



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022001532

Datum 24 februari 2022  
Betreft GVS advies vericiguat (Verquvo®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. J.M. van der Waal  
T +31 (0)6 120 017 28

**Onze referentie**  
2022001532

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 15 september 2021 (CIBG-21-02477) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product vericiguat (Verquvo®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch (FT) rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Vericiguat is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefraction die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was. De registratiehouder vraagt opname aan van vericiguat op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

#### **Uitkomst van de inhoudelijke beoordeling: geen meerwaarde**

De effectiviteit van vericiguat toegevoegd aan de standaardbehandeling bij genoemde patiënten is onderzocht in één gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (de VICTORIA-studie). In de Nederlandse situatie is de gewenste plaats van vericiguat in de behandeling dat het middel na tripeltherapie en een SGLT2-remmer moet worden gegeven. Omdat in de VICTORIA-studie maar enkele patiënten een SGLT2-remmer gebruikten, is niet vast te stellen wat het aanvullende effect van vericiguat in de Nederlandse situatie zou zijn.

De resultaten laten zien dat vericiguat een statistisch en klinisch relevant effect heeft op de samengestelde uitkomstmaat 'verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte of eerste ziekenhuisopname voor hartfalen'. Het effect dat te zien is in deze samengestelde uitkomstmaat wordt echter vooral gedreven door een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen. Op cardiovasculaire sterfte heeft vericiguat geen statistisch significant effect. Vericiguat heeft daarnaast geen statistisch significant effect op andere uitkomstmaten: de kans op sterfte ongeacht oorzaak en de kwaliteit van leven.

Op basis van alle bovenstaande overwegingen is Zorginstituut Nederland tot de eindconclusie gekomen dat vericiguat bij de geregistreerde indicatie geen meerwaarde heeft als toevoeging aan de standaardbehandeling.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

### **Advies over opname in het GVS**

Omdat voor vericiguat toegevoegd aan de standaardbehandeling geen meerwaarde is vastgesteld bij de geregistreerde indicatie, voldoet het niet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Om die reden adviseert het Zorginstituut om vericiguat niet op te nemen in het GVS.

**Datum**  
24 februari 2022

**Onze referentie**  
2022001532

### **Toekomstige ontwikkelingen**

Het Zorginstituut is uiteraard bereid om de pakketwaardigheid van vericiguat opnieuw te overwegen als niet eerder door het Zorginstituut beoordeelde aanvullende onderzoeksgegevens leiden tot wetenschappelijke publicaties.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfracctie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum februari 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021019955
Volgnummer	2021032962
Contactpersoon	Mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris WAR-CG AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13**

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 14

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 18

3.4 Ongunstige effecten 20

3.5 Ervaring 21

3.6 Toepasbaarheid 22

3.7 Gebruiksgemak 22

#### **4 Eindbeoordeling 23**

4.1 Bespreking relevante aspecten 23

4.2 Eindconclusie 23

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 25**

5.1 Oud advies 25

5.2 Nieuw advies 25

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 27**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 29**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 31**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 33**

### **Bijlage 5: Baseline tabel 35**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 37**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 39**

### **Literatuur 41**

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
ACE	Angiotensineconverterend enzym
ARB	Angiotensinereceptorblokker
ARR	Absolute risicoreductie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body mass index
cGMP	Cyclisch guanosinemonofosfaat
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CV	Cardiovasculair
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicine Agency
ESC	European Society of Cardiology
EPAR	European public assessment report
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	Hartfalen
HFmrEF	Hartfalen met matige linkerventrieklejectiefractie
HFpEF	Hartfalen met behouden linkerventrieklejectiefractie
HFrEF	Hartfalen met verminderde linkerventrieklejectiefractie
HR	Hazard ratio
IQR	Interquartile range
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LVEF	Linkerventrieklejectiefractie
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNT	Number needed to treat
NO	Stikstofoxide
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVVC	Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
NYHA	New York Heart Association
PFS	Progressievrije overleving
PROM	Patiëntgerapporteerde uitkomstmaten
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatief risico (risk ratio)
SD	Standaarddeviatie
sGC	Oplosbaar guanylaatcyclase
SMD	Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefraction die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was. Vericiguat toegevoegd aan de standaardbehandeling is daarbij vergeleken met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid, en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit van vericiguat toegevoegd aan de standaardbehandeling bij patiënten met symptomatisch (NYHA-klasse II-IV) chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefraction die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was, is onderzocht in één gerandomiseerd vergelijkend onderzoek. De resultaten laten zien dat vericiguat een statistisch significant en klinisch relevant effect (HR 0,90; 95% BI 0,82-0,98;  $p=0,02$ ; ARR 4,2%; NNT 24) heeft op de verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte of eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. Het effect gezien in deze samengestelde uitkomstmaat wordt echter vooral gedreven door een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (HR 0,90, 95% BI 0,81-1,00; ARR 3,2%, NNT 32), niet door vermindering van cardiovasculaire sterfte (HR 0,93; 95% BI 0,81-1,06, ARR 1,0%; NNT 98). Vericiguat heeft daarnaast geen statistisch significant effect op het verlagen van de kans op sterfte ongeacht oorzaak (HR 0,95; 95% BI 0,84-1,07; ARR 0,9%; NNT 111) en op het verbeteren van de kwaliteit van leven. Ook is het gezien de gewenste plaatsing van vericiguat na tripeltherapie en een SGLT2-remmer de vraag in hoeverre de patiëntenpopulatie in de VICTORIA-studie al zou kunnen profiteren van een SGLT2-remmer, voordat behandeling met vericiguat overwogen wordt. Daarnaast, doordat SGLT2-remmers al eerder in het behandelingschema voorkomen, is het additieve effect van vericiguat moeilijk evalueerbaar.

