



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2023019379

Datum 12 mei 2023
Betreft GVS advies vericiguat (Verquvo®)

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

K.G. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023019379

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 31 oktober 2022 (kenmerk CIBG-22-04609) verzocht u Zorginstituut Nederland om een herbeoordeling van vericiguat (Verquvo®) voor de indicatie behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie (HFrEF), die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor intraveneuze behandeling vereist was. Het Zorginstituut heeft na advisering door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) deze herbeoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de bijgevoegde rapporten.

Achtergrond

Bij de initiële beoordeling stelde het Zorginstituut vast dat vericiguat bij deze indicatie niet voldeed aan de stand van wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut adviseerde om die reden om vericiguat niet op te nemen in het GVS; zie adviesbrief d.d. 24 februari 2022 (ref. 2022001532).

Huidige aanvraag

De registratiehouder vraagt nu op grond van nieuw beschikbaar gekomen gegevens voor dezelfde indicatie om een herbeoordeling van vericiguat voor de subgroep van patiënten met een NT-proBNP-waarde van ≤ 5314 pg/ml.

Therapeutische waarde

De effectiviteit van vericiguat toegevoegd aan de standaardbehandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor intraveneuze behandeling vereist was, is onderzocht in een dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde fase 3 studie; de VICTORIA studie. Op grond van de studieresultaten kan worden geconcludeerd dat vericiguat bij deze populatie vergeleken met placebo een statistisch en klinisch relevant effect heeft op zowel de primaire, samengestelde uitkomstmaat 'verlaging van de kans op respectievelijk cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen' als de afzonderlijke uitkomstmaten 'ziekenhuisopname voor hartfalen', 'cardiovasculaire sterfte' en 'sterfte ongeacht oorzaak'.

Vericiguat heeft vergeleken met placebo geen statistisch en klinisch relevant

effect op de kwaliteit van leven.

Zorginstituut Nederland

In de VICTORIA studie bestond de standaardbehandeling uit een *triple* combinatietherapie van een ACE-remmer of angiotensine-II receptor blokker (ARB) of sacubitril/valsartan, een bètablokker en een aldosteronantagonist. Volgens de vigerende Europese & Nederlandse behandelingsrichtlijnen dient daar nu standaard een SGLT2-remmer aan toegevoegd te worden: *quadruple* combinatietherapie. In Nederland zal vericigat volgens de beroepsgroep pas worden ingezet bij patiënten met HFrEF, die zijn hersteld van een recente decompensatie episode en waarbij *quadruple* combinatietherapie niet voldoende was om de patiënt cardiaal te stabiliseren. Omdat in de VICTORIA studie slechts 135 van de 5050 patiënten (66 in de vericigatgroep en 69 in de placebogroep) ook een SGLT2-remmer gebruikten, is met deze data de klinische relevantie van een (mogelijk) additief therapeutisch effect van vericigat niet wetenschappelijk betrouwbaar vast te stellen. Specifieke navraag van het Zorginstituut bij de beroepsgroep wees daarnaast uit, 'dat het effect van vericigat toegevoegd aan de behandeling met SGLT2-remmers bij HFrEF niet is onderzocht.'

Datum

12 mei 2023

Onze referentie

2023019379

Het Zorginstituut is op bovenstaande gronden tot de eindconclusie gekomen dat vericigat voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die met de eerdergenoemde *triple* combinatietherapie gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor intraveneuze behandeling vereist was én die geen SGLT2-remmer (kunnen) gebruiken. Toevoeging van vericigat aan deze triple combinatietherapie heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van deze triple combinatietherapie alleen. Er is geen (adequaat) wetenschappelijk bewijs voor een therapeutische meerwaarde van toevoeging van vericigat aan quadruple combinatietherapie.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Rekening houdend met de aannames over patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname van vericigat (Verquvo®) op lijst 1B van het GVS voor de patiëntengroep waarvoor meerwaarde is vastgesteld, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 4,0 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

In het derde jaar zullen naar verwachting 3.656 patiënten met vericigat behandeld worden. Per patiënt kost dit jaarlijks € 1.095. Van substitutie is geen sprake, omdat vericigat naast de bestaande zorg gegeven wordt.

De uitkomsten van deze BIA zijn mogelijk overschat omdat het Zorginstituut geen correctie kon uitvoeren voor patiënten, die niet in aanmerking komen voor vericigat vanwege het gebruik van een SGLT2-remmer. Gegevens hierover ontbreken op dit moment.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u op grond van bovenstaande overwegingen vericigat (Verquvo®) op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Indien vericigat (Verquvo®) wordt opgenomen in het verzekerde pakket adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarde:

'Uitsluitend voor een volwassen verzekerde met symptomatisch (NYHA II-IV)

chronisch hartfalen en een verminderde ejectiefractie (LVEF \leq 40%) (HFrEF) met een NT-proBNP waarde van \leq 5314 pg/ml,

- die niet toereikend wordt behandeld met een combinatietherapie van een ACE-remmer of angiotensine II receptorblokker (ARB) of sacubitril/valsartan, een bètablokker en een aldosteronantagonist **én**
- die geen SGLT2-remmer gebruikt.'

Zorginstituut Nederland

Datum
12 mei 2023

Onze referentie
2023019379

Hoogachtend,



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, 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 geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 15 maart 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022028295
Volgnummer	2022037138
Contactpersoon	mr. drs. K.G. Watson, MD Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N.S. Wartenberg
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 27

3.6 Toepasbaarheid 28

3.7 Gebruiksgemak 28

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41

Bijlage 5: Baseline tabel 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 45

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47

Literatuur 51

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACE-remmer	<i>Angiotensine converting enzyme remmer</i>
ARB	Angiotensine II-receptorblokker
ARR	Absolute risicoreductie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FU	Follow up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HFmrEF	Hartfalen met matige linkerventrieklejectionfracctie
HFpEF	Hartfalen met behouden linkerventrieklejectionfracctie
HFrEF	Hartfalen met verminderde linkerventrieklejectionfracctie
HR	Hazard ratio
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KCCQ-CSS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score</i>
KCCQ-OSS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score</i>
LVEF	Linkerventrieklejectionfracctie
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NT-proBNP	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteron systeem
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SGLT2	Natrium-glucose-cotransporter 2 (<i>sodium-glucose cotransporter-2</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

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 ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was. Vericiguat is daarbij op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak vergeleken met de standaardbehandeling. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De behandeling met vericiguat bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was, is onderzocht in een dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde fase III studie, de VICTORIA studie. Op basis van de studieresultaten kan worden geconcludeerd dat vericiguat vergeleken met placebo resulteert in een klinisch relevante verlaging van de kans op respectievelijk cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengestelde uitkomstmaat), ziekenhuisopname voor hartfalen en cardiovasculaire sterfte. Daarnaast heeft vericiguat vergeleken met placebo een statistisch significant effect op de kans op sterfte ongeacht oorzaak. Dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect. Vericiguat heeft vergeleken met placebo waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven.

Recentelijk zijn enkele geneesmiddelen wetenschappelijk en klinisch beoordeeld voor de behandeling van HFrEF. Bij vergelijking van de effectiviteit van vericiguat met de effectiviteit van SGLT2-remmers bij patiënten met HFrEF heeft vericiguat een kleinere relatieve risicoreductie op de relevante uitkomstmaten dan dapagliflozine en empagliflozine. De absolute risicoreducties voor cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengestelde uitkomstmaat), ziekenhuisopname voor hartfalen en de cardiovasculaire sterfte alleen zijn echter voor vericiguat ongeveer gelijk aan de absolute risicoreducties, die werden gevonden voor dapagliflozine en empagliflozine in eerdere beoordelingen. Vergeleken met de populatie in andere recente hartfalenstudies zoals de DAPA-HF studie is de patiëntenpopulatie in de VICTORIA studie ouder en zieker. Hierdoor hadden deze patiënten een hoger baselinerisico op ziekenhuisopname voor hartfalen dan patiënten in de andere studies. Om die reden is vericiguat op dit moment dan ook enkel geregistreerd voor patiënten met verslechterend hartfalen en niet voor alle patiënten met HFrEF waarbij dapagliflozine en empagliflozine wel kunnen worden voorgeschreven.

