

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 90-2023/V1/12012023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vericiguat (Verquvo®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida tras descompensación reciente con necesidad de tratamiento intravenoso

Fecha de publicación: 12/01/2023

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) se define como un síndrome clínico secundario a una alteración cardiaca estructural o funcional. En base a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la guía europea de cardiología distingue tres fenotipos: con fracción de eyección reducida (FEVI < 40%) (IC-FER), con fracción de eyección ligeramente reducida (FEVI 41-49%) (IC-FE_{lr}) y con fracción de eyección preservada (FEVI >50%) (IC-FE_p) (1).

La IC constituye un problema clínico a gran escala, siendo la prevalencia en países desarrollados de 1-2% en la población adulta y llegando al 10% entre los mayores de 70 años (1). La prevalencia en España se sitúa en torno al 1,89%, correspondiendo el 51% a IC-FER (2). Los costes asociados a la IC son elevados y tienden a ser mayores en los pacientes con IC-FER siendo las hospitalizaciones la mayor fuente de gasto, particularmente las secundarias a descompensaciones por IC (3). A pesar de haber mejorado en las últimas décadas, el pronóstico de los pacientes con IC-FER sigue siendo pobre. Según datos del Registro Europeo de IC, durante el primer año de seguimiento la mortalidad fue del 8,8%, el 31,9% de los pacientes presentaron una hospitalización por cualquier causa y el 14,6% presentaron una hospitalización por IC (4).

El tratamiento médico actual para la IC-FER está soportado por ensayos clínicos aleatorizados e incluye, según las guías europeas de cardiología de práctica clínica con una recomendación fuerte a favor, la utilización de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los betabloqueantes (BB), los antagonistas de los receptores mineralcorticoides (ARM), el inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA), dapagliflozina, empagliflozina y los diuréticos (1). Los BB y los IECAs han demostrado disminuir la morbimortalidad en pacientes con IC-FER (5,6), estos últimos a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) actúan sobre esta misma vía pero la evidencia de su beneficio es menos robusta y por eso se reservan para aquellos pacientes que no toleren los IECAs (7). Los ARM han demostrado reducción de muerte e ingresos por IC en pacientes sintomáticos tratados con BB e IECAs (8). Posteriormente los ensayos que han mostrado reducción de morbimortalidad se han realizado en población con

tratamiento optimizado con IECA/ARA II, BB y ARM. El ensayo PARADIGM-HF mostró que el INRA era superior a enalapril en reducción de mortalidad y hospitalizaciones por IC(9), por lo que las guías recomiendan sustituirlo por el IECA/ARA II en los pacientes que lo toleren. Por último, dapagliflozina y empagliflozina han demostrado también reducción de morbimortalidad en pacientes con IC-FER (10, 11).

La aplicación de los tratamientos recomendados por las guías varía según las características individuales y la tolerabilidad de cada paciente. A pesar de que es necesario optimizar la prescripción y adherencia, los pacientes con episodios de descompensación (ingreso por IC o necesidad de diurético intravenoso), incluso bajo tratamiento optimizado ,siguen presentando un peor pronóstico (12).

VERICIGUAT (VERQUVO®)

Verquvo® (Vericiguat, un estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble (GCs)) ha sido autorizado para el tratamiento de la IC crónica sintomática en pacientes con IC-FER, una vez estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. Se administra junto con el tratamiento optimizado para la IC. Antes de su inicio, es necesario estabilizar al paciente mediante optimización de la volemia y del tratamiento diurético, sobre todo en aquellos con cifras de NT-proBNP muy elevadas.

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día y se debe doblar aproximadamente cada 2 semanas para alcanzar la dosis objetivo de mantenimiento de 10 mg una vez al día, en función de la tolerancia del paciente. Si los pacientes experimentan problemas de tolerancia (hipotensión sintomática o presión arterial sistólica (PAS) inferior a 90 mm Hg) se recomienda una reducción temporal de la dosis o la interrupción de vericiguat. El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con PAS < 100 mm Hg (13).

Vericiguat se comercializa en forma de comprimidos recubiertos con película de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada. Tampoco se ha de ajustar la dosis con filtrado glomerular (FG) \geq 15 mL/min/1,73 m², no

recomendándose para $FG < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ o pacientes en diálisis. Su uso está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilato ciclasa soluble. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave ni en pacientes con uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) que podrían aumentar el riesgo de hipotensión sintomática, por lo que no se recomienda su uso en estos casos (14).