Toevoeging van vericiguat aan de standaardbehandeling heeft geen statistisch significant effect op de incidentie van ernstige ongunstige effecten of het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Concluderend voldoet vericiguat niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefraction die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat vericiguat geen meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 december 2021.*

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van vericigat bij de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<b>Stofnaam:</b> vericigat (Verquvo®), filmomhulde tabletten van 2,5 mg, 5 mg, en 10 mg <sup>[1]</sup>
<b>Geregistreerde indicatie:</b> Verquvo® is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was <sup>[1]</sup> .
<b>Claim van de registratiehouder:</b> De toevoeging van vericigat aan de standaardbehandeling heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. alleen de standaardbehandeling voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.
<b>Doseringsadvies:</b> De aanbevolen startdoserings is 2,5 mg vericigat eenmaal daags. Ongeveer elke 2 weken moet de dosis worden verdubbeld tot de beoogde onderhoudsdosering van 10 mg eenmaal daags is bereikt, indien dit wordt verdragen door de patiënt. <sup>[1]</sup>
<b>Samenstelling:</b> Ronde, biconvexe, witte filmomhulde tabletten in drie sterktes: 2,5 mg, 5 mg, of 10 mg vericigat <sup>[1]</sup> .
<b>Werkingsmechanisme:</b> Vericigat is een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC). Hartfalen wordt in verband gebracht met een verstoorde synthese van stikstofdioxide (NO) en een verminderde activiteit van zijn receptor, sGC. Een deficiëntie in het van sGC afgeleide cyclische guanosinemonofosfaat (cGMP) draagt bij aan disfunctie van het myocard en het vaatstelsel. Vericigat herstelt de relatieve deficiëntie in de signaalroute van NO-sGC-cGMP door rechtstreekse stimulatie van sGC, onafhankelijk van en synergistisch met NO, waardoor de waarden van intracellulair cGMP verhogen, wat zowel de functie van het myocard als van het vaatstelsel mogelijk verbetert. <sup>[1]</sup>
<b>Bijzonderheden:</b> Vericigat is nog niet opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

### 1.2 Achtergronden

#### 1.2.1 Aandoening

Hartfalen wordt gedefinieerd als een tekortschietende pompwerking van het hart, leidend tot een complex van klachten en verschijnselen. De diagnose dient te worden gesteld op basis van symptomen, onderzoeksbevindingen en objectief bewijs voor een structurele of functionele afwijking van het hart in rust. De oorzaak kan gerelateerd zijn aan hartspierverlies of hartspierzwakte (vaak als gevolg van een doorgemaakt myocardinfarct), maar kan ook ontstaan door langdurige druk- of volumeoverbelasting. Er wordt onderscheid gemaakt tussen chronisch en tijdelijk hartfalen. Chronisch hartfalen is veelal langzaam progressief maar kan ook (tijdelijk) stabiel zijn of acuut exacerberen. Onder tijdelijk hartfalen worden bijvoorbeeld reversibele cardiomyopathieën, behandelbare klepgebreken, ritme- of

geleidingsstoornissen en de (sub)acute fase van een acuut coronair syndroom verstaan.<sup>[2]</sup>

Met behulp van echocardiografie kan er onderscheid worden gemaakt in 3 types hartfalen<sup>[2]</sup>:

1. HFpEF: hartfalen met behouden (preserved) linkerventrieklejectiefractie (LVEF) ( $\geq 50\%$ )
2. HFmrEF: hartfalen met matige (mildly reduced) LVEF (40-49%)
3. HFrEF: hartfalen met verminderde (reduced) LVEF ( $< 40\%$ )

### 1.2.2

#### *Symptomen en ernst*

Patiënten met chronisch hartfalen worden gekenmerkt door symptomen van kortademigheid of moeheid, in rust of tijdens inspanning. Meestal zijn er ook verschijnselen van vochtretentie zoals longoedeem, perifeer oedeem, ascites en/of gewichtstoename. In ernstigere gevallen kan er sprake zijn van tachycardie en tachypneu.<sup>[2]</sup>

De meest gebruikte classificatie voor de ernst van hartfalen is de New York Heart Association (NYHA) classificatie, welke wordt onderschreven door de Nederlandse richtlijn. In deze onderverdeling zijn vier klassen gedefinieerd op basis van de ernst van de klachten bij inspanning. Een hogere NYHA-klasse gaat gepaard met een verminderde kwaliteit van leven. De verschillende klassen zijn weergegeven in **Tabel 1**.<sup>[2]</sup>

**Tabel 1:** New York Heart Association (NYHA) classificatie van hartfalen<sup>[2]</sup>

NYHA-klasse	Symptomen
I	Geen beperking van het inspanningsvermogen; normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpities of kortademigheid
II	Enige beperking van het inspanningsvermogen; in rust geen klachten maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpities of kortademigheid
III	Ernstige beperking van het inspanningsvermogen; in rust geen of weinig klachten, maar lichte lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpities of kortademigheid
IV	Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijk zonder klachten; ook klachten in rust

De prognose bij hartfalen is zeer variabel en onder andere afhankelijk van de ernst, de etiologie, de leeftijd van de patiënt, comorbiditeiten en de reeds gebleken snelheid van progressie. Ongunstige prognostische factoren zijn onder andere een hoge leeftijd, ischemische etiologie, eerdere hospitalisatie wegens hartfalen, status na reanimatie, en slechte therapietrouw. Ook zijn er veel comorbiditeiten bij hartfalen die een negatieve invloed op de prognose hebben, waaronder hypertensie, diabetes, nierfunctiestoornis, COPD, anemie, depressie, angst, en cognitieve stoornissen.<sup>[2]</sup>

### 1.2.3

#### *Prevalentie en incidentie*

In 2019 waren er naar schatting 238.700 mensen bij wie de huisarts hartfalen had vastgesteld, waarvan ongeveer 112.600 mannen en 126.100 vrouwen. Dit komt overeen met een jaarlijkse prevalentie van 13,1 per 1.000 mannen en 14,4 per 1.000 vrouwen. In 2019 werden er 37.400 mensen nieuw gediagnosticeerd met hartfalen, waarvan 19.500 vrouwen en 17.900 mannen. Zowel de prevalentie als de



incidentie is in de meeste leeftijdsklassen hoger voor mannen dan voor vrouwen. De absolute aantallen zijn echter hoger voor vrouwen dan voor mannen, omdat er meer oudere vrouwen dan mannen zijn. De prevalentie van hartfalen neemt toe met de leeftijd. Onder de 65 jaar komt hartfalen nog nauwelijks voor.<sup>[3]</sup>