De snelgroeiende toepassing van SGLT2-remmers bij HFrEF heeft geleid tot wijziging van de standaardbehandeling. Ook de ESC-richtlijn adviseert het starten met een SGLT2-remmer bij alle patiënten met HFrEF. Tot voor kort werden patiënten met HFrEF idealiter behandeld met een triple combinatietherapie van een ACE-remmer, ARB of sacubitril/valsartan, een bètablokker en een aldosteronantagonist. Nu is volgens de NVVC een quadruple therapie hierbij de nieuwe gouden standaard. Deze therapie bestaat uit de combinatie van een ACE-remmer, ARB, of sacubitril/valsartan, een bètablokker, een aldosteronantagonist en een SGLT2-remmer. Vericiguat heeft volgens de NVVC pas een plaats in de

behandeling als gebleken is dat de quadruple therapie de patiënt cardiaal niet voldoende stabiliseert en deze weer een periode van verslechterend hartfalen (decompensatie) doormaakt. Tijdens de VICTORIA studie was dit echter niet de standaardbehandeling. In deze studie zijn dus nauwelijks patiënten behandeld met een SGLT2-remmer. Hoewel de SGLT2-remmers en vericiguat in theorie een ander werkingsmechanisme hebben, is bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs niet (betrouwbaar) vast te stellen of toevoeging van vericiguat aan een SGLT2-remmer leidt tot een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of sterfte ongeacht oorzaak. Vericiguat voldoet daarom (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van patiënten met HFrEF, die al een SGLT2-remmer gebruiken. Dat geldt echter niet voor patiënten die niet behandeld kunnen worden met een SGLT2-remmer vanwege contra-indicaties of (ernstige) bijwerkingen. Voor deze patiënten voldoet behandeling met vericiguat wel aan de stand van de wetenschap en praktijk. Bij deze populatie is wetenschappelijk voldoende aangetoond dat toevoeging van vericiguat aan de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft vergeleken met de combinatietherapie zonder een SGLT2-remmer.

Vericiguat heeft een acceptabel veiligheidsprofiel en wordt goed verdragen door patiënten. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard. Ook waren er relatief weinig patiënten die de behandeling staakten wegens ongunstige effecten.

Vericiguat voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF), met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was en die geen SGLT2-remmer gebruiken. Het Zorginstituut concludeert op basis van de voorliggende data dat het geneesmiddel onder deze omstandigheden een meerwaarde heeft ten opzichte van een combinatietherapie zonder een SGLT2-remmer. Dit geldt vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs echter niet voor patiënten, die onder dezelfde omstandigheden wél een SGLT2-remmer gebruiken. Bij deze patiënten voldoet vericiguat vooralsnog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 maart 2023

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van vericiguat bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie én met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam^[1]:</i>	Vericiguat (Verquvo®)
<i>Type toedieningsvorm^[1]:</i>	Verquvo®: Filmomhulde tabletten van 2,5 mg, 5 mg, en 10 mg
<i>Geregistreerde indicatie^[1]:</i>	Vericiguat 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.
<i>Claim van de registratiehouder^[1]:</i>	De toevoeging van vericiguat 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 en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.
<i>Doseringsadvies^[1]:</i>	De aanbevolen startdosering is 2,5 mg vericiguat 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.
<i>Samenstelling^[1]:</i>	Vericiguat (Verquvo®): Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg, 5 mg, of 10 mg vericiguat.
<i>Werkingsmechanisme^[1]:</i>	Vericiguat is een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC). Hartfalen wordt in verband gebracht met een verstoorde synthese van stikstofoxide (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. Vericiguat 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.
<i>Bijzonderheden:</i>	Van eind 2021 tot begin 2022 heeft het Zorginstituut beoordeeld of vericiguat kon worden opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut concludeerde toen dat vericiguat bij de geregistreerde indicatie niet voldeed aan de stand van

	de wetenschap en praktijk ^[2] . Op basis van nieuw beschikbaar gekomen gegevens heeft de registratiehouder gevraagd om een herbeoordeling van vericiguat. Vergoeding wordt nu aangevraagd voor de patiënten met een NT-proBNP-waarde van ≤5314 pg/ml binnen de geregistreerde indicatie.
--	---

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^[3, 4].

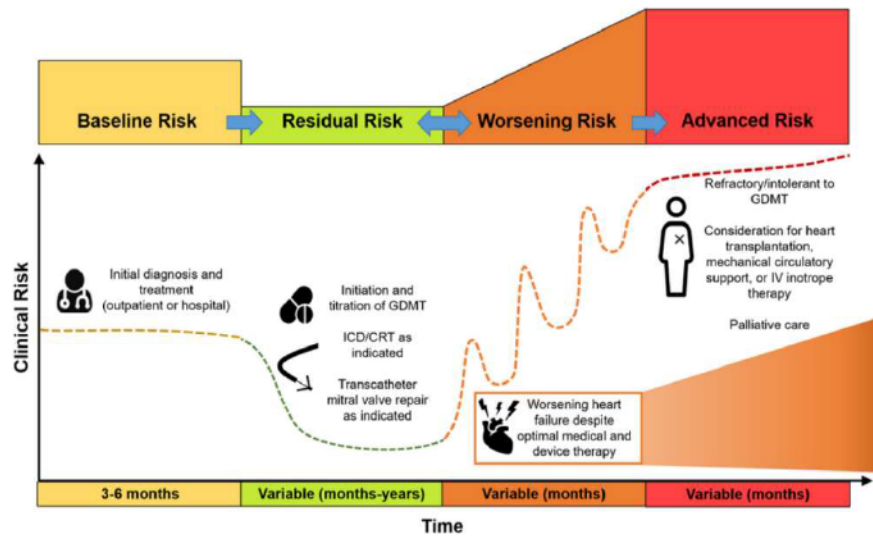
In de klinische presentatie van hartfalen onderscheidt men nieuw ontstaan hartfalen (acuut of geleidelijk ontstaan), tijdelijk hartfalen (eenmalig of recidiverend) en chronisch hartfalen (stabiel langzaam progressief of acute exacerbatie)^[4].

Met behulp van echografie wordt de linkerventriekjectiefractie (LVEF) bepaald en kan er vervolgens onderscheid worden gemaakt in 3 types hartfalen^[3, 4]:

- 1 Hartfalen met een behouden ('preserved') LVEF van >50% (HFpEF)
- 2 Hartfalen met een matige ('midrange') LVEF van 40-49% (HFmrEF)
- 3 Hartfalen met een verminderde ('reduced') LVEF van <40% (HFrEF)

Bij HFrEF en HFmrEF is de contractiekracht van het linker ventrikel onvoldoende, waardoor de ejectiefractie is verlaagd (systolische disfunctie). Bij HFpEF is de ejectiefractie niet afgenomen, maar is de vulling van het linker ventrikel vertraagd en verminderd door toegenomen stijfheid van het myocard. Het gevolg is onvoldoende slagvolume van het hart bij inspanning of hoge hartfrequentie (diastolische disfunctie).^[3, 4]

Hartfalen is een chronische, progressieve ziekte. Het ziekteverloop van chronisch hartfalen kan sterk variëren (figuur 1) en is afhankelijk van meerdere factoren^[5]. Na diagnose kunnen patiënten gedurende een tijd stabiel blijven onder adequate therapie, maar op termijn nemen de beschadiging en disfunctie van de hartspier steeds verder toe^[3, 5]. Uiteindelijk leidt dit tot een fase van verslechterend hartfalen waarbij de patiënt episodes van decompensatie ervaart ondanks adequate therapie^[6, 5]. Na elke episode van decompensatie gaat de hartfunctie steeds verder achteruit en neemt de kans op ziekenhuisopnames of sterfte steeds meer toe^[6, 7, 5]. Tijdens deze periode van verslechterend hartfalen kan door het toevoegen van een nieuwe behandeling een patiënt weer terugkomen in een stabiele fase^[5]. Uiteindelijk belandt de patiënt echter in een fase waarbij geen van de medicamenteuze therapieën meer effect hebben op het verbeteren van de hartfunctie. Bij deze patiënten kan het hart zich niet meer herstellen^[5, 7, 6].



