs. 7,50% HR: 0,80 (IC 95%: 0,71 a 0,89)</p> <p>Hospitalització IC (taxa anual): 6,16% vs. 7,75% HR: 0,79 (IC 95%: 0,71 a 0,89)</p> <p>Mort totes les causes (taxa anual): 7,64% vs. 9,04% HR: 0,84 (IC 95%: 0,76 a 0,93)</p>

* Les dades es donen del tractament actiu vs. comparador.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ARM:** antagonista dels receptors mineralocorticoides; **ARA-II:** antagonista del receptor de l'angiotensina II; **BB:** betablocador; **bpm:** batecs per minut; **CV:** cardiovascular; **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2; **FA:** fibril·lació auricular; **FC:** freqüència cardíaca; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **HR:** quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IC:** insuficiència cardíaca; **IC 95%:** interval de confiança del 95%; **IECA:** inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **KCCQ:** Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; **NT-proPNB:** fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B; **NYHA:** New York Heart Association; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **RIQ:** rang interquartílic

Bibliografia

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62.
3. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol*. 2020;
4. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3:7-11.
5. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011;13:13-7.
6. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808-17.
7. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'Harmonització Farmacoterap [Internet]. [citad 7 desembre 2020]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/insuficiencia-cardiaca/pautes_insuficiencia_cardiaca_phfapc.pdf
8. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016.
9. Ficha técnica de Verquvo® (vericiguat). Bayer AG. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2021 [citad 17 novembre 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211561023/FT_1211561023.pdf
10. Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information VERQUVO® (vericiguat) [Internet]. 2021 [citad 17 novembre 2021]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214377s000lbl.pdf
11. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-93.
12. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA*. 2015;314:2251-62.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Verquvo® (vericiguat). EMA/394228/2021. Amsterdam (Països Baixos): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [citad 17 novembre 2021]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verquvo-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, Bayes-genis A, Lombardi CM, Passino C, et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis.

- Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35:1067-76.
15. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:e263-421.
 16. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [NG106] [Internet]. [citat 7 desembre 2020]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/resources/chronic-heart-failure-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141541311685>
 17. Maddox TM, Januzzi JLJ, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 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: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversi. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:772-810.
 18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vericiguat for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction (terminated appraisal) (TA731). 2021.
 19. Health Improvement Scotland. Statement of advice SMC2425. (Vericiguat 2.5mg, 5mg and 10mg film-coated tablets (Verquvo®) [Internet]. 2021 [citat 23 novembre 2021]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vericiguat-verquvo-non-sub-smc2425/>
 20. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. Vericiguat. [Internet]. [citat 23 desembre 2022]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324316/en/verquvo-vericiguat-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique
 21. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
 22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
 23. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.