#### 1.2.4

##### *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De richtlijn voor de behandeling van chronisch hartfalen van de European Society of Cardiology (ESC) van augustus 2021 omschrijft als behandeldoelen voor medicamenteuze therapie het verminderen van mortaliteit, het voorkomen van ziekenhuisopname wegens hartfalen, en het verbeteren van de klinische status, het functioneren, en de kwaliteit van leven. Alle patiënten met HFrEF worden geadviseerd op basis van titratie te starten met een angiotensineconverterend-enzymremmer (ACE-remmer) of sacubitril/valsartan, een bètablokker, en een aldosteronantagonist, aangevuld met een diureticum bij tekenen van vochtretentie. Een alternatief voor ACE-remmers zijn angiotensinereceptorblokkers (ARBs). Bij patiënten met persisterende klachten na instelling op een ACE-remmer, bètablokker, en aldosteronantagonist kan sacubitril/valsartan ook in de tweede lijn ingezet worden.<sup>[4]</sup>

De natrium-glucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) dapagliflozine en empagliflozine worden aangeraden als toevoeging aan de behandeling met een ACE-remmer of sacubitril/valsartan, een bètablokker, en een aldosteronantagonist wegens verminderd risico op cardiovasculaire sterfte en verslechtering van hartfalen in patiënten met HFrEF.<sup>[4]</sup>

Andere middelen die ingezet kunnen worden bij bepaalde groepen patiënten zijn ivabradine, vericiguat, hydralazine/isosorbidedinitraat, en digoxine. Ivabradine kan worden gebruikt bij patiënten die ondanks instelling op een ACE-remmer/ARB of sacubitril/valsartan, bètablokker, en aldosteronantagonist nog persisterende klachten houden en een hartfrequentie van  $\geq 70$  slagen per minuut hebben. De combinatie van hydralazine en isosorbidedinitraat kan gebruikt worden bij patiënten van negroïde afkomst met een LVEF  $\leq 35\%$  of een LVEF  $\leq 45\%$  gecombineerd met een verwijd linker ventrikel in NYHA-klasse III-IV die symptomatisch blijven ondanks standaardbehandeling. Digoxine kan overwogen worden bij patiënten met symptomatisch HFrEF en atriumfibrilleren met ventriculaire tachycardie ondanks standaardbehandeling. Volgens de Europese richtlijn kan vericiguat overwogen worden bij patiënten in NYHA-klasse II-IV die ondanks behandeling met een ACE-remmer/ARB of sacubitril/valsartan, bètablokker, en aldosteronantagonist nog klachten hebben om het risico op cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname door hartfalen te verminderen.<sup>[4]</sup>

Concluderend bestaat de standaardbehandeling van symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie uit een ACE-remmer, ARB, of sacubitril/valsartan, een bètablokker, een aldosteronantagonist, eventueel een SGLT2-remmer, en zo nodig een diureticum. In sommige gevallen kan digoxine, ivabradine, vericiguat, of hydralazine/isosorbidedinitraat worden toegevoegd. In de SmPC van Verquvo® staat dat vericiguat wordt toegediend in combinatie met andere behandelingen voor hartfalen<sup>[1]</sup>. In dit rapport zal vericiguat, toegevoegd aan de standaardbehandeling, dus worden vergeleken met placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling, waarbij de standaardbehandeling kan bestaan uit verschillende combinaties van geneesmiddelen voor hartfalen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van vericiguat (Verquvo®) toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was vergeleken met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling?

#### 2.1.1 PICO

**Tabel 2. PICO**

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was
Interventie	Vericiguat, toegevoegd aan de standaardbehandeling
Controle-interventie	Placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mortaliteit (met cardiovasculaire oorzaak of ongeacht oorzaak (all-cause mortality))</li><li>• Verslechtering van hartfalen; hospitalisatie of urgent consult voor hartfalen</li><li>• Kwaliteit van leven</li><li>• Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten</li><li>• Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	De European Medicines Agency (EMA) geeft aan dat lange termijn follow-up in een gecontroleerde setting noodzakelijk is om de effectiviteit van een geneesmiddel bij chronisch hartfalen te bevestigen. Een minimale follow-up van 6 maanden wordt nodig geacht. <sup>[5]</sup>
Studiedesign	Gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische trial (RCT).

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Mortaliteit

Volgens de European Medicines Agency (EMA) is een van de belangrijkste therapeutische doelen van de behandeling van hartfalen het reduceren van de mortaliteit. Dit wordt daarom vaak beschouwd als primaire uitkomstmaat of als onderdeel van een samengestelde primaire uitkomstmaat. Zowel de cardiovasculaire sterfte als de sterfte ongeacht oorzaak moet worden meegenomen als cruciale uitkomstmaat.<sup>[5]</sup>

##### Verslechtering van hartfalen

Ook verslechtering van hartfalen wordt door de EMA benoemd als belangrijk therapeutisch doel van de behandeling van hartfalen. Verslechtering van hartfalen wordt gedefinieerd als een ziekenhuisopname of urgent consult voor hartfalen en wordt in deze beoordeling beschouwd als cruciale uitkomstmaat.<sup>[5]</sup>



### Kwaliteit van leven

Een andere cruciale uitkomstmaat is de kwaliteit van leven, aangezien patiënten met hartfalen vaak een verminderde kwaliteit van leven hebben door een hoge symptoombelasting. Volgens de EMA kunnen patiëntgerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) gebruikt worden voor de beoordeling van het effect van een geneesmiddel bij patiënten met hartfalen. Er moet gebruik worden gemaakt van vragenlijsten die gevalideerd zijn voor de aandoening. Bij hartfalen wordt de gevalideerde Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) doorgaans gebruikt.<sup>[5]</sup>

Klinische relevantiegrens: een verandering van 5 punten op de KCCQ wordt als klinisch relevant beschouwd bij een individuele patiënt. Er is geen klinische relevantiegrens vastgesteld voor de KCCQ op groepsniveau.<sup>[6, 7]</sup>

### Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

Het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling wordt als een cruciale uitkomstmaat beschouwd. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling met vericiguat en bij de vergelijkende behandeling.

### Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland gewoonlijk de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25. In overleg met de beroepsgroep is een klinische relevantiegrens voorgesteld van 2% absolute risicoreductie (ARR), overeenkomend met een number needed to treat (NNT) van 50-100 over een periode van 5-10 jaar. Deze relevantiegrens wordt in dit dossier aangehouden.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in september 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over vericiguat toegevoegd aan de standaardbehandeling vergeleken met enkel de standaardbehandeling bij volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## **2.3 Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek
2. Engelstalige artikelen

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

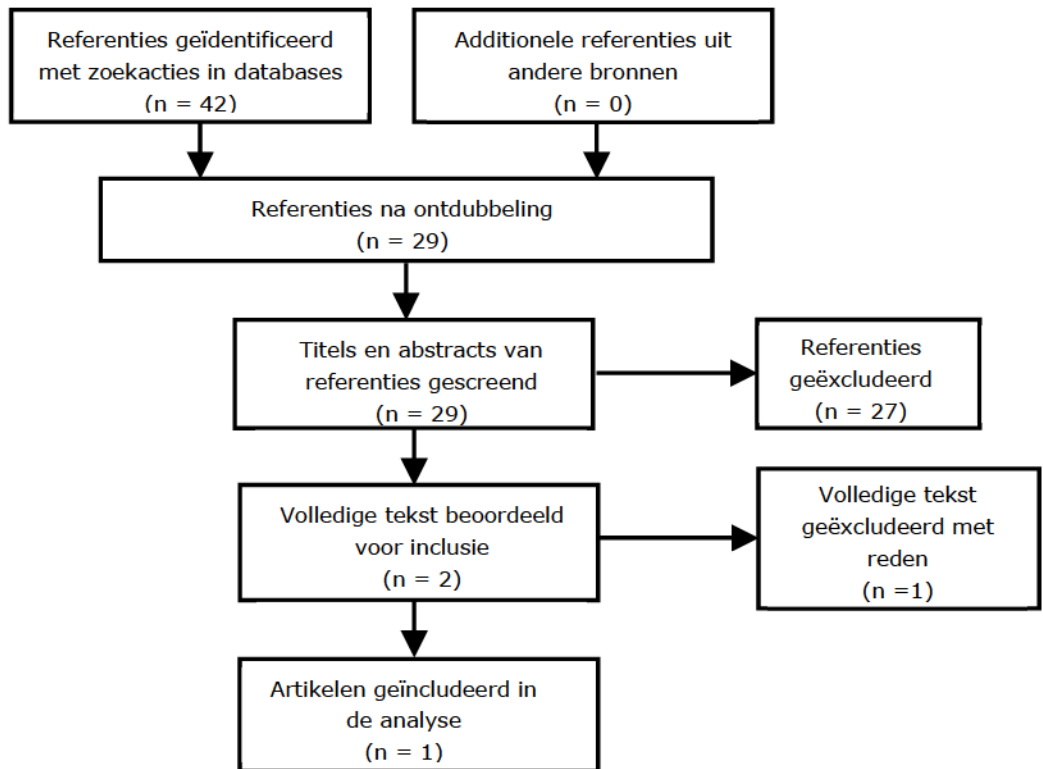
1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

### 3 Resultaten

#### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 28+14 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studie zijn weergegeven in Bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4.

#### 3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

##### VICTORIA-studie<sup>[8]</sup>

De VICTORIA-studie van Armstrong et al. (2020) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase III-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van vericiguat, toegevoegd aan standaardbehandeling, is onderzocht bij volwassen patiënten met symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse II-IV) en een verminderde LVEF van <45%. Een ander inclusiecriteria was verslechtering van hartfalen. Patiënten werden in drie cohorten onderverdeeld: patiënten met een ziekenhuisopname in de 3 maanden voor randomisatie, patiënten met een ziekenhuisopname 3-6 maanden voor randomisatie, en patiënten die niet opgenomen waren in het ziekenhuis, maar wel intraveneuze diuretische therapie kregen in de 3 maanden voor randomisatie. Intraveneuze diuretische therapie is de hoeksteen van de behandeling van acuut hartfalen<sup>[4]</sup>. Er kan dus vanuit worden gegaan dat elk van deze drie patiëntengroepen behandeld is met intraveneuze diuretica.

Patiënten kregen na randomisatie eenmaal per dag 2,5 mg vericiguat of placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling. De dosering werd opgetitreerd tot 10 mg eenmaal daags. In week 2, week 4, en elke 4 maanden daarna tot het einde van de studie vonden evaluatiemomenten plaats. Patiënten werden gestratificeerd op geografische regio en, binnen Noord-Amerika, op etniciteit.

Het primaire eindpunt van de VICTORIA-studie was een samenstelling van cardiovasculaire sterfte en eerste ziekenhuisopname door hartfalen. Secundaire eindpunten waren cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname door hartfalen, sterfte ongeacht oorzaak, en een samenstelling van sterfte ongeacht oorzaak en eerste ziekenhuisopname door hartfalen. Veiligheidseindpunten van klinisch belang waren symptomatische hypotensie en syncope.

In totaal werden 5050 patiënten geïncludeerd in de studie, waarvan er 2526 behandeling met vericiguat en 2524 behandeling met placebo toegewezen kregen. De baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de twee armen. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de VICTORIA-studie.

### 3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het GRADE evidence profiel (Bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

#### Cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen

De primaire uitkomstmaat van de VICTORIA-studie was een samenstelling van cardiovasculaire sterfte en eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. Na een mediane follow-upduur van 10,8 maanden waren 897 patiënten (35,5%) in de vericiguat-arm en 972 patiënten (38,5%) in de placebo-arm overleden aan een cardiovasculaire oorzaak of opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen (hazard ratio [HR] 0,90; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,82-0,98;  $p=0,02$ ). Dit geeft een ARR van 4,2 events per 100 patiëntjaren in het voordeel van vericiguat, met een NNT van ongeveer 24 over 1 jaar.

Gradeconclusie: Vericiguat heeft (bewijs van hoge kwaliteit) een statistisch significant effect op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen. Het effect op de ARR is klinisch relevant.

#### Sterfte ongeacht oorzaak

Na een mediane follow-upduur van 10,8 maanden waren 512 patiënten (20,3%) in de vericiguat-arm en 534 patiënten (21,2%) in de placebo-arm overleden, ongeacht oorzaak (HR 0,95; 95% BI 0,84-1,07;  $p=0,38$ ). Dit geeft een ARR van 0,9 events per 100 patiëntjaren in het voordeel van vericiguat, overeenkomend met een NNT van ongeveer 111 over 1 jaar.



Gradeconclusie: Vericiguat heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen statistische significant effect op de sterfte ongeacht oorzaak.

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven was een exploratieve uitkomstmaat in de VICTORIA-studie. Deze data zijn niet gepubliceerd.

Gradeconclusie: Niet van toepassing.

### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

Behandeling met vericiguat geeft een klinisch relevante ARR van 4,2% op de primaire uitkomstmaat van de VICTORIA-studie, een samenstelling van de eindpunten cardiovasculaire sterfte en eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. Op de andere uitkomstmaten heeft vericiguat geen statistisch significant effect. Volgens de richtlijn voor klinisch onderzoek naar medicatie bij chronisch hartfalen van de EMA is de keuze voor dit samengestelde eindpunt gerechtvaardigd<sup>[5]</sup>. Het effect gezien in de samengestelde primaire uitkomstmaat wordt echter vooral gedreven door een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (HR 0,90, 95% BI 0,81-1,00; ARR 3,2%; NNT 32), niet door vermindering van cardiovasculaire sterfte (HR 0,93; 95% BI 0,81-1,06; ARR 1,0%; NNT 98). Ook wordt de sterfte ongeacht oorzaak niet beïnvloed door vericiguat (HR 0,95; 95% BI 0,84-1,07; ARR 0,9%; NNT 111). Op de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en kwaliteit van leven heeft behandeling met vericiguat dus geen statistisch (en klinisch relevant) effect. Daarnaast is de klinische relevantiegrens van 2% op de ARR mager onderbouwd; deze grens is overgenomen uit de richtlijn cardiovasculair risicomangement van het Nederlands Huisartsen Genootschap en is niet onderbouwd voor gebruik bij hartfalen. Een klinisch relevant verschil op ziekenhuisopnames alleen is dus niet voldoende om een meerwaarde van vericiguat te concluderen.

Kwaliteit van leven was een exploratieve uitkomstmaat in de VICTORIA-studie. Data over de kwaliteit van leven zijn niet gepubliceerd, maar aangedragen door de registratiehouder. In week 48 was de gemiddelde verandering van KCCQ-score ten opzichte van baseline 9,9 (SD 21,7) in de vericiguat-arm en 9,6 (SD 22,1) in de placebo-arm. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de beide armen.

In de VICTORIA-studie wordt vericiguat of placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling. Van alle patiënten in de studie gebruikte 73,5% een ACE-remmer of ARB, 93,1% een bètablokker, 70,4% een aldosteronantagonist, en 14,5% sacubitril/valsartan als achtergrondtherapie. Hoewel de combinatie van een aldosteronantagonist, bètablokker, en ACE-remmer, ARB, of sacubitril/valsartan in Nederland de standaardbehandeling is voor hartfalen kreeg maar 59,8% van de patiënten in de studie deze tripeltherapie. Een analyse van het Nederlandse hartfalenregister CHECK-HF in de periode 2013 tot 2016 laat zien dat gemiddeld 35,6% (16,1-68,4) van de patiënten met HFREF tripeltherapie kreeg voorgeschreven<sup>[9]</sup>. In een subanalyse van symptomatische patiënten (NYHA-klasse II-IV) verschilde de voorgeschreven medicatie bijna niet van de totale groep patiënten met HFREF<sup>[9]</sup>. Uit een enquête onder 55 cardiologen kwam naar voren dat 61,8% (5-100) van hun patiënten met HFREF tripeltherapie kreeg<sup>[10]</sup>. Het percentage patiënten dat in de VICTORIA-studie tripeltherapie kreeg komt hiermee overeen. In de studie ontving echter geen van de patiënten een SGLT2-remmer, terwijl in het huidige behandellandschap behandeling met vericiguat in de regel pas na een SGLT2-remmer komt. Mogelijk hebben patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met vericiguat al genoeg baat bij een SGLT2-remmer. Daarnaast,

doordat SGLT2-remmers in de praktijk al eerder in het behandelingschema voorkomen, is het additieve effect van vericiguat moeilijk evalueerbaar.

Wanneer de geïncludeerde patiënten in de VICTORIA-studie worden vergeleken met patiënten in andere moderne hartfalenstudies zoals PARADIGM-HF en DAPA-HF valt het op dat de patiënten in VICTORIA ouder en zieker zijn<sup>[11, 12]</sup>. De VICTORIA-studie heeft meer patiënten met NYHA III-IV geïncludeerd, en deze patiënten hebben hogere N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) waarden. Daarnaast was de event rate in de controlegroep van de VICTORIA-studie 2 tot 2,5 keer zo hoog als die in PARADIGM-HF en DAPA-HF. In een pregespecificeerde subgroepanalyse van VICTORIA was het effect van de primaire samengestelde uitkomstmaat in de eerste drie NT-proBNP-subgroepen ( $\leq 1556.0$  pg/ml;  $>1556.0$  tot  $\leq 2816.0$  pg/ml; en  $>2816.0$  tot  $\leq 5314.0$  pg/ml) statistisch significant. In de subgroep met de hoogste NT-proBNP-waarden ( $>5314.0$  pg/ml) leek vericiguat het juist minder goed te doen dan placebo (HR 1,16; 95% BI 0,99-1,35). Een studie van Ezekowitz et al. onderzocht de relatie tussen NT-proBNP-waarden bij randomisatie en het effect van vericiguat ten opzichte van placebo in de VICTORIA-studie<sup>[13]</sup>. In deze analyse was het effect van vericiguat ten opzichte van placebo op het primaire samengesteld eindpunt het grootst bij patiënten met NT-proBNP-waarden  $<8000$  pg/ml. Dit effect werd nog groter bij waarden  $<4000$  pg/ml. Mogelijk zijn patiënten met NT-proBNP-waarden  $>8000$  pg/ml simpelweg te ziek om een voordeel te kunnen hebben van de behandeling met vericiguat. De resultaten van de VICTORIA-studie zouden gedeeltelijk verklaard kunnen worden door de ziekere patiëntenpopulatie in de studie. Ook is de studie gepowerd op cardiovasculaire sterfte, niet op eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. Aangezien patiënten vaker worden opgenomen in het ziekenhuis dan dat ze sterven is er mogelijk sprake geweest van een te korte follow-upduur om een significant effect op de mortaliteit te zien. Het effect van vericiguat verschilt niet tussen de drie cohorten gebaseerd op index-event.

### 3.4 Ongunstige effecten

De meest frequent voorkomende ongunstige effecten van vericiguat zijn vermeld in **Tabel 3**.