Figuur 1 Ziekteverloop van symptomatisch chronisch hartfalen^[5].

1.2.2

Symptomen en ernst

Chronisch hartfalen wordt 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. Soms zijn er ook nachtelijke klachten, zoals orthopneu en nycturie.^[4]

De meest gebruikte classificatie voor de ernst van hartfalen is de New York Heart Association (NYHA) classificatie. Deze classificatie wordt zowel in de Nederlandse als de Europese richtlijn gebruikt om de ernst van de symptomen te bepalen bij patiënten met chronisch hartfalen. In de classificatie wordt er een onderverdeling gemaakt in vier klassen op basis van de ernst van de symptomen bij inspanning. Deze classificatie is een momentopname en kan variëren in de tijd. Een hogere NYHA-klasse gaat gepaard met een verminderde kwaliteit van leven. De verschillende klassen zijn weergegeven in tabel 1.^[3, 4]

Tabel 1: New York Heart Association (NYHA) classificatie van hartfalen ^[3, 4]

NYHA klasse	Symptomen
I	Geen beperking van het inspanningsvermogen. Normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitaties of dyspneu.
II	Enige beperking van het inspanningsvermogen; in rust geen klachten maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties of kortademigheid.
III	Ernstige beperking van het inspanningsvermogen. In rust geen of weinig klachten, maar lichte lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitaties en/of dyspneu.
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, co-morbiditeiten en de reeds gebleken snelheid van progressie^[4]. Ongunstige prognostische factoren zijn onder andere een hoge leeftijd, ischemische etiologie, eerdere ziekenhuisopname wegens hartfalen, status na reanimatie, en slechte therapietrouw^[4]. Ook zijn er veel co-morbiditeiten

bij hartfalen die een negatieve invloed hebben op de prognose, waaronder hypertensie, diabetes, nierfunctiestoornis, COPD, anemie, depressie, angst, en cognitieve stoornissen^[4]. Het 1-jaarsrisico op ziekenhuisopname is ongeveer 30-35%^[4]. De gemiddelde 5-jaars-mortaliteit na diagnose is ongeveer 35%^[4]. De éénjaars-mortaliteit van patiënten op hartfalenpoliklinieken is circa 9% voor HFrEF^[4]. Ongeveer 50% van de patiënten met (verslechterend) hartfalen wordt binnen 6 maanden na ontslag uit het ziekenhuis opnieuw daarvoor opgenomen en bijna 30% overlijdt dan binnen 1 jaar^[8].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2020 waren naar schatting 240.800 mensen met hartfalen bekend bij de huisarts, waarvan ongeveer 115.700 mannen en 125.200 vrouwen^[9]. Dit komt overeen met een jaarlijkse prevalentie van 13,3 per 1.000 mannen en 14,3 per 1.000 vrouwen^[9]. In 2020 werden 36.100 patiënten nieuw gediagnosticeerd met hartfalen, waarvan 18.600 vrouwen en 17.500 mannen^[9]. Zowel de prevalentie als de incidentie is in de meeste leeftijdsklassen hoger voor mannen dan voor vrouwen^[9]. De absolute aantallen zijn echter hoger voor vrouwen dan voor mannen, omdat er meer oudere vrouwen dan mannen zijn^[9]. Naar schatting heeft ongeveer 50% van de patiënten met hartfalen HFrEF^[3].

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Voor de behandeling van hartfalen zijn er twee richtlijnen beschikbaar. Dit zijn de herziene Nederlandse richtlijn^[4] van het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) uit 2021 en de herziene Europese richtlijn^[3] van de European Society of Cardiology (ESC) uit 2021.

NHG standaard hartfalen

De herziene NHG standaard 'Hartfalen' beschrijft drie behandeldoelen: 1) het verminderen van de mortaliteit, 2) het voorkomen van ziekenhuisopnames en 3) het verbeteren van klachten, functioneren en de kwaliteit van leven.^[4]

De NHG standaard adviseert om patiënten met HFrEF door te verwijzen naar de cardioloog om als hoofdbehandelaar de medicamenteuze behandeling te starten, tenzij zij niet naar het ziekenhuis kunnen/willen of de huisarts vanwege een sterk vermoeden van hartfalen de behandeling voorafgaand aan de afspraak bij de cardioloog alvast wil starten. In dit laatste geval beveelt het NHG aan om de medicamenteuze behandeling te starten met een angiotensine convertering enzyme (ACE)-remmer aangevuld met lisdiuretica bij tekenen van vochtretentie. Een alternatief voor ACE-remmers zijn angiotensine-II receptor blokkers (ARBs). Wanneer een patiënt ingesteld is op een optimale dosering ACE-remmer/ARB met eventueel een diureticum daaraan toegevoegd én klinisch stabiel is (geen tekenen van overvulling), dient een bètablokker te worden toegevoegd tenzij daar contra-indicaties voor bestaan (tweede- of derdegraads AV-blok). Bij patiënten die ondanks adequate instelling op een ACE-remmer/ARB en bètablokker ernstige klachten houden, kan een aldosteronantagonist worden toegevoegd. De NHG standaard beveelt het door de huisarts starten met een natrium-glucose-cotransporter-2-remmer (SGLT-2-remmer) nog niet aan in verband met gebrek aan praktijkervaring daarmee bij deze specifieke indicatie. Dat geldt eveneens voor het door de huisarts starten met ivabradine en sacubitril/valsartan. De NHG standaard beveelt aan om patiënten die klachten krijgen/houden ondanks adequate instelling op een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteronantagonist naar de cardioloog door te verwijzen voor eventuele behandeling met sacubitril/valsartan, SGLT-2 remmers of ivabradine.^[4]

ESC richtlijn hartfalen

De herziene ESC richtlijn benoemt evenals het NHG drie behandeldoelen voor de

medicamenteuze behandeling van HFrEF: 1) het verminderen van mortaliteit, 2) het voorkomen van ziekenhuisopname wegens hartfalen, en 3) het verbeteren van de klinische status, het functioneren, en de kwaliteit van leven.^[3]

De ESC richtlijn beveelt aan om patiënten met HFrEF te behandelen met een ACE-remmer, bètablokker en aldosteronantagonist, aangevuld met een lisdiureticum bij tekenen van vochtretentie. Indien deze combinatie onvoldoende effect sorteert, wordt geadviseerd om de ACE-remmer te vervangen door sacubitril/valsartan. Volgens deze richtlijn kan ook overwogen worden de behandeling te starten met sacubitril/valsartan in plaats van een ACE-remmer. ARBs zijn een alternatief voor ACE-remmers of sacubitril/valsartan, indien deze niet verdragen worden of gecontra-indiceerd zijn. SGLT2-remmers, dapagliflozine of empagliflozine, worden aangeraden als toevoeging aan de behandeling in combinatie met een ACE-remmer of sacubitril/valsartan, een bètablokker, en een aldosteronantagonist om het risico op ziekenhuisopname en cardiovasculaire sterfte verder te verlagen.^[3]

Ivabradine kan worden gebruikt bij patiënten die ondanks instelling op de combinatie van een ACE-remmer/ARB of sacubitril/valsartan, bètablokker, en aldosteronantagonist nog persisterende klachten houden en een hartfrequentie van ≥ 70 slagen per minuut hebben. De combinatie van hydralazine en isosorbidedinitraat kan gebruikt worden bij patiënten van Afrikaanse afkomst met een LVEF $\leq 35\%$ of een LVEF $\leq 45\%$ gecombineerd met een verwijd linkerventrikel 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 ESC richtlijn kan vericiguat overwogen worden bij patiënten in NYHA-klasse II-IV bij wie ondanks behandeling met de combinatie van een ACE-remmer/ARB of sacubitril/valsartan, bètablokker, en aldosteronantagonist nog sprake is van verslechterend hartfalen om het risico op cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname voor hartfalen te verminderen.^[3]

Voorgestelde plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling

Vericiguat is door de EMA geregistreerd 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^[1]. Voor deze indicatie heeft het Zorginstituut reeds geconcludeerd dat vericiguat niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk^[2]. Uit de data van de RCT's bleek echter dat er een verschil in effectiviteit was tussen patiënten met een hogere of lagere baseline NT-proBNP waarde. Vericiguat was na ziekenhuisopname voor hartfalen niet effectief bij patiënten met een baseline NT-proBNP waarde > 5314 pg/ml ^[10]. De Nederlandse beroepsgroep heeft aangegeven dat bij patiënten met een zeer hoge NT-proBNP waarde na ziekenhuisopname wellicht sprake is van zo vergevorderd hartfalen dat zij mogelijk geen baat meer (kunnen) hebben van verdere behandelingen. Hun hartfunctie zal niet meer toenemen vanwege irreversibele hartschade. In principe zullen zij daardoor vooral palliatief behandeld worden. De beroepsgroep wil of kan vanwege grote interindividuele variabiliteit hiervoor echter geen exacte NT-proBNP waarde benoemen. Een deel van patiënten met een NT-proBNP waarde > 5314 pg/ml zou mogelijk wel onder deze categorie vallen.

Vericiguat is al opgenomen in de ESC richtlijn. De standaardbehandeling bij volwassenen met HFrEF bestaat op dit moment uit de combinatie van een ACE-remmer, ARB of sacubitril/valsartan, een bètablokker, een aldosteronantagonist en eventueel een SGLT-2 remmer en zo nodig een diureticum bij een episode van decompensatie. Zoals reeds toegelicht, zal vericiguat altijd specifiek worden ingezet

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

in combinatie met andere behandelingen voor hartfalen. In dit rapport zal vericiguat toegevoegd aan de standaardbehandeling dus worden vergeleken met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling, die kan bestaan uit verschillende combinaties van geneesmiddelen voor hartfalen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is vergeleken met de standaardbehandeling de waarde van vericiguat (Verquvo®) bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie én met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was?

2.1.1

PICO

Tabel 2 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml 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	Gunstige effecten <ul style="list-style-type: none">• Mortaliteit (met cardiovasculaire oorzaak of ongeacht oorzaak)• Verslechtering van hartfalen; ziekenhuisopname voor hartfalen• Kwaliteit van leven (KCCQ) Ongunstige effecten <ul style="list-style-type: none">• Ernstige interventie-gerelateerde, ongunstige effecten• Stakers als gevolg van ongunstige effecten
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. ^[11]
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek wenselijk en haalbaar is.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Gunstige effecten

De CHMP richtlijn en de ESC richtlijn vermelden drie behandeldoelen voor de behandeling van patiënten met hartfalen^[3, 11, 12]:

- 1 Het reduceren van mortaliteit
- 2 Het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen
- 3 Het verbeteren van de kwaliteit van leven

Het Zorginstituut hanteert deze drie behandeldoelen als cruciale uitkomstmaten voor zijn beoordeling van vericiguat.

De *cardiovasculaire sterfte* en *ziekenhuisopname voor hartfalen* worden vaak gemeten als een samengestelde primaire uitkomstmaat^[11, 12]. Bij een samengestelde uitkomstmaat moeten ook de individuele componenten afzonderlijk worden beoordeeld. Wanneer de effecten van deze individuele componenten dezelfde richting op wijzen (i.e. verlaging van de kans op *cardiovasculaire sterfte* én verlaging van de kans op *ziekenhuisopname voor hartfalen*), wordt de samengestelde uitkomstmaat als cruciaal beschouwd in de beoordeling. Wanneer het effect van de samengestelde uitkomstmaat wordt gedreven door één individuele component, worden beide uitkomstmaten afzonderlijk als cruciaal beschouwd in de beoordeling. Hierbij is het belangrijk om altijd uit te sluiten dat er géén sprake is van een tegengesteld effect bij de individuele componenten van de samengestelde uitkomstmaat. Het overall effect van de samengestelde uitkomstmaat kan bijvoorbeeld specifiek gedreven worden door verlaging van de kans op *ziekenhuisopname voor hartfalen*. Het is essentieel om dan uit te sluiten dat de kans op *cardiovasculaire sterfte* zeker niet verhoogd is.^[12]

Mortaliteit

Hartfalen is een aandoening met een zeer hoge mortaliteit^[3]. Om die reden wordt het voorkomen van sterfte gezien als een van de voornaamste behandeldoelen. De mortaliteit kan gemeten worden als *cardiovasculaire sterfte* of als *sterfte ongeacht oorzaak*^[12]. *Cardiovasculaire sterfte* wordt in de CHMP richtlijn beschreven als een cruciale uitkomstmaat^[11]. Om uit te sluiten dat behandeling met een geneesmiddel niet leidt tot het overlijden van meer patiënten door andere oorzaken, wordt de *sterfte ongeacht oorzaak* ook beschouwd als een cruciale uitkomstmaat^[12]. Een effect op de *cardiovasculaire sterfte* hoeft dus niet te worden bevestigd door een vergelijkbaar effect op de *sterfte ongeacht oorzaak*. Een negatief effect op *sterfte ongeacht oorzaak* moet echter wel altijd worden uitgesloten^[12]. Het Zorginstituut beschouwt zowel *cardiovasculaire sterfte* als *sterfte ongeacht oorzaak* als cruciale uitkomstmaten.

Klinische relevantiegrens: In de NHG standaard M51 'Hartfalen' wordt een relatief risicoverschil van 5% [relatief risico (RR of HR) $\leq 0,95$ of relatief risico (RR of HR) $\geq 1,05$] voor de *cardiovasculaire sterfte* en de *sterfte ongeacht oorzaak* als klinisch relevant beschouwd^[13]. Tijdens de consultatieronde bevestigde de NVVC deze klinische relevantiegrens te onderschrijven. Ook de registratiehouder heeft het Zorginstituut hierop gewezen. Omdat deze klinische relevantiegrens ondersteund wordt door zowel het NHG als de NVVC hanteert het Zorginstituut nu een RR of een HR van 0,95 als klinische relevantiegrens voor de *cardiovasculaire sterfte* en de *sterfte ongeacht oorzaak*. Indien er sprake is van een samengestelde uitkomstmaat van ziekenhuisopname voor hartfalen en *cardiovasculaire sterfte* hanteert het Zorginstituut nu een relatief risico van 0,90 als klinische relevantiegrens zoals de NHG standaard 'Hartfalen' vermeldt voor overige dichotome uitkomstmaten^[13].

Ziekenhuisopname voor hartfalen

Ziekenhuisopname voor hartfalen wordt gezien als een goede voorspeller van verslechterend hartfalen. Er bestaat een duidelijke correlatie met ziekteprogressie en prognose^[12]. Het is echter geen surrogaat-uitkomstmaat voor mortaliteit. Vermindering van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen wordt door de beroepsgroep gezien als een op zichzelf staande klinisch relevante uitkomstmaat voor de patiënt^[3, 12]. Patiënten met minder ziekenhuisopnames hebben vaker een betere kwaliteit van leven en betere gezondheidstoestand^[12]. Hartfalen is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopnames van patiënten >65 jaar. Dit maakt het voorkomen van ziekenhuisopnames een zeer belangrijk behandeldoel^[14]. Dit wordt bevestigd door de Nederlandse beroepsgroepen. Ook het Zorginstituut beschouwt *ziekenhuisopname voor hartfalen* daarom als een op zichzelf staande

cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: In de NHG standaard M51 'Hartfalen' wordt een relatief risicoverschil van 10% [relatief risico (RR of HR) $\leq 0,90$ en relatief risico (RR of HR) $\geq 1,10$] voor *ziekenhuisopname voor hartfalen* als klinisch relevant beschouwd^[13]. Tijdens de consultatieronde bevestigde de NVVC dat zij deze klinische relevantiegrens onderschrijft. Ook de registratiehouder heeft het Zorginstituut hierop gewezen. Het Zorginstituut hanteert daarom nu ook een relatief risico van 0,90 als klinische relevantiegrens voor *ziekenhuisopname voor hartfalen*.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut beschouwd als een cruciale uitkomstmaat en is een van de drie behandeldoelen in de ESC richtlijn^[3]. Volgens de CHMP-richtlijn moet voor het meten daarvan een vragenlijst gebruikt worden die is gevalideerd voor de aandoening^[11]. Bij hartfalen wordt meestal de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) gebruikt^[15]. Deze vragenlijst bestaat uit 23 vragen, onderverdeeld in vier domeinen: fysieke beperkingen, symptomen, kwaliteit van leven en sociale beperkingen^[15]. De score varieert van 0 tot 100^[15]. Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit van leven^[15].

Klinische relevantiegrens: Een verandering van 5 punten op de KCCQ bij een individuele patiënt wordt als klinisch relevant beschouwd^[16]. Er is voor de KCCQ geen klinische relevantiegrens vastgesteld op groepsniveau^[16].

Ongunstige effecten

De uitkomstmaten 'Incidentie ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten' en het 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarst mee in de beoordeling van de ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland 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.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over vericiguat bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, 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 het 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:

- Dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studies van vericiguat

bij volwassen patiënten met HFREF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.

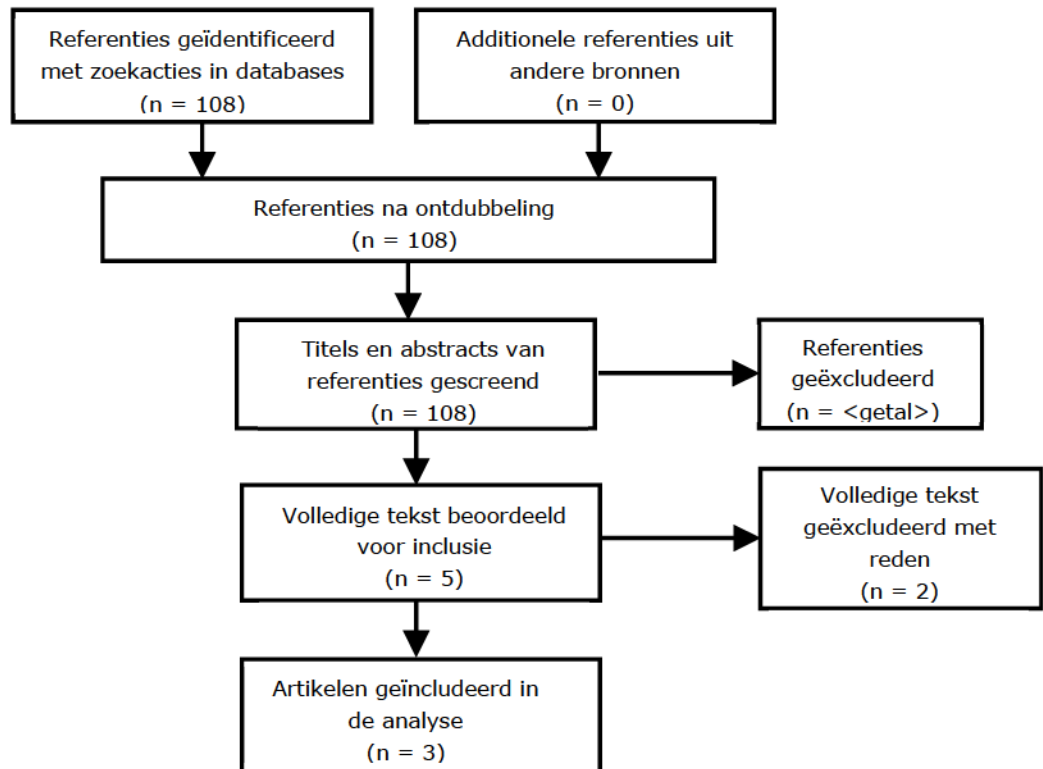
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationele studies
- (Conference) Abstracts
- Verwijzingen naar studieregistraties
- Niet systematische reviews
- Case reports
- Niet gepubliceerde studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 108 referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

VICTORIA-studie^[17, 18, 10]

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 chronisch symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse II - IV) en een verminderde LVEF van $<45\%$. 'Verslechtering van hartfalen' was hierbij een specifiek inclusiecriteria. Patiënten (n=5050) werden in drie cohorten onderverdeeld: 1) patiënten met een ziekenhuisopname in de 3 maanden voor randomisatie, 2) patiënten met een ziekenhuisopname 3-6 maanden voor randomisatie, en 3) 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 acut hartfalen. Er kan dus worden aangenomen dat iedere patiëntengroep behandeld is met intraveneuze diuretica.^[10]

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.^[10]

Het primaire eindpunt van de VICTORIA-studie was een samenstelling van cardiovasculaire sterfte en eerste ziekenhuisopname door hartfalen^[10]. Secundaire eindpunten waren cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname door hartfalen, sterfte ongeacht oorzaak, en een samenstelling van sterfte ongeacht oorzaak en eerste ziekenhuisopname door hartfalen^[10]. Veiligheidseindpunten van klinisch belang waren symptomatische hypotensie en syncope^[10]. De kwaliteit van leven (gemeten met de KCCQ score) werd in de VICTORIA studie meegenomen als exploratieve uitkomstmaat^[17]. Er werden meerdere subgroepanalyses uitgevoerd, waaronder subgroepanalyses bij patiënten met verschillende baseline NT-proBNP waarden^[18]. De subgroepen voor de NT-proBNP waarde werden gedefinieerd aan de hand van de mediane NT-proBNP waarde in de studie^[18]. De subgroepanalyses voor de NT-proBNP subgroepen zijn *post-hoc* uitgevoerd^[18].

In totaal werden 5050 patiënten geïnccludeerd in de studie, waarvan er 2526 met vericiguat en 2524 met placebo behandeld werden. De baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de twee armen. Deze waren met uitzondering van de baseline NT-proBNP waarde ook vergelijkbaar met de baselinekarakteristieken van de subgroep met een NT-proBNP waarde ≤ 5314 pg/ml.^[10, 19]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde 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 of ziekenhuisopnames voor hartfalen. Na een mediane follow-up duur van 10,8 maanden waren 506 patiënten (28,1%) in de vericiguat groep en 619 patiënten (34,3%) in de placebogroep overleden aan een cardiovasculaire oorzaak of opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Dit geeft een HR van 0,78 (95% BI: 0,69;0,88) en een ARR van 6,2% over 10,8 maanden (NNT: 17).^[18]

Gradeconclusie:

Vericiguat resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging

van de kans op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen vergeleken met de standaardbehandeling bij patiënten met HFrEF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.

Cardiovasculaire sterfte

Na een mediane follow-up duur van 10,8 maanden waren in de VICTORIA studie 190 patiënten (10,6%) in de vericiguat groep en 240 patiënten (13,3%) in de placebogroep overleden aan een cardiovasculaire oorzaak. Dit geeft een HR van 0,78 (95% BI: 0,65;0,94) en een ARR van 2,7% over 10,8 maanden (NNT: 46).^[18]

Gradeconclusie:

Vericiguat resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinische relevante verlaging van de kans op cardiovasculaire sterfte vergeleken met de standaardbehandeling bij patiënten met HFrEF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.

Ziekenhuisopname voor hartfalen

In de VICTORIA studie waren na een mediane follow-up duur van 10,8 maanden 406 patiënten (22,6%) in de vericiguat groep en 504 patiënten (27,9%) in de placebogroep opgenomen in het ziekenhuis voor hartfalen. Dit geeft een HR van 0,77 (95% BI: 0,67;0,88) en een ARR van 5,3% over 10,8 maanden (NNT: 19).^[18]

Gradeconclusie:

Vericiguat resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen vergeleken met de standaardbehandeling bij patiënten met HFrEF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.

Sterfte ongeacht oorzaak

In de VICTORIA studie waren na een mediane follow-up duur van 10,8 maanden 128 patiënten (7,1%) in de vericiguat groep en 142 patiënten (7,9%) in de placebogroep overleden, ongeacht oorzaak. Dit geeft een HR van 0,82 (95% BI: 0,69;0,97) en een ARR van 0,8% over 10,8 maanden (NNT: 125).^[18]

Gradeconclusie:

Vericiguat heeft een statistisch significant effect op sterfte ongeacht oorzaak vergeleken met de standaardbehandeling bij patiënten met HFrEF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was en dit is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect..