El programa de desarrollo clínico del vericiguat incluye el estudio de fase III VICTORIA (VeriCiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction), el estudio de búsqueda de dosis SOCRATES-REDUCED y 28 estudios de Fase I. Se obtuvo información adicional de seguridad de dos estudios en pacientes con IC- FEp: el estudio SOCRATES-PRESERVED y el estudio VITALITY (13).

Farmacología

Los pacientes con IC presentan una alteración de la síntesis de óxido nítrico y secundariamente una reducción de la actividad de su receptor, la GCs. Vericiguat es un estimulador de la GCs tanto de manera independiente como sinérgica con el óxido nítrico, promoviendo la síntesis de GMP cíclico, molécula implicada en la regulación de la contractilidad cardíaca, del tono vascular y del flujo sanguíneo renal, así como en el remodelado cardíaco (15).

Eficacia

Estudio VICTORIA

La evidencia de la eficacia de vericiguat en el tratamiento de la IC-FER proviene del ensayo clínico VICTORIA. Es un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y basado en eventos, diseñado para analizar la eficacia y seguridad de vericiguat en pacientes con IC-FER (13). Se incluyeron pacientes adultos con historia de IC crónica (clase funcional de la NYHA II a IV) con $FEVI \leq 45\%$ que hubiesen presentado un evento de empeoramiento de IC reciente y que presentasen cifras elevadas de péptidos natriuréticos (PN). Se definió un evento de empeoramiento de IC reciente como una hospitalización por IC en los 6 meses previos o necesidad de tratamiento diurético intravenoso ambulatorio en los 3 meses previos a la aleatorización. Las cifras de PN debían ser $NT\text{-proBNP} \geq 1000 \text{ pg/mL}$ o $BNP \geq 300 \text{ pg/mL}$ en ritmo sinusal o $NT\text{-proBNP} \geq 1600 \text{ pg/mL}$ o $BNP \geq 500 \text{ pg/mL}$ en fibrilación auricular (FA). Entre los criterios de exclusión destacan $PAS < 100 \text{ mm Hg}$, $FG < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ o necesidad de diálisis crónica, tratamiento concomitante con nitratos, inhibidores de PDE5 y estimuladores de sGC y uso de inotropos intravenosos o de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (16).

Los pacientes se aleatorizaron con una razón 1:1 a recibir 2,5 mg de vericiguat o placebo, doblándose la dosis cada dos semanas hasta alcanzar 10 mg dependiendo de la

tolerabilidad del paciente en cuanto a PAS y síntomas de hipotensión; los pacientes recibieron además el tratamiento estándar para la IC según las guías clínicas en función de su tolerancia individual. Al año el 89% de los pacientes tratados con vericiguat y el 91% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron la dosis objetivo (14).

La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento de muerte CV o de hospitalización por IC. Entre las variables secundarias de interés destacan, además de cada uno de los componentes de la variable principal por separado, hospitalización por insuficiencia cardíaca (primera y recurrentes), la variable combinada de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por IC y la mortalidad por cualquier causa.

Se incluyeron un total de 5.050 pacientes, 24% mujeres, con una media de edad de 67 años y un 31% de pacientes ≥ 75 años. Las características basales fueron similares en ambos grupos (Tabla 1). La mediana de seguimiento de la variable principal fue 11 meses. Aproximadamente dos tercios de los pacientes habían presentado una hospitalización por IC en los 3 meses previos, el 17% una hospitalización en los 3-6 meses antes de la randomización y el 16% habían requerido diurético intravenoso (14). La FEVI media al inicio fue de 29%, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba $FEVI < 30\%$ y solo el 14% presentaba FEVI entre 40-45%. La mayoría se encontraba en Clase II (59%) o III (40%) y la mediana de niveles de NT-proBNP fue 2.816 pg/ml. El FG medio fue $61,5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ y un 10% de los pacientes presentaban $FG \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ en el momento de la aleatorización (13). Los antecedentes más frecuentes fueron: hipertensión arterial (79%), enfermedad coronaria (58%), dislipemia (57%), diabetes mellitus (47%), FA (45%) e infarto de miocardio (42%).