**Tabel 3:** Ongunstige effecten van vericiguat bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was<sup>[1]</sup>

	Systeem/orgaanklasse	vericiguat
Zeer vaak voorkomend ( $\geq 1/10$ )	Bloedvataandoeningen	Hypotensie
Vaak voorkomend ( $\geq 1/100$ )	Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie
	Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, dyspepsie, braken, gastro-oesofageale refluxziekte

#### Incidentie ernstige ongunstige effecten

Na een mediane follow-upduur van 10,8 maanden ervoeren 826 (32,8%) patiënten in de vericiguat-arm ernstige ongunstige effecten, tegenover 876 (34,8%) in de placebo-arm. Dit resulteert in een RR van 0,94 (95% BI 0,87-1,02). Er is niet

beoordeeld of deze ongunstige effecten gerelateerd waren aan de interventie. De meest gerapporteerde ernstige ongunstige effecten waren pneumonie, cardiaal falen, en nierfalen.

**Gradeconclusie:** Vericiguat heeft (bewijs van hoge kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie van ernstige ongunstige effecten.

#### Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

Na een mediane follow-upduur van 10,8 maanden waren in de vericiguat-arm 167 (6,6%) van de patiënten gestopt met de behandeling wegens een ongunstig effect. In de placebo-arm waren dit 158 patiënten (6,3%). Dit geeft een RR van 1,06 (95% BI 0,86-1,30).<sup>[16]</sup>

**Gradeconclusie:** Vericiguat heeft waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten. De middelmatige kwaliteit van bewijs is toe te schrijven aan onnauwkeurigheid [één van de twee default klinische relevantiegrenzen wordt overschreden (0,75)].

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

Van de ongunstige effecten die gerapporteerd zijn in de VICTORIA-studie is niet beoordeeld of deze interventie-gerelateerd waren..

In de VICTORIA-studie zijn er veiligheidsanalyses uitgevoerd naar bijwerkingen van speciale interesse, namelijk symptomatische hypotensie en syncope. Beide bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die behandeld werden met vericiguat. Symptomatische hypotensie kwam voor bij 9,1% van de patiënten in de vericiguat-arm en 7,9% van de patiënten in de placebo-arm ( $p=0,12$ ). Syncope kwam voor bij 4,0% van de patiënten in de vericiguat-arm en 3,5% van de patiënten in de placebo-arm ( $p=0,30$ ). In beide groepen daalde de systolische bloeddruk licht gedurende de eerste 16 weken en keerde daarna terug naar baseline. Deze daling was meer duidelijk zichtbaar in de vericiguatgroep dan in de placebogroep. In de vericiguat-arm (7,6%) ontwikkelden meer patiënten bloedarmoede dan in de placebo-arm (5,7%). Van deze casus werd 1,6% (vericiguat) en 0,9% (placebo) beschouwd als een ernstig ongunstig effect. De baseline gemiddelde ( $\pm$ SD) hemoglobinewaarde was  $13,3\pm 1,9$  g per deciliter in de vericiguat-arm en  $13,4\pm 1,9$  g per deciliter in de placebo-arm. De verandering in hemoglobinewaarde ten opzichte van baseline in week 16 was respectievelijk  $-0,38\pm 1,27$  en  $-0,14\pm 1,30$  g per deciliter.

#### 3.5

##### **Ervaring**

De ervaring met Vericiguat is weergegeven in **Tabel 4**.

**Tabel 4:** Ervaring met vericiguat vergeleken met placebo

	vericiguat
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x
<i>voldoende: <math>\geq 3</math> jaar op de markt, en <math>&gt; 100.000</math> voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: <math>&gt; 10</math> jaar op de markt</i>	

Vericiguat is een nieuw middel, de ervaring hiermee is nog beperkt.



### 3.6 Toepasbaarheid

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de toepasbaarheid van vericiguat. Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC<sup>1</sup>.

#### *Specifieke groepen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een eGFR $\geq$ 15 ml/min (zonder dialyse) of bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Behandeling met vericiguat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een eGFR $<$ 15 ml/min bij de start van een behandeling, patiënten die dialyse ondergaan, of patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Vericiguat mag uit voorzorg niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Het risico voor kinderen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Daarom moet overwogen worden of de borstvoeding of behandeling met vericiguat gestaakt dan wel ingesteld moet worden.

#### *Interacties*

Vericiguat kent zowel farmacodynamische als farmacokinetische interacties. Vericiguat is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig andere sGC-stimulators gebruiken. Gelijktijdig gebruik van vericiguat en PDE5-remmers, zoals sildenafil, is niet onderzocht bij patiënten met hartfalen en wordt daarom niet aanbevolen vanwege de kans op een verhoogd risico op symptomatische hypotensie.

Vericiguat wordt gemetaboliseerd door UGT1A9 en UGT1A1. Remmers van deze UGT's kunnen de blootstelling aan vericiguat vergroten. Er werd geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan vericiguat waargenomen wanneer vericiguat gelijktijdig werd toegediend met mefenaminezuur (zwakke tot matige UGT1A9-remmer). Er werd geen sterke remming van UGT1A9 of gecombineerde UGT1A9/1A1 onderzocht in klinische geneesmiddelinteractiestudies vanwege het gebrek aan beschikbare remmers, waardoor de klinische consequenties van een gelijktijdige toediening met deze geneesmiddelen momenteel onbekend is. Verder kent vericiguat geen klinisch relevante geneesmiddelinteracties.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten waarbij een door vericiguat geïnduceerde bloeddrukdaling mogelijk risicovol is, zoals patiënten met hypovolemie, ernstige uitstroomobstructie van het linkerventrikel, hypotensie in rust, autonome disfunctie, een voorgeschiedenis van hypotensie of gelijktijdige behandeling met antihypertensiva of organische nitraten. Als patiënten last krijgen van verdraagbaarheidsproblemen wordt een tijdelijke dosisverlaging of stopzetting van vericiguat aanbevolen.