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven was een exploratieve uitkomstmaat in de VICTORIA studie en werd gemeten voor de totale patiëntenpopulatie. Er is geen data beschikbaar voor de subgroep met een NT-proBNP waarde ≤ 5314 pg/ml.^[17]

Na 16 weken was voor de verandering van KCCQ-CSS score ten opzichte van de baselinewaarde het verschil tussen vericiguat en placebo van -0,42 punten (95% BI: -1,75;0,91 P=0,61). Voor de KCCQ-OSS score was dit verschil -1,17 punten (95% BI: -2,51;0,17 P=0,13). Beide verschillen waren niet statistisch significant. Uit de subgroepanalyses is op te maken dat er tussen patiënten met een hogere of een lagere NT-proBNP waarde geen verschil in effect was op de KCCQ-CSS score en de KCCQ-OSS score.^[17]

In totaal ervoeren na 16 weken 1030 patiënten (40,8%) in de vericiguat groep en 1000 patiënten (39,6%) in de placebogroep een klinisch relevante verbetering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-OSS score. Daarnaast ervoeren 1040 patiënten (41,2%) in de vericiguat groep en 1070 patiënten (42,4%) in de placebogroep een klinisch relevante verbetering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-CSS score^[17]. Door het Zorginstituut werd een RR berekend van 1,03 (95% BI: 0,96;1,10) voor een verbetering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-OSS score, en een RR van 0,97 (95% BI: 0,91;1,04) voor een verbetering van ≥ 5 punten voor de KCCQ-CSS score. Na 16 weken ervoeren 791 patiënten (31,3%) in de vericiguat groep en 821 patiënten (32,5%) in de placebogroep een klinisch relevante verslechtering van < 5 punten voor de KCCQ-OSS score; 918 patiënten (36,3%) in de vericiguat groep en 911 patiënten (36,1%) in de placebogroep ervoeren een klinisch relevante verslechtering van < 5 punten voor de KCCQ-CSS score^[17]. Door het Zorginstituut werd een RR berekend van 0,96 (95% BI: 0,89;1,04) voor een verslechtering van < 5 punten voor de KCCQ-OSS score en een RR van 1,01 (95% BI: 0,94;1,08) voor een verslechtering van < 5 punten voor de KCCQ-CSS score. De gevonden verschillen in kwaliteit van leven zijn niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

Gradeconclusie:

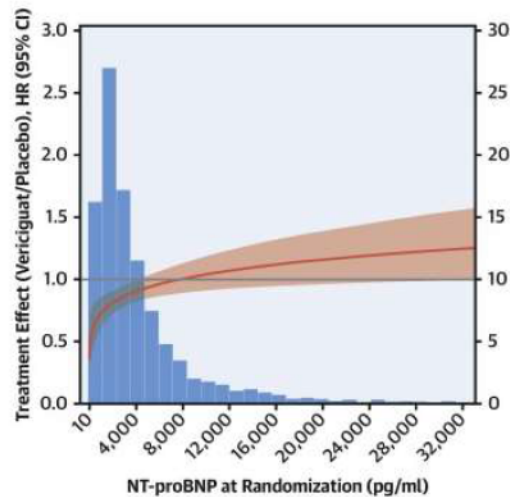
Vericiguat heeft vergeleken met de standaardbehandeling waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij patiënten met HFrEF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.

3.3.1 Overige overwegingen

- 3.3.1.1 Relatie effectiviteit vericiguat en baseline NT-proBNP waarde
- Aangezien in de VICTORIA studie een duidelijk verschil te zien was tussen patiënten met een hogere (> 5314 pg/ml) of lagere baseline NT-proBNP waarde (≤ 5314 pg/ml), is een *post-hoc* analyse uitgevoerd naar de relatie tussen de baseline NT-proBNP waarde en de effectiviteit van vericiguat^[20]. Daarbij kwam duidelijk naar voren dat het effect van vericiguat afneemt bij een hogere baseline NT-proBNP (figuur 2)^[20]. Volgens de onderzoekers moet er bij de interpretatie van de *post-hoc* analyse wel rekening worden gehouden met eventuele confounders zoals de ernst van de ziekte en de toegepaste standaardbehandeling voor hartfalen^[20]. Bij patiënten met een hogere baseline NT-proBNP waarde (≤ 4000 pg/ml versus > 4000 pg/ml en ≤ 8000 pg/ml versus > 8000 pg/ml) werd namelijk ook gezien dat een groter percentage patiënten geen ACE-remmer of aldosteronantagonist gebruikt^[20]. Daarnaast hadden patiënten met een hogere baseline NT-proBNP waarde gemiddeld een hogere NYHA klasse, een lagere BMI, lagere ejectiefractie en een lagere eGFR^[20]. Dit alles wijst erop dat patiënten met een hogere baseline NT-proBNP waarde zich bevinden in een verder gevorderd stadium van hartfalen. Bij andere geneesmiddelen voor hartfalen werd geen verschil gezien in het effect op de primaire uitkomstmaat voor patiënten met een hogere baseline NT-proBNP waarde vergeleken met patiënten met een lagere baseline NT-proBNP waarde^[20].

De beroepsgroep heeft aangegeven dat patiënten met een zeer gevorderd stadium van hartfalen in principe geen nieuwe behandelingen meer krijgen en palliatief behandeld worden. Bij deze patiënten heeft het geen zin meer om verder te behandelen aangezien er sprake is van irreversibele schade aan het hart en de hartfunctie dus ook niet meer zal verbeteren. In dit verband is niet duidelijk in hoeverre het afkappunt voor de NT-proBNP waarde, die gebruikt wordt in de subgroepanalyse, daar aantoonbaar klinisch mee samenhangt en ook als zodanig

gevalideerd en beschreven is in de medische vakliteratuur. Daardoor is niet wetenschappelijk betrouwbaar te beoordelen bij welke NT-proBNP waarde in de praktijk sprake is van een omslagpunt naar zeer vergevorderd hartfalen waarbij de kans op herstel verwaarloosbaar klein is. De beroepsgroep geeft aan dat objectieve oordeelsvorming dienaangaande klinisch ook vrijwel onmogelijk is door de grote interindividuele verschillen in relevante patiëntkarakteristieken.



Figuur 2 Behandelings­effect van vericiguat vergeleken met placebo op de primaire uitkomstmaat (cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen) in relatie tot de baseline NT-proBNP waarde^[20]. Het staafdiagram geeft het aantal patiënten aan in een subgroep met een bepaalde NT-proBNP waarde^[20].

3.3.1.2 Invloed van de aangepaste klinische relevantiegrenzen op de eerdere beoordeling van vericiguat uit 2022

In de huidige beoordeling van vericiguat vormen de klinische relevantiegrenzen uit de NHG-standaard 'Hartfalen' (2021) het uitgangspunt. In 2022 werden tijdens de eerste beoordeling van vericiguat voor de algehele patiëntenpopulatie uit de VICTORIA-studie nog de default klinische relevantiegrenzen gehanteerd^[2]. Het Zorginstituut heeft naar aanleiding van de reactie van de registratiehouder tijdens de consultatie beoordeeld welke invloed aanpassing van de klinische relevantiegrenzen mogelijk heeft op de conclusies daarvan.

Door gebruik van de nieuwe klinische relevantiegrenzen komt voor alle uitkomstmaten volgens de GRADE methode de kwaliteit van het bewijs voor de algehele patiëntenpopulatie uit op een redelijke of lage kwaliteit. Dit komt doordat de betrouwbaarheidsintervallen van alle uitkomstmaten de nieuwe klinische relevantiegrenzen in enige mate overschrijden wat ertoe leidt dat het effect van vericiguat op deze uitkomstmaten (zeer) onnauwkeurig is. In de VICTORIA studie werd alleen voor de samengestelde uitkomstmaat een statistisch significant effect gevonden voor de algehele patiëntenpopulatie. Hiervoor zou dan geconcludeerd kunnen worden dat er waarschijnlijk sprake is van een klinisch relevant effect. Voor alle overige uitkomstmaten (ziekenhuisopname voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte en sterfte ongeacht) is door de brede betrouwbaarheidsintervallen het klinisch relevant effect (erg) onzeker. Zoals benoemd in paragraaf 3.3.1.1 heeft NT-proBNP waarde invloed op de effectiviteit van vericiguat. Dit was al bekend bij de eerste beoordeling van vericiguat. Om deze redenen zal volgens het Zorginstituut de conclusie van de eerste beoordeling van vericiguat niet of nauwelijks wijzigen.