Al inicio del estudio, los pacientes estaban tratados en las siguientes proporciones con: BB (93%), IECA/ARA II (73%), ARM (70%), INRA (15%), inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT2) (3%), desfibrilador automático implantable (28%) y marcapasos biventricular para resincronización cardíaca (15%). En cuanto a la optimización del tratamiento de base, el 91% de los pacientes recibían 2 o más fármacos y el 60% recibían las tres clases de fármacos (BB, IECA/ARA II/INRA, ARM) al inicio del estudio. No hubo diferencias en la suspensión o reducción de dosis de fármacos durante el estudio entre ambos grupos.

Variable principal

Con una mediana de seguimiento de 11 meses, se observó una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de hospitalización por IC o muerte CV en el grupo tratado con vericiguat HR 0,90 (0,82–0,98) respecto del grupo placebo (Tabla 2) con persistencia del efecto a lo largo del estudio. En términos de incidencia acumulada, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 33 durante 10,8 meses para prevenir un evento, lo que corresponde a una reducción de la tasa anual de riesgo absoluto del 4,2%, siendo el NNT de 24 durante un promedio de un año para prevenir un evento. Los

resultados fueron en general consistentes entre los subgrupos pre-especificados. Se observó heterogeneidad de los resultados en el caso del grupo de edad (< 65 ó ≥ 75 años, $p=0,030$) y del NT-proBNP basal dividido por cuartiles, objetivándose mayor efecto en los tres primeros cuartiles en comparación con el último cuartil (NT-proBNP > 5.314 pg/mL) (p de interacción $=0,001$) y en los pacientes < 75 años en comparación con los ≥ 75 años (p de interacción $=0,03$). El análisis por subgrupos también sugirió una ausencia de efecto en los pacientes con FEVI $> 40\%$ o con FG < 30 mL/min/1,73 m² (p de interacción $>0,05$) (13). Los resultados por subgrupos pre-seleccionados se muestran en la Figura 1 (14).

Variables secundarias

Se observó una reducción significativa del número total de hospitalizaciones (38,3 versus 42,4 por cada 100 pacientes-año $p=0,023$) y de la variable combinada de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por IC (35,9 versus 40,1 por cada 100 pacientes-año, $p=0,021$) en el grupo tratado con vericiguat. La reducción de la mortalidad por todas las causas no fue estadísticamente significativa (Hazard ratio (HR) 0,95 IC95% [0,84-1,07], $p=0,377$) (16).

El análisis de los componentes individuales de la variable principal se considera exploratorio y mostró que las diferencias en la variable principal podrían ser a expensas de la reducción en las hospitalizaciones.

Otros datos de eficacia

El ensayo SOCRATES-REDUCED fue un ensayo de fase II multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con IC-FER para búsqueda de dosis con una duración de 12 semanas (17). Se utilizaron dosis de 1,25 mg a 10 mg. La media de tratamiento fue de 73,4 días. Este estudio no incluyó variables de evaluación de la eficacia clínica; la variable primaria fue el cambio en los niveles de NT-proBNP y no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos pero sí una relación dosis-respuesta en el grupo de vericiguat.

Seguridad

Estudio VICTORIA

En el estudio VICTORIA 2.519 pacientes con IC-FER recibieron cualquier dosis de vericiguat y 2.063 pacientes recibieron la dosis máxima de 10 mg. La dosis media alcanzada fue 7,8 mg en el grupo tratado con vericiguat y 8,0 mg en el grupo tratado con placebo. La duración media de la exposición a vericiguat fue de 1 año y la duración máxima de 2,6 años (14). Los eventos adversos (EAs) fueron frecuentes pero no se observaron diferencias en el número de EAs reportados entre ambos grupos (80,5% con vericiguat y 81,0% con placebo). Se reportó un 32,8% de EAs graves en el grupo vericiguat versus un 34,8% en el grupo placebo (16).

Los EAs más frecuentes fueron hipotensión, fallo cardíaco, neumonía y anemia. Los EAs frecuentes con mayor incidencia en los pacientes tratados con vericiguat en

comparación con placebo fueron: anemia (7,6% versus 5,7%), dispepsia (2,7% versus 1,1%), náuseas (3,8% versus 2,7%) y cefalea (3,4% versus 2,4%) (13).