### 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Vericiguat is weergegeven in **Tabel 5**.

**Tabel 5:** Gebruiksgemak van vericiguat vergeleken met placebo

	<i>vericiguat</i>
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van vericiguat toegevoegd aan de standaardbehandeling versus placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was, is onderzocht in één RCT. De resultaten laten zien dat vericiguat een statistisch significant en klinisch relevant effect (HR 0,90; 95% BI 0,82-0,98;  $p=0,02$ ; ARR 4,2%; NNT 24) heeft op de verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte of eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. Het effect gezien in deze samengestelde uitkomstmaat wordt echter vooral gedreven door een vermindering van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (HR 0,90, 95% BI 0,81-1,00; ARR 3,2%; NNT 32), niet door vermindering van cardiovasculaire sterfte (HR 0,93; 95% BI 0,81-1,06, ARR 1,0%, NNT 98). Vericiguat heeft daarnaast geen statistisch significant effect op het verlagen van de kans op sterfte ongeacht oorzaak (HR 0,95; 95% BI 0,84-1,07, ARR 0,9%; NNT 111) en op het verbeteren van de kwaliteit van leven. Ten slotte is het gezien de gewenste plaatsing van vericiguat na tripeltherapie en een SGLT2-remmer de vraag in hoeverre de patiëntenpopulatie in de VICTORIA-studie al zou kunnen profiteren van een SGLT2-remmer, voordat behandeling met vericiguat overwogen wordt.

Toevoeging van vericiguat aan de standaardbehandeling heeft geen statistisch significant effect op de incidentie van ernstige ongunstige effecten of het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

### 4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was vericiguat geen meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling. Vericiguat voldoet bij deze indicatie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

#### Vericiguat

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen.

#### Hartfalen, chronisch

Start bij hartfalen met een verminderde ('reduced') ejectiefractie (HF<sub>r</sub>EF) zo snel mogelijk met een ACE-remmer of sacubitril/valsartan, een bètablokker, een aldosteronantagonist en een SGLT2-remmer (dapagliflozine, empagliflozine). Overweeg bij vochtretentie een lisdiureticum. De toepassing van geneesmiddelen bij hartfalen met een licht verminderde ('mildly reduced') ejectiefractie (HF<sub>mr</sub>EF) is niet onderzocht; overweeg een ACE-remmer of sacubitril/valsartan, bètablokker en aldosteronantagonist. De behandeling van hartfalen met behouden ejectiefractie (HF<sub>pe</sub>EF) is symptomatisch; geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum en behandel eventuele cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire comorbiditeit.

### 5.2 Nieuw advies

#### Vericiguat

Vericiguat heeft geen meerwaarde ten opzichte van de standaard medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen. Vericiguat kan volgens de ESC echter wel worden overwogen bij hartfalen NYHA klasse II-IV met verergering van de klachten ondanks behandeling met een ACE-remmer (of sacubitril/valsartan), een bètablokker en een MRNA.

#### Hartfalen, chronisch

Start bij hartfalen met een verminderde ('reduced') ejectiefractie (HF<sub>r</sub>EF) zo snel mogelijk met een ACE-remmer of sacubitril/valsartan, een bètablokker, een aldosteronantagonist en een SGLT2-remmer (dapagliflozine, empagliflozine). Overweeg bij vochtretentie een lisdiureticum. De toepassing van geneesmiddelen bij hartfalen met een licht verminderde ('mildly reduced') ejectiefractie (HF<sub>mr</sub>EF) is niet onderzocht; overweeg een ACE-remmer of sacubitril/valsartan, bètablokker en aldosteronantagonist. De behandeling van hartfalen met behouden ejectiefractie (HF<sub>pe</sub>EF) is symptomatisch; geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum en behandel eventuele cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire comorbiditeit.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is uitgevoerd in PubMed in september 2021 met de volgende zoektermen:

((vericiguat[Title]) OR (verquvo[Title])) AND (heart failure[Title]) AND (reduced ejection fraction[Title/Abstract])

Ook is er een literatuursearch uitgevoerd in Cochrane in september 2021 met de volgende zoektermen:

("heart-failure"):ti AND (vericiguat):ti AND (reduced ejection fraction):ti,ab,kw

Ook is het filter 'Embase' toegepast.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Armstrong, 2020 <sup>[8]</sup>	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase-III-studie  Mediane follow-upduur: 10,8 maanden	N=5050  Vericiguat=2526 Placebo=2524	Patiënten ≥18 jaar met chronisch HF (NYHA-klasse II-IV) en een gereduceerde LVEF van <45% die gestabiliseerd zijn na een recente periode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was	Vericiguat 10 mg 1dd versus placebo, beide toegevoegd aan de standaardbehandeling	Primair (samengesteld): CV sterfte of eerste ziekenhuisopname voor HF Secundair: - CV sterfte - Eerste en volgende ziekenhuisopnames voor HF - CV sterfte of eerste ziekenhuisopname voor HF (samengesteld) - Sterfte ongeacht oorzaak	De primaire uitkomstmaat was een combinatie tussen cardiovasculaire sterfte en eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. De studie is alleen gepowerd voor cardiovasculaire sterfte, niet voor eerste ziekenhuisopname, terwijl die laatste component vaker voorkomt.

CV, cardiovasculair; HF, hartfalen; LVEF, linkerventrieklejectionfractie; NYHA, New York Heart Association



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
n.v.t.	n.v.t.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejection fractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefraction die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA	2021	Samenvatting van de productkenmerken vericiguat <sup>[1]</sup>
EMA	2021	European Public Assessment Report (EPAR) vericiguat <sup>[16]</sup>
ESC	2021	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure <sup>[4]</sup>
NHG	2021	Standaard M51: Hartfalen (versie 4.0) <sup>[2]</sup>

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejection fractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele*	VICTORIA-studie <sup>[8]</sup>	
	Vericiguat (N=2526)	Placebo (N=2524)
Leeftijd (jaar) – gemiddeld (SD)	67,5 (12,2)	67,2 (12,2)
Geslacht (man) – aantal (%)	1921 (76,0)	1921 (76,1)
Etniciteit – aantal (%)†		
Wit	1621 (64,2)	1618 (64,1)
Zwart	123 (4,9)	126 (5,0)
Aziatisch	571 (22,6)	561 (22,2)
Overig	211 (8,4)	219 (8,7)
Geografische regio – aantal (%)		
Oost-Europa	848 (33,6)	846 (33,5)
West-Europa	443 (17,5)	446 (17,7)
Aziatisch-Pacifische regio	592 (23,4)	591 (23,4)
Latijns Amerika	362 (14,3)	362 (14,3)
Noord-Amerika	281 (11,1)	279 (11,1)
Index event – aantal (%)		
Ziekenhuisopname voor HF in de 3 maanden voor randomisatie	1673 (66,2)	1705 (67,6)
Ziekenhuisopname voor HF in de 3-6 maanden voor randomisatie	454 (18,0)	417 (16,5)
Intraveneus diureticum voor HF (zonder ziekenhuisopname) in de 3 maanden voor randomisatie	399 (15,8)	402 (15,9)
BMI – gemiddeld (SD)	27,7 (5,8)	27,9 (6,1)
Ejectiefractie (%) – gemiddeld (SD)	29,0 (8,3)	28,8 (8,3)
Ejectiefractie <40% – aantal (%)	2158 (85,8)	2158 (85,6)
NYHA-klasse – aantal/totaal (%)		
I	0	2/2523 (0,1)
II	1478/2523 (58,6)	1497/2523 (59,3)
III	1010/2523 (40,0)	993/2523 (39,4)
IV	35/2523 (1,4)	31/2523 (1,2)
Tijd van diagnose HF met verminderde ejectiefractie tot randomisatie (jaar) – gemiddeld (SD)	4,7 (5,5)	4,8 (5,4)
Systolische bloeddruk (mmHg) – gemiddeld (SD)	121,2 (15,7)	121,5 (15,8)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