3.3.1.3 Vergelijking met andere geneesmiddelen voor HFrEF

In korte tijd zijn naast vericiguat ook twee SGLT2-remmers geregistreerd voor HFrEF^[21, 22]. De SGLT2-remmers hebben al een prominentere plaats ingenomen in de behandeling van HFrEF^[3]. Zij hebben een andere plaats in de behandeling dan vericiguat, aangezien zij bij alle patiënten met HFrEF kunnen worden ingezet. Dat geldt niet voor vericiguat, dat alleen geregistreerd is voor gebruik bij patiënten na een periode van verslechterend hartfalen. Echter patiënten, die voor behandeling met vericiguat in aanmerking komen, kunnen ook behandeld worden met een SGLT2-remmer. Om die reden is een kwalitatieve beoordeling van het verschil in effectiviteit tussen deze middelen op zijn plaats.

Vericiguat heeft vergeleken met dapagliflozine en empagliflozine een lagere relatieve risicoreductie op de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen^[18, 21, 22]. De reeds besproken absolute risicoreducties voor vericiguat vergeleken met placebo (zie paragraaf 3.3) zijn minstens even groot als de absolute risicoreducties die werden gevonden voor dapagliflozine en empagliflozine bij patiënten met HFrEF^[23, 24]. Voor de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen werd door het Zorginstituut een ARR berekend van 4,8% over 18,2 maanden voor dapagliflozine en van 5,3% over 16 maanden voor empagliflozine. Voor de sterfte ongeacht oorzaak berekende het Zorginstituut een ARR van 2,3% over 18,2 maanden voor dapagliflozine en van 0,8% over 16 maanden voor empagliflozine. Hieruit is op te maken dat ondanks het lagere relatieve effect van vericiguat, het absolute effect van vericiguat minstens gelijkwaardig is aan het absolute effect van andere geneesmiddelen voor hartfalen.

Wanneer de geïncludeerde patiënten in de VICTORIA studie worden vergeleken met patiënten in andere recente hartfalenstudies zoals de PARADIGM-HF en DAPA-HF studies valt op dat de patiënten in de VICTORIA studie ouder en zieker zijn^[23, 25]. Deze studie heeft meer patiënten met NYHA III-IV geïncludeerd, en deze patiënten hebben hogere NT-proBNP waarden^[20]. De *event rate* voor ziekenhuisopnames in de controlegroep was daarnaast met een baseline NT-proBNP waarde ≤ 5314 pg/ml in de VICTORIA-studie 2 keer zo hoog als die in PARADIGM-HF en DAPA-HF studies. Dit betekent dat patiënten in de VICTORIA studie een veel hoger baselinerisico hadden voor ziekenhuisopname voor hartfalen dan patiënten in de PARADIGM-HF en DAPA-HF studies^[20]. De cardiovasculaire sterfte in deze subgroep was vergelijkbaar met de cardiovasculaire sterfte in de PARADIGM-HF en DAPA-HF studies. Dit is terug te zien in de absolute risicoreductie, die qua effectgrootte vergelijkbaar is met andere geneesmiddelen.

De systematische review met netwerk-meta-analyse van Tromp et al. 2022 (75 relevante studies en 95.444 patiënten met HFrEF) laat de potentieel cumulatieve effecten zien van verschillende combinatiebehandelingen voor hartfalen^[26]. Hierbij werd voor de sterfte ongeacht oorzaak een HR gevonden van 0,39 (95% BI: 0,31;0,49) voor de combinatie van sacubitril/valsartan, bètablokker, aldosteronantagonist en een SGLT2-remmer en van 0,41 (95% BI: 0,32;0,53) voor de combinatie van sacubitril/valsartan, bètablokker, aldosteronantagonist en vericiguat^[26]. Voor de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname werd een HR gevonden van 0,36 (95% BI: 0,29;0,46) voor de combinatie van sacubitril/valsartan, bètablokker, aldosteronantagonist en een SGLT2-remmer en van 0,43 (95% BI: 0,34;0,55) voor de combinatie van sacubitril/valsartan, bètablokker, aldosteronantagonist en vericiguat^[26]. Uit deze gegevens is dus op te maken dat er mogelijk geen groot verschil in effectiviteit is tussen vericiguat en de SGLT2-remmers. In deze meta-analyse werden echter alle patiënten uit de VICTORIA studie meegenomen en niet enkel de patiënten met een

NT-proBNP waarde ≤ 5314 pg/ml. Het is dus mogelijk dat het verschil tussen de SGLT2-remmers en vericiguat mogelijk zelfs kleiner is.

3.3.1.4

Vergelijking combinatiebehandeling in de VICTORIA studie met de gebruikelijke combinatiebehandeling in de Nederlandse praktijk

Vericiguat is in de VICTORIA studie onderzocht als toevoeging 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 tot voor kort nog de standaardbehandeling was voor hartfalen, kreeg maar 59,8% van de patiënten in de studie deze triple therapie.^[10]

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 triple therapie kreeg voorgeschreven^[27]. In een subanalyse van symptomatische patiënten (NYHA-klasse II-IV) verschilde de voorgeschreven medicatie bijna niet van die in de totale groep patiënten met HFREF^[27]. Uit een enquête onder 55 cardiologen kwam naar voren dat 61,8% (5 - 100) van hun patiënten met HFREF triple therapie kreeg^[28]. Het percentage patiënten dat in de Nederlandse praktijk triple therapie krijgt, komt dus redelijk overeen met het aantal patiënten dat in de VICTORIA studie triple therapie kreeg.

Daarnaast gebruikten in de VICTORIA studie relatief weinig patiënten sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan wordt voorgeschreven aan patiënten die aanhoudende klachten hebben ondanks het gebruik van een combinatie van een ACE-remmer/ARB, bètablokker en aldosteronantagonist. Vericiguat heeft in de ESC richtlijn 'Hartfalen' pas een plaats na eventuele toevoeging van sacubitril/valsartan. In de VICTORIA studie gebruikten 731 patiënten al sacubitril/valsartan voorafgaand aan randomisatie. Bij 425 patiënten werd sacubitril/valsartan tijdens de studie aan de behandeling toegevoegd. Er werden geen verschillen in effectiviteit en veiligheid gevonden tussen patiënten, die al sacubitril/valsartan gebruikten, en patiënten die geen sacubitril/valsartan gebruikten. Uit de data viel echter op te maken dat sacubitril/valsartan wel vaker werd opgestart na randomisatie bij patiënten uit de placebogroep.^[19]

Sinds kort adviseert de ESC richtlijn (2021) om bij patiënten met HFREF direct te starten met een quadruple therapie bestaande uit een ACE-remmer, ARB of sacubitril/valsartan, een bètablokker, een aldosteronantagonist en een SGLT-2 remmer^[3]. Volgens de NVVC zal deze quadruple therapie de nieuwe gouden standaard worden bij de behandeling van HFREF. Vericiguat zal pas ingezet worden bij patiënten met HFREF die recent zijn hersteld van een decompensatie episode en waarbij deze combinatietherapie dus niet voldoende was om de patiënt cardiaal te stabiliseren. Bij deze patiëntengroep kunnen volgens de NVVC verschillende aanvullende behandelingen worden overwogen. Dit zijn naast vericiguat, ook ivabradine, omecativ, digoxine en een combinatietherapie met hydralazine en isosorbidenitraat^[3].

In de VICTORIA-studie gebruikten 135 van de 5050 patiënten (66 patiënten in de vericiguat groep en 69 patiënten in de placebogroep) een SGLT2-remmer^[10]. Deze studie werd uitgevoerd in een periode waarin de quadruple therapie nog niet de gouden standaard was en er zelfs nog onderzoek werd gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van SGLT2-remmers bij hartfalen. Het is op dit moment daarom niet duidelijk of er wel/geen additief therapeutisch effect (mogelijk) is van vericiguat bij patiënten, die al een SGLT2-remmer gebruiken. Hoewel beide geneesmiddelen in

theorie een ander werkingsmechanisme hebben, is onbekend in hoeverre toevoeging van vericiguat aan een behandeling met een SGLT2-remmer leidt tot een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of sterfte ongeacht oorzaak. In de VICTORIA studie leek de effectiviteit voor patiënten, die SGLT-2 remmers gebruiken, niet te verschillen van die voor de algehele studiepoulatie. Door het zeer kleine aantal patiënten was het betrouwbaarheidsinterval echter heel breed. Er is hierdoor grote onzekerheid of er ook bij deze patiënten sprake is van een klinisch relevant verschil in effect op de kans op ziekenhuisopname, cardiovasculaire sterfte en/of sterfte ongeacht oorzaak vergeleken met placebo^[10]. Vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs is wetenschappelijk niet betrouwbaar te beoordelen wat de therapeutische waarde van vericiguat is bij patiënten met HF_{rEF}, die een SGLT2-remmer gebruiken.