En cuanto a la hipotensión, se objetivó una incidencia de 15,4% en el grupo vericiguat y 14,1% en el grupo placebo, considerándose un EA grave en un 1,3% y 1,7% respectivamente. La reducción media de la PAS fue 1-2 mm Hg mayor en los pacientes que tomaban vericiguat frente a los que tomaban placebo. El número de pacientes que suspendieron el fármaco por hipotensión fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con vericiguat en comparación con placebo (1,9% versus 1,3%). La incidencia de hipotensión sintomática fue de 9,1% en el grupo vericiguat y 7,9% en el grupo placebo; no se relacionó con una diferencia en el número de caídas o fracturas entre ambos grupos. No se objetivaron tampoco diferencias en el análisis por subgrupos pre-especificados. El 1,3% de los pacientes del grupo vericiguat y el 1,0% de los pacientes del grupo placebo presentaron hipotensión ortostática. La proporción de pacientes con hipotensión sintomática fue mayor para la dosis de 10 mg, aunque de manera comparable entre vericiguat (5,4%) y placebo (5,2%). La incidencia de síncope fue ligeramente mayor en el grupo vericiguat en comparación con placebo (4,0% versus 3,5%) (13).

La proporción de EAs hepáticos fue baja pero ligeramente mayor en el grupo vericiguat en comparación con el grupo placebo (0,9% versus 0,5%). Los trastornos gastrointestinales se relacionaron más frecuentemente con la toma de vericiguat (25,3% versus 21,7% en el grupo placebo) sin reportarse EAs graves (13).

De entre los casos de anemia, más frecuentes en el grupo tratado con vericiguat, 1,6% en el grupo vericiguat y 0,9% en el grupo placebo se consideraron EA graves. La media (\pm DE) de hemoglobina basal fue de $13,3 \pm 1,9$ g/dL en el grupo vericiguat y $13,4 \pm 1,9$ g/dL en el grupo placebo; en la semana 16 el cambio fue de $-0,38 \pm 1,27$ g/dL y $-0,14 \pm 1,30$ g/dL respectivamente (16).

El tratamiento concomitante con nitratos de acción corta se toleró correctamente. Existe experiencia limitada en cuanto al uso concomitante de vericiguat y nitratos de acción prolongada. El uso concomitante de vericiguat e inhibidores de PDE-5 no se ha estudiado en pacientes con IC y por lo tanto no se recomienda por el riesgo aumentado de hipotensión (13).

Otros datos de seguridad

Los resultados de seguridad de los estudios SOCRATES-REDUCED y SOCRATES-PRESERVED fueron consistentes con los resultados del estudio VICTORIA.

Valoración del beneficio clínico

Vericiguat ha demostrado eficacia en la reducción del evento combinado mortalidad CV u hospitalización por IC en pacientes con IC crónica sintomática y FEVI $< 45\%$ con hospitalización reciente o que precisaron tratamiento

diurético intravenoso. Los resultados también indican que el beneficio sería a expensas de la reducción en las hospitalizaciones, sin que se observaran diferencias en mortalidad. A pesar de que las medidas de riesgo relativo arrojaron un resultado discreto, al tratarse de una población de alto riesgo con un número elevado de eventos y un tiempo de seguimiento corto se observó una reducción absoluta del riesgo de 4,2% con un NNT de 24, lo cual constituye un resultado clínicamente relevante. Los resultados también indican que vericiguat podría ser menos eficaz en pacientes ≥ 75 años y en los que presentan unos niveles altos de NT-proBNB. En general fue bien tolerado aunque destacan la mayor proporción de pacientes que presentaron hipotensión, síncope, trastornos gastrointestinales y anemia en el grupo tratado con vericiguat. La hipotensión y especialmente la anemia son eventos clínicamente relevantes en esta población de pacientes. Todos estos aspectos deben tenerse en cuenta en la selección de los pacientes candidatos a recibir tratamiento con vericiguat.

DISCUSIÓN

El estudio VICTORIA incluyó pacientes con IC crónica con FEVI $< 45\%$ con un evento de descompensación reciente (hospitalización por IC en los últimos 6 meses o necesidad de diurético IV en los últimos 3 meses) y con tratamiento médico optimizado. En esta población el tratamiento con vericiguat demostró una reducción relativa del 10% del riesgo de presentar un primer evento de hospitalización por IC o muerte CV; esto se tradujo en una reducción absoluta del riesgo anual de 4,2% con un NNT de 24. El beneficio dependió fundamentalmente de la reducción de hospitalizaciones por IC. El efecto se manifestó aproximadamente a los tres meses y se mantuvo durante todo el estudio para la variable principal. El tratamiento con vericiguat también redujo el evento secundario combinado de mortalidad por todas las causas u hospitalización por IC así como el riesgo del total de hospitalizaciones por IC. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad CV (exploratorio) ni en la mortalidad por todas las causas.

El diseño del estudio incluyó una fase de pre-aleatorización, de los 6.857 sujetos que se reclutaron, se aleatorizaron finalmente 5.050 sujetos que cumplían con los criterios de inclusión, el 60% de los cuales no se aleatorizó por no cumplir el criterio de elevación de péptidos natriuréticos. De la población incluida el 40% de los pacientes estaban clasificados como clase III de la NYHA, la FEVI media fue del 29%, la mediana de los niveles de NT-proBNP alrededor de 2.800 pg/mL y el 67% había tenido un ingreso previo por IC en los 3 meses previos. Los pacientes del estudio VICTORIA presentaban una adecuada optimización del tratamiento médico. El 73% recibía IECA/ARA II, el 93% recibía BB, el 70% recibía ARM y el 15% recibía INRA.

La magnitud del beneficio en términos relativos de la variable primaria puede parecer modesta en comparación

con otros ensayos clínicos de fármacos para IC: HR 0,90 IC95% [0,82-0,98], versus HR 0,80 IC95% [0,73-0,87], para INRA comparado con placebo en el ensayo PARADIGM-HF (9) o HR 0,74 IC95% [0,65-0,85], para dapagliflozina comparada con placebo en DAPA-HF (10) (Tabla 3). Sin embargo, la población estudiada con vericiguat es diferente a la incluida en los ensayos realizados con sacubitrilo/valsartán y con iSGLT2. Estos últimos se realizaron en pacientes que se encontraban en una situación de mayor estabilidad (pacientes con IC-FER sintomática) en comparación con los pacientes del estudio VICTORIA (pacientes con IC-FER sintomáticos con necesidad reciente de tratamiento diurético intravenoso), que constituyen una población de alto riesgo a pesar de tratamiento médico óptimo (12). Los pacientes del VICTORIA, presentaban peor clase funcional (41% NYHA III-IV) que los pacientes de los estudios DAPA-HF, EMPEROR-Reduced y PARADIGM-HF (proporción de pacientes en clase NYHA III-IV de 33%, 25% y 25% respectivamente) (9-11). Así pues, el número de eventos en el grupo placebo fue 2 a 3 veces más alto que el observado en los demás ensayos clínicos recientes para IC-FER (Tabla 3). Esta es la razón por la que el tiempo de seguimiento del estudio VICTORIA fue menor al resto de estudios, ya que se alcanzó el número preespecificado de eventos (principalmente hospitalizaciones) antes de lo esperado. Debido a estas dos características distintivas (mayor riesgo basal de los pacientes y menor tiempo de seguimiento) no se deben comparar los resultados de vericiguat con los obtenidos con sacubitrilo/valsartán o iSGLT2.

En cuanto a los resultados por subgrupos, sólo se observó una interacción estadísticamente significativa para la edad y los niveles de NT-proBNB, de forma que para el grupo de pacientes ≥ 75 años y los que tenían unos niveles de NT-proBNP basales en el cuartil 4 (> 5.314 pg/mL) no hubo beneficio del tratamiento con vericiguat. Un análisis post-hoc de la relación entre la variable principal y el NT-proBNP como variable continua demostró una tendencia similar: se observó un HR 0,77 IC95% [0,68-0,88] para pacientes con NT-proBNP ≤ 4.000 pg/dL y un HR 0,85 IC95% [0,76-0,95] para aquellos con NT-proBNP ≤ 8.000 pg/dL, con ausencia de beneficio para pacientes con NT-proBNP > 8.000 pg/dL (HR 1,16 IC95% [0,94-1,41]) (18). Las cifras de NT-proBNP son dinámicas y se relacionan con estados de mayor descompensación de IC (19); así, los pacientes que se incluyeron en el estudio más precozmente tras la descompensación presentaban valores de NT-proBNP más altos (13). Estos hallazgos sugieren que los pacientes con NT-proBNP muy elevados no se beneficiaron del tratamiento con vericiguat por no encontrarse clínicamente estables y requerir una mayor optimización de la volemia y del tratamiento médico. Por ello, el Informe Europeo de Evaluación (EPAR) recomienda asegurar una correcta optimización previa al inicio del fármaco (13). En el análisis por subgrupos también se observó una ausencia de efecto en los pacientes con FG < 30 mL/min/1,73 m², lo cual indica que en pacientes más vulnerables o incluso menos optimizados vericiguat podría no ser eficaz. A pesar de no presentar interacción, existe incertidumbre de eficacia en el subgrupo de FEVI 40-45% por estar poco

representado. Este grupo de pacientes no suele estar incluido en los estudios para IC (DAPA-HF, PARADIGM-HF o EMPEROR-Reduced se limitaron a pacientes con FEVI < 40%) (9-11) y las guías clínicas los incluyen en una categoría distinta (IC-FEIr). Aunque en este caso la interacción no fue estadísticamente significativa, cabe pensar que el fármaco no tenga beneficio en este subgrupo de pacientes y por ello en la indicación se ha querido generalizar a “pacientes con FEVI reducida” de manera similar a los demás fármacos aprobados para IC-FEIr.

En cuanto a la seguridad, vericiguat fue bien tolerado tanto en el estudio VICTORIA como en los ensayos de Fase II, con la mayoría de EAs de severidad leve-moderada. Los EAs más frecuentes se relacionaron con su efecto vasodilatador: hipotensión, cefalea o náuseas. Se observó una mayor proporción de hipotensión sintomática y síncope, siendo estas diferencias estadísticamente no significativas ($p=0,12$ y $p=0,30$ respectivamente); la incidencia de EA graves o de EA secundarios (caída, fractura) fue baja. La anemia también fue más frecuente en los pacientes tratados con vericiguat. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual vericiguat podría inducir anemia, también se ha descrito anteriormente con otros estimulantes de la GCs como el riociguat (20). Debido al impacto que puede tener la anemia en los pacientes con IC, este aspecto deberá tenerse en cuenta en la selección y el seguimiento de los pacientes. Se observaron EA gastrointestinales en una proporción mayor a los pacientes tratados con placebo, pero ninguno de ellos fue considerado grave. La proporción de EA graves fue elevada pero mayor en el grupo tratado con placebo. El fármaco fue bien tolerado y pudo titularse hasta dosis objetivo en la mayoría de los casos (89%); sin embargo, la retirada del fármaco por EA fue ligeramente mayor en el grupo de vericiguat (6,6% frente a 6,3%), fundamentalmente por hipotensión (13).

CONCLUSIÓN

Vericiguat, añadido a la terapia estándar, demostró una reducción significativa del evento combinado de mortalidad CV u hospitalización por IC en pacientes previamente estabilizados (fundamentalmente a expensas de las hospitalizaciones por IC), con IC crónica sintomática y FEVI < 45% (FEVI media 29%) con descompensación reciente (hospitalización o que hubieran requerido tratamiento diurético intravenoso) en comparación con placebo (HR 0,90 [IC95% 0,82 a 0,98]; diferencia en la tasa anual de eventos 4,2% [33,6% vericiguat vs. 37,8% placebo]; NNT 24).

Fue bien tolerado con una baja proporción de reacciones adversas graves, siendo el efecto adverso más frecuente la hipotensión y observándose también una mayor proporción de anemia, que también se ha relacionado con la toma de riociguat.

El análisis por subgrupos sugirió una ausencia de beneficio en pacientes mayores de 75 años y con cifras de NT-proBNP más elevadas. Por ello, se debe realizar una selección adecuada de los pacientes a tratar, que han de

encontrarse en una situación clínica de estabilidad tras haber optimizado el estado de volemia y el tratamiento diurético, y mantener una especial precaución en pacientes de edad avanzada, población que puede verse más afectada por efectos adversos como la hipotensión o la anemia. El análisis por subgrupos, aunque no muestra interacción, sugiere incertidumbre en el subgrupo FEVI >40% por la baja representación.

El paciente incluido en el estudio VICTORIA no dispone de alternativas terapéuticas una vez optimizado el tratamiento médico estándar, salvo el trasplante o asistencia ventricular en el caso de cumplir criterios de IC avanzada y no presentar contraindicaciones, por lo que el empleo de vericiguat podría aportar un beneficio clínico en esta situación.

En conclusión y tras la revisión de los datos disponibles en el momento actual, se considerará el inicio de vericiguat en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida, menor de 40% , que hayan presentado descompensaciones recientes con necesidad de diurético intravenoso a pesar de tratamiento médico óptimo y que tras la descompensación se encuentren estables y euvolémicos, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, por la mayor susceptibilidad de efectos adversos en este grupo y por un posible menor beneficio en eficacia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **VERQUVO**[®] (vericiguat) indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa, **limitando su financiación**, al tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en pacientes adultos con fracción de eyección reducida, menor de 40%, que hayan presentado descompensaciones recientes con necesidad de diurético intravenoso a pesar de tratamiento médico óptimo y que tras la descompensación se encuentren estables y euvolémicos, con especial precaución en pacientes de edad avanzada, por la mayor susceptibilidad de efectos adversos en este grupo y por un posible menor beneficio en eficacia.*

REFERENCIAS

- (1) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Bohm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42, 3599-3726.
- (2) Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios b, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en España: estudio PATHWAYS-HF. Rev Esp Cardiol. 2020.

- (3) Escobar, C, Varela, L, Palacios, B, Capel M, Sicras A, Sicras A. et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res* 2020; 20, 964.
- (4) Chioncel, O, Mebazaa, A, Harjola, VP, Coats, AJ, Piepoli, MF, Crespo-Leiro, MG. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 2017; 19: 1242-1254.
- (5) The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 317:349-1351.
- (6) MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- (7) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
- (8) Pitt B, Zannad F, Remme WK, Cody R, Castaigüe A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-717.
- (9) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- (10) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- (11) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- (12) Javed B, Mei Y, Alfonso MM, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-944.
- (13) Informe Europeo de Evaluación (EPAR) de Verquvo®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verquvo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- (14) Ficha Técnica autorizada de Verquvo®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information_en.pdf
- (15) Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, Hahn MG, Meier C, Freitas C et al. Soluble GC stimulators and activators: Past, present and future. *Br J Pharmacol* 2021; 1-22.
- (16) 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; 382:1883-1893.
- (17) Gheorghiu 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(21):2251-2262.
- (18) Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, Alemayehu WG, Westerhout CM, Voors AA. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail*. 2020; 8:931-939.
- (19) Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur Heart J*. 2019; 21:715-731.
- (20) Informe de Posicionamiento Terapéutico de riociguat (Adempas®) en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-riociguat-Adempas-GCPT.pdf>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Irene Marco Clement. Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre

Juan Delgado Jimenez. Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo C-V, hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de: Patología cardiovascular y factores de riesgo C-V

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina Interna, CardioAlianza, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características basales de interés de la población incluida en el estudio VICTORIA (16).

Tabla 1. Características basales de la población incluida en el estudio VICTORIA			
	Vericiguat (N=2526)	Placebo (N=2524)	Total (N=5050)
Características demográficas			
Edad, media \pm DE (años)	67,5 \pm 12,2	67,2 \pm 12,2	67,3 \pm 12,2
Mujeres, n (%)	605 (24,0)	603 (23,9)	1208 (23,9)
Evento índice			
Hospitalización por IC en los 3 meses previos, n (%)	1673 (66,2)	1705 (67,6)	3378 (66,9)
Hospitalización por IC entre 3 y 6 meses previos, n (%)	454 (18,0)	417 (16,5)	871 (17,2)
Necesidad de diurético intravenoso sin hospitalización en los 3 meses previos, n (%)	399 (15,8)	402 (15,9)	801 (15,9)
Características clínicas			
FEVI, media \pm DE (%)	29,0 \pm 8,3	28,8 \pm 8,3	28,9 \pm 8,3
FEVI < 40%, n (%)	2158 (85,8)	2158 (85,6)	4316 (85,7)
NYHA III o IV, n/total (%)	1045/2523 (41,4)	1024/2523 (40,6)	2069/5046 (41,0)
NT-proBNP, mediana (pg/mL)	2803,5	2821	2816
Tratamiento basal			
IECA/ARA II/INRA, n(%)	2194 (87,0)	2210 (87,7)	4404 (87,4)
BB, n(%)	2349 (93,2)	2342 (93,0)	4691 (93,1)
ARM, n(%)	1747 (69,3)	1798 (71,4)	3545 (70,3)
Desfibrilador automático implantable, n(%)	696 (27,6)	703 (27,9)	1399 (27,8)
Estimulación biventricular, n(%)	370 (14,7)	369 (14,6)	739 (14,7)

Tabla 2. Resultados de la variable principal combinada, sus componentes y variables secundarias del estudio VICTORIA (16).

Resultados de la variable principal combinada, sus componentes y las variables secundarias del estudio VICTORIA						
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado N = 2526 n (%) [Anual %]²	Tratamiento control N = 2524 n (%) [Anual %]²	Hazard Ratio (IC 95%)	RAR (Reducción Absoluta de Riesgo) anualizada³	p	NNT⁴
Variable principal						
Variable principal combinada Combinación de muerte CV u hospitalización por IC ¹	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82, 0,98)	4,2%	0,019	24
Componentes de la variable principal						
Hospitalización por IC	691 (27,4)	747 (29,6)				
Muerte CV	206 (8,2)	225 (8,9)				
Variables secundarias						
Muerte CV	414 (16,4) [12,9]	441 (17,5) [13,9]	0,93 (0,81-1,06)	1,0%*	0,269*	
Hospitalización por IC (primer evento)	691 (27,4) [25,9]	747 (29,6) [29,1]	0,90 (0,81-1,00)	3,2%*	0,048*	32*
Total hospitalizaciones por IC	1223 (48,4) [38,3]	1336 (52,9) [42,4]	0,91 (0,84-0,99)		0,023	
Combinación mortalidad por cualquier causa u hospitalización por IC ¹	957 (37,9) [35,9]	1032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83-0,98)	4,2%	0,021	24
Mortalidad por todas las causas	512 (20,3) [16]	534 (21,2) [16,9]	0,95 (0,84-1,07)	0,9%	0,377	
¹ Para aquellos con más de un evento solo se contabilizó el primer evento contribuyente a la variable combinada ² Total de sujetos con un evento por cada 100 pacientes-año en riesgo. ³ Reducción del riesgo absoluto anualizada (diferencia entre placebo y vericiguat en tasa anual de eventos) ⁴ Calculado como 100 dividido por la diferencia de las tasas anuales de riesgo. Número de pacientes a tratar durante un año para prevenir un evento. * Análisis exploratorio						

Tabla 3. Comparación de los resultados de los últimos ensayos clínicos en el ámbito de la IC-Fer: PARADIGM-HF (9), DAPA-HF (10), EMPEROR-Reduced (11) y VICTORIA (16).

Tabla 3. Principales resultados de los últimos ensayos clínicos en el ámbito de la IC-Fer								
	PARADIGM-HF (9)		DAPA-HF (10)		EMPEROR-Reduced (11)		VICTORIA (16)	
	Control	Sacubitril valsartan	Control	Dapa-gliflozina	Control	Empa-gliflozina	Control	Vericiguat
Mediana tiempo de seguimiento (meses)	27		18		16		11	
Características de la población incluida								
Edad (media, años)	63,8	63,8	66,5	66,2	66,5	67,2	67,2	67,5
FEVI (media, %)	29,4	29,6	30,9	31,2	27,2	27,7	28,8	29
NYHA III-IV (%)	25,5	23,9	32,7	32,3	25	24,9	40,6	41,4
NT-proBNP (mediana, pg/mL)	1594	1631	1446	1428	1926	1887	2821	2803
Hazard Ratio (IC 95%)								
Variable principal	0,80 (0,73-0,87)		0,74 (0,65-0,85)		0,75 (0,65-0,86)		0,90 (0,82-0,98)	
Muerte CV	0,80 (0,72-0,89)		0,82 (0,69-0,98)		0,92 (0,75-1,12)		0,93 (0,81-1,06)	
Primera hospitalización por IC ± visita a urgencias	0,79 (0,71-0,89) ²		0,70 (0,59-0,83) ³		0,69 (0,59-0,81) ²		0,90 (0,81-1,00) ²	
Tasa de eventos anuales¹								
Variable principal	13,2	10,5	15,6	11,6	21,0	15,8	37,8	33,6
Reducción absoluta de riesgo	2,7		4,0		5,2		4,2	
Muerte CV	7,5	6,0	7,9	6,5	8,1	7,6	13,9	12,9
Reducción absoluta de riesgo	1,5		1,4		0,6		1,0	
Primera hospitalización por IC	7,7	6,2	9,8	6,9	15,5	10,7	29,1	25,9
Reducción absoluta de riesgo	1,6		2,9		4,8		3,2	
¹ Total de sujetos con un evento por cada 100 pacientes-año en riesgo.								
² Considera solamente primera hospitalización								
³ Considera hospitalizaciones o visita a urgencias que requiere tratamiento intravenoso								

Figura 1. Análisis por subgrupos seleccionados de la variable principal combinada.