Hartfrequentie (slagen/minuut) – gemiddeld (SD)	72,9 (12,9)	73,3 (13,2)
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) – gemiddeld (SD)	61,3 (27,0)	61,7 (27,3)
NT-proBNP (pg/mL) – mediaan (IQR)	2803,5 (1572,0; 5380,0)	2821,0 (1548,0; 5206,0)
Standaardbehandeling HF – aantal/totaal (%)		
ACE-remmer of ARB	1847/2521 (73,3)	1853/2519 (73,6)
Bètablokker	2349/2521 (93,2)	2342/2519 (93,0)
Aldosteronantagonist	1747/2521 (69,3)	1798/2519 (71,4)
Sacubitril/Valsartan	360/2521 (14,3)	371/2519 (14,7)
Tripeltherapie (bètablokker, aldosteronantagonist, en ACE-remmer/ARB/sacubitril-valsartan)	1480/2521 (58,7)	1529/2519 (60,7)

\*Data ontbraken voor de volgende variabelen: BMI (voor 17 patiënten in de vericiguat-groep en 20 patiënten in de placebogroep), ejectiefractie (voor 10 patiënten in de vericiguat-groep en 4 patiënten in de placebogroep), en tijd van diagnose tot randomisatie (voor 1 patiënt in de vericiguat-groep en 3 patiënten in de placebogroep). Wegens afronding zijn percentages opgeteld niet altijd 100. ACE, angiotensineconverterend enzym; ARB, angiotensinereceptorblokker; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, hartfalen; IQR, interquartile range; NT-proBNP, N-terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SD, standaarddeviatie  
†Etniciteit was door de patiënt zelf gerapporteerd.

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)						
	Allocation concealment (selection bias)						
	Blinding of participants and personnel (performance bias)						
	Blinding of outcome assessment (detection bias)						
	Incomplete outcome data (attrition bias)						
	Selective reporting (reporting bias)						
Armstrong 2020	+	+	+	+	+	+	-

Other bias: De primaire uitkomstmaat was een combinatie tussen cardiovasculaire sterfte en eerste ziekenhuisopname voor hartfalen. De studie is alleen gepowerd voor cardiovasculaire sterfte, niet voor eerste ziekenhuisopname, terwijl die laatste component vaker voorkomt.



DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejection fractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericigat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfracctie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Vericigat toegevoegd aan de standaardbehandeling	Placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

### Cardiovasculaire sterfte of eerste ziekenhuisopname voor hartfalen (follow up: mediaan 10,8 maanden)

1	gerandomiseerde trials	Niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	897/2526 (35.5%)	972/2524 (38.5%)	HR 0.90 (0.82 tot 0.98)	31 minder per 1.000 (van 56 minder tot 6 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	------------------	------------------	----------------------------	---	--------------	----------

### Sterfte ongeacht oorzaak (follow up: mediaan 10,8 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	512/2526 (20.3%)	534/2524 (21.2%)	HR 0.95 (0.84 tot 1.07)	9 minder per 1.000 (van 31 minder tot 13 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	------------------	------------------	----------------------------	---	--------------	----------

### Kwaliteit van leven; incidentie verbetering/verslechtering met ≥5 punten (bij 48 weken t.o.v. baseline; vastgesteld met: KCCQ)

-	-	-	-	-	-	-	Niet gerapporteerd		-	-	-	CRUCIAAL
---	---	---	---	---	---	---	--------------------	--	---	---	---	----------

### Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow up: mediaan 10,8 maanden)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericigat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfracctie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuz | februari 2022

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Vericigat toegevoegd aan de standaardbehandeling	Placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	826/2519 (32.8%)	876/2515 (34.8%)	RR 0.94 (0.87 tot 1.02)	21 minder per 1.000 (van 45 minder tot 7 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL

incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	167/2519 (6,6%)	158/2515 (6,3%)	RR 1.06 (0.86 tot 1.30)	4 meer per 1.000 (van 9 minder tot 19 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	----------------------------	--	------------------	----------

BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio; RR: relatief risico

a. Eén klinische relevantiegrens wordt overschreden; er is afgewaardeerd met één niveau. Bij de HR en het RR worden de default klinische relevantiegrenzen van 0,75 en 1,25 gehanteerd door het Zorginstituut.

## Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics vericiguat. 2021.
2. De Boer R, Dieleman-Bij de Vaate A, Isfordink L, et al. NHG-standaard hartfalen (M51) versie 4.0. 2021.
3. Nielen M, Poos M, Engelfriet P, et al. Volksgezondheidszorg.info: Hartfalen; cijfers & context. 2020.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021.
5. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 2017.
6. Butler J, Khan MS, Mori C, et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 999-1005.
7. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, et al. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2379-90.
8. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883-93.
9. Linssen GCM, Veenis JF, Brunner-La Rocca HP, et al. Differences in guideline-recommended heart failure medication between Dutch heart failure clinics: an analysis of the CHECK-HF registry. *Neth Heart J* 2020; 28: 334-44.
10. Pallas. The epidemiology of worsening HF<sub>r</sub>EF in the Netherlands - Survey and review of literature 2020.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 1995-2008.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 817-25.
13. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 931-9.
14. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1095-104.
15. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (2016). PASKWIL-criteria. Retrieved October 12th, 2021, from <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
16. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) vericiguat. 2021.