Op dit moment is niet in te schatten hoeveel patiënten in de Nederlandse praktijk ook daadwerkelijk de nieuwe quadruple therapie (zullen) krijgen. Er is namelijk ook een groep patiënten die niet behandeld kan worden met een SGLT2-remmer zoals bijvoorbeeld patiënten met een eGFR van 15 tot 25 ml/min, patiënten met diabetes type 1 of patiënten die ernstige bijwerkingen ervaren bij het gebruik van een SGLT2-remmer. Voor deze patiënten is er voldoende wetenschappelijk bewijs voor de therapeutische meerwaarde van toevoeging van vericiguat aan de behandeling, aangezien het merendeel van de patiënten in de VICTORIA studie geen SGLT2-remmer gebruikte.

3.4 Ongunstige effecten

Incidentie interventie-gerelateerde ongunstige effecten

In de subgroepanalyse van de VICTORIA studie werd bij patiënten met een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml gevonden dat 271 (15,1%) patiënten in de vericiguat groep en 205 (11,4%) patiënten in de placebo groep last hadden van interventie-gerelateerde ongunstige effecten^[18]. De meerderheid van de ongunstige effecten was mild tot matig ernstig van aard^[18]. In tabel 3 staan de meest frequent gerapporteerde ongunstige effecten van vericiguat weergegeven zoals deze vermeld staan in de SmPC^[1].

Tabel 3: Ongunstige effecten van vericiguat bij volwassen patiënten met HF_{rEF}

Vericiguat ^[1]	
meest frequent	Zeer vaak ($\geq 1/10$): Hypotensie Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anemie, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, dyspepsie, braken en gastro-oesofageale refluxziekte.
ernstig	Ernstige hypotensie

Incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de VICTORIA studie is de incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten niet alleen gemeten voor de algehele studiepoulatie maar ook voor de subgroep met een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml^[18]. In deze subgroep hadden na een mediane follow-up van 10,8 maanden 20 (1,1%) patiënten in de vericiguat groep en 14 (0,8%) patiënten in de placebo groep last van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten^[18]. Voor de interventie-gerelateerde ongunstige effecten werd door het Zorginstituut een RR berekend van 1,43 (95% BI: 0,73;2,83).

Gradeconclusie:

Mede door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het erg onzeker (bewijs van

lage kwaliteit) of vericiguat ten opzichte van placebo kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de kans op het optreden van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten bij patiënten met HFREF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de VICTORIA studie is het aantal stakers wegens ongunstige effecten niet alleen gemeten voor de algehele studiegroep maar ook voor de subgroep met een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml^[18]. In deze subgroep stakten na een mediane follow-up van 10,8 maanden 111 (6,2%) patiënten in de vericiguat groep en 97 (5,4%) van de patiënten in de placebo groep de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[18]. Het Zorginstituut heeft voor het percentage stakers wegens ongunstige effecten een RR berekend van 1,15 (95% BI 0,88;1,49).

Gradeconclusie:

Vericiguat heeft vergeleken met placebo waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten bij patiënten met HFREF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.

3.4.1

Overige overwegingen

In de VICTORIA-studie zijn er veiligheidsanalyses uitgevoerd naar bijwerkingen van speciale interesse, namelijk symptomatische hypotensie en syncope^[10]. Data over deze bijwerkingen zijn ook beschikbaar voor de subgroep van patiënten met HFREF en een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml^[18]. Symptomatische hypotensie en syncope kwamen vaker voor bij patiënten die behandeld werden met vericiguat dan bij met placebo behandelde patiënten. Symptomatische hypotensie kwam voor bij 10,1% van de patiënten in de vericiguat groep en bij 7,8% van de patiënten in de placebogroep. Dit verschil was niet statistisch significant^[18]. Syncope kwam voor bij 4,7% van de patiënten in de vericiguat groep en bij 4,1% van de patiënten in de placebogroep. Dit verschil was niet statistisch significant^[18]. Voor de algehele studiegroep werd ook gekeken naar de ontwikkeling van de bloeddruk over de tijd^[10]. Uit de data kwam naar voren dat de systolische bloeddruk bij beide behandelgroepen licht daalde gedurende de eerste 16 weken en daarna terugkeerde naar baselinewaarde^[10]. Deze bloeddrukdaling was sterker in de vericiguat groep dan in de placebo groep^[10].

In de algehele studiegroep was daarnaast ook te zien dat meer patiënten in de vericiguat groep (7,6%) bloedarmoede ontwikkelden dan in de placebogroep (5,7%). Van deze casussen werd 1,6% (vericiguat) en 0,9% (placebo) beschouwd als een ernstig ongunstig effect.^[10]

3.5

Ervaring

De ervaring met vericiguat is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met vericiguat

	<i>vericiguat</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2021)

voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000
voorschriften/20.000 patiëntjaren

ruim: > 10 jaar op de markt

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^[1].

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, bij patiënten die dialyse ondergaan, of bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Vericiguat mag uit voorzorg niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en ook niet 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 linker ventrikel, 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

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

Vericiguat moet eenmaal daags worden ingenomen. De tabletten moeten worden ingenomen met voedsel.^[1]

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Het Zorginstituut heeft voor vericiguat in februari 2022 een negatief advies gegeven voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was. Destijds werd vastgesteld dat vericiguat bij deze patiëntenpopulatie niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk wegens het ontbreken van een klinisch relevant effect ten opzichte van placebo op alle uitkomstmaten voor gunstige effecten. Tijdens de initiële beoordeling kwam al naar voren dat er een mogelijke relatie is tussen de effectiviteit van vericiguat en de baseline NT-proBNP waarde en dat patiënten met een baseline NT-proBNP waarde > 5314 pg/ml geen baat lijken te hebben van behandeling van vericiguat. De registratiehouder vraagt nu om een herbeoordeling voor de subgroep van patiënten met een NT-proBNP waarde ≤ 5314 pg/ml.

De effectiviteit van vericiguat bij de behandeling van volwassen patiënten met HFrEF die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was, is onderzocht in een dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde fase III studie (VICTORIA). In deze studie werden de effectiviteit en veiligheid van vericiguat vergeleken met placebo. Beiden werden toegevoegd aan de standaardbehandeling bestaande uit verschillende combinaties van geneesmiddelen voor hartfalen. Er werden meerdere *post-hoc* subgroepanalyses uitgevoerd. Eén van deze subgroepanalyses betreft de effectiviteit en veiligheid bij patiënten met een baseline NT-proBNP waarde ≤ 5314 pg/ml.

Voor patiënten met HFrEF én een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was, werd in de VICTORIA studie aangetoond dat vericiguat ten opzichte van placebo leidt tot een klinisch relevante verlaging van respectievelijk de kans op cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengestelde uitkomstmaat), ziekenhuisopname voor hartfalen en cardiovasculaire sterfte. Vericiguat heeft een statistisch significant effect op de kans op sterfte ongeacht oorzaak. Dit effect is waarschijnlijk ook klinisch relevant. Daarnaast laten de resultaten zien dat vericiguat ten opzichte van placebo waarschijnlijk geen klinisch relevant heeft op de kwaliteit van leven.

Vergeleken met dapagliflozine en empagliflozine heeft vericiguat een lagere relatieve risicoreductie op de verschillende uitkomstmaten. De absolute risicoreducties van vericiguat voor cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengestelde uitkomstmaat), ziekenhuisopname voor hartfalen en de cardiovasculaire sