

VERICIGUAT

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

2023; (4)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2023-04><http://www.cadime.es>

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO
Vericiguat (DCI)	C01DX Terapia cardíaca, otros vasodilatadores
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Verquvo® (Bayer Hispania S.L.)	Comprimidos recubiertos: 2,5 mg; 5 mg; y 10 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Enero, 2023	Receta médica. Visado de inspección.

PUNTOS CLAVE

- Vericiguat (VE) está autorizado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (IC-FEr), estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento intravenoso. Financiado (con visado) en pacientes con IC-FEr<40% y que, tras descompensaciones recientes, se encuentran estables y euvolémicos.
- VE añadido a la terapia estándar, se ha mostrado eficaz frente a placebo (ensayo VICTORIA), para reducir la hospitalización por IC o la mortalidad cardiovascular (variable primaria combinada), en pacientes con IC crónica sintomática con FE<45%, con hospitalización reciente o que precisaron diurético intravenoso. No se observó beneficio en pacientes ≥75 años, con niveles de péptidos natriuréticos (NT-proBNP) basales>5.314 pg/mL o tasa de filtración glomerular (TFG)<30 mL/min/1,73m².
- Los eventos adversos (EA) más frecuentes en pacientes tratados con VE fueron hipotensión, anemia, síncope, trastornos gastrointestinales y cefaleas. El tratamiento se suspendió por EA en un 6,6% de pacientes.
- La información sobre la eficacia de VE en pacientes optimizados con tratamientos que incluyen iSGLT-2 y/o INRA es limitada; pero puede **aportar** un beneficio clínico **en situaciones concretas**, en pacientes con IC-FEr que cumplen las condiciones de financiación, los cuales no disponen de otras opciones terapéuticas.



APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

QUÉ ES

VE es un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, autorizado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (IC-FEr), estabilizados tras un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento intravenoso. Financiado (con visado) en pacientes con IC-FEr<40%, con descompensaciones recientes que necesitaron diurético IV a pesar del tratamiento médico óptimo y que, tras la descompensación, se encuentran estables y euvolémicos; con especial precaución en pacientes de edad avanzada, por su mayor riesgo de eventos adversos (EA) y posible menor eficacia. Tras optimizar la volemia y el tratamiento diurético, se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg una vez/día y doblar aproximadamente cada dos semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (10 mg/día), en función de la tolerabilidad. Si se producen problemas de tolerabilidad (hipotensión sintomática o presión arterial sistólica [PAS]<90 mmHg), se debe reducir temporalmente la dosis o interrumpir el tratamiento; y no iniciarlo en pacientes con PAS<100 mmHg. No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada o con tasa de filtración glomerular (TFG)≥15mL/min/1,73m². No se recomienda en insuficiencia hepática grave, ni en pacientes en diálisis o con TFG<15 mL/min/1,73m² (1-3).

Alternativa en pacientes de alto riesgo

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

El tratamiento farmacológico de primera línea de la IC-FEr incluye: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); betabloqueantes (BB); antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM); inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina II (INRA); e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2). Los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) se utilizan en casos de intolerancia a los IECA o los INRA y los diuréticos en pacientes con síntomas de congestión. Se recomienda una titulación progresiva de los fármacos hasta alcanzar la dosis óptima o la máxima tolerada por el paciente, y tener en cuenta sus características y situación clínica para la selección del tratamiento; pero no existe consenso entre las diferentes guías en cuanto a la priorización de los fármacos o el esquema terapéutico. En determinados pacientes que empeoran a pesar del tratamiento optimizado con los fármacos de primera línea, puede utilizarse ivabradina, hidralazina+dinitrato de isosorbida o digoxina (3-5).



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones terapéuticas concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

Vericiguat (VE) frente a sus comparadores

Comparadores de referencia	Placebo (*)
Eficacia	VE superior
Seguridad	Sin diferencias significativas
Pauta	No procede
Coste	No procede

(*) Se considera que no hay comparadores de referencia, ya que en la situación en que está indicado VE (asociado a la terapia estándar), no hay alternativas terapéuticas

EFICACIA

La evidencia de eficacia de VE proviene del ensayo VICTORIA: fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos (2,3,6). Se incluyeron 5.050 pacientes (2.526 con VE y 2.524 con placebo); 24% mujeres; media de edad de 67 años (31% \geq 75 años). Los pacientes presentaban IC crónica sintomática con FE $<$ 45%, con un episodio de descompensación reciente (hospitalización por IC en los últimos 6 meses o necesidad de diurético IV en los últimos 3 meses), cifras elevadas de péptidos natriuréticos (NT-proBNP) y estabilizados con tratamiento farmacológico optimizado. La fracción de eyección (FE) media fue 29%; 40% tenía NYHA clase III y 1,4% clase IV.

Variable principal combinada: primer evento de hospitalización por IC o muerte cardiovascular. **Variables secundarias:** componentes de la variable principal por separado, hospitalizaciones por IC, variable combinada de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por IC y mortalidad por cualquier causa.

Al inicio del estudio, los pacientes estaban tratados con: BB (93%), IECA o ARA II (73%), ARM (70%), INRA (15%), iSGLT-2 (3%), desfibrilador automático implantable (28%) y marcapasos biventricular para resincronización cardiaca (15%). El 91% de los pacientes recibían 2 o más fármacos, y el 60% recibían las tres clases (BB, IECA/ARA-II/INRA, ARM).

Con una mediana de seguimiento de 11 meses, se observó una reducción estadísticamente significativa de la variable principal combinada en los pacientes tratados con VE (asociado a la terapia estándar) respecto al placebo (HR 0,90; IC95%: 0,82- 0,98); y el beneficio se debió fundamentalmente a la reducción de la hospitalización por IC. La reducción de la tasa anual de riesgo absoluto fue del 4,2%, siendo el NNT de 24 para prevenir un evento al año. El análisis por subgrupos sugirió ausencia de beneficio de VE en pacientes \geq 75 años, en los que tenían niveles basales de NT-proBNP $>$ 5.314 pg/mL y en aquellos con TFG $<$ 30 mL/min/1,73m 2 . No se observó una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad cardiovascular, ni de la mortalidad por todas las causas.

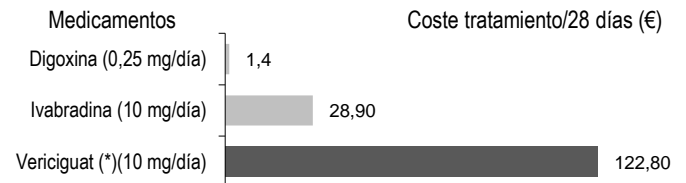
SEGURIDAD

Los eventos adversos (EA) en el ensayo VICTORIA fueron frecuentes, pero no se observaron diferencias entre ambos grupos (80,5% VE vs 81,0% placebo). Se comunicó un 32,8% de EA graves en el grupo de VE vs 34,8% en el grupo placebo. Los principales EA asociados a VE se relacionan con su efecto vasodilatador, observándose mayor incidencia en comparación con placebo de: hipotensión (15,4% vs 14,1%), anemia (7,6% vs 5,7%), síncope (4,0% vs 3,5%), dispepsia (2,7% vs 1,1%), náuseas (3,8% vs 2,7%), y dolor de cabeza (3,4% vs 2,4%). La interrupción del tratamiento por EA fue del 6,6% en el grupo de VE frente al 6,3% en el grupo placebo. La hipotensión y especialmente la anemia, son eventos clínicamente relevantes en estos pacientes (2,3,6).

Interacciones: el tratamiento concomitante de VE con nitratos de acción corta se toleró correctamente, pero existe experiencia limitada sobre su uso concomitante con nitratos de acción prolongada. El uso concomitante de VE con inhibidores de PDE-5 no se ha estudiado en pacientes con IC y por tanto no se recomienda, por el riesgo aumentado de hipotensión (2,3).

COSTE

Ivabradina y digoxina se incluyen en el gráfico comparativo de costes al ser terapias de segunda línea, aunque no se consideran comparadores de referencia para la evaluación clínica de VE, al utilizarse como alternativa a la terapia estándar de la IC sólo en determinados pacientes. El coste adicional de VE a la terapia estándar es de 1.601 €/año.



(*) Medicamento de aportación reducida
Fuente de datos: [FET Navarra](#).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La evaluación clínica de VE se basa en un ensayo clínico frente a placebo en pacientes con IC-FEr $<$ 45% sintomática, con una descompensación reciente y estabilizados (tratamiento optimizado). Añadido a la terapia estándar, VE redujo significativamente la hospitalización por IC o la muerte cardiovascular (variable primaria combinada), pero no la mortalidad cardiovascular ni total. Este resultado puede considerarse clínicamente relevante, ya que el riesgo basal de los pacientes incluidos en el estudio era alto y el tiempo de seguimiento corto, por el elevado número de episodios de descompensación en el grupo placebo. Por las mismas razones, hay que tener en cuenta que la eficacia de VE no sería comparable a la observada en los estudios con otros fármacos para la IC como los INRA (sacubitrilo/valsartán) o los iSGLT-2 (dapagliflozina, empagliflozina), al no ser comparables dichos estudios. En lo que respecta a la seguridad de VE, en el ensayo no se observaron diferencias significativas frente a placebo, siendo los principales EA observados: hipotensión, anemia, síncope, trastornos gastrointestinales y cefaleas.

No se dispone de estudios comparativos de VE frente a otros fármacos para el tratamiento de la IC y la información sobre su uso en pacientes optimizados con tratamientos que incluyan iSGLT-2 y/o INRA es limitada, dado el pequeño porcentaje incluido en el estudio. Las guías de IC europea (4) y americana (5), plantean que el tratamiento con VE puede considerarse en pacientes seleccionados de alto riesgo, con IC-FEr sintomática, que empeoran a pesar del tratamiento optimizado con la terapia de primera línea; para reducir la hospitalización por IC o la muerte cardiovascular.

Puede considerarse que VE **puede aportar** un beneficio clínico en **situaciones concretas**, en pacientes con IC-FEr $<$ 40%, con descompensaciones recientes que necesitaron diurético intravenoso a pesar del tratamiento médico estándar optimizado y que tras la descompensación, se encuentran estables y euvolémicos (indicación financiada). Toda vez que estos pacientes no disponen de otras alternativas terapéuticas, salvo el trasplante o la asistencia ventricular (en caso de cumplir los criterios de IC avanzada y no presentar contraindicaciones).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Verquvo®](#).
- 2- [EMA](#). EPAR Verquvo: vericiguat. EMA/394228/2021. 2021.
- 3- [AEMPS](#). 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. PT 90-2023/V1/12012023. 2023.
- 4- McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. [Eur Heart J. 2021; 42\(36\): 3599-3726](#).
- 5- Heidenreich PA et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. [J Am Coll Cardiol. 2022; 79\(17\): e263-e421](#).
- 6- Armstrong PW et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. [N Engl J Med. 2020; 382\(20\):1883-1893](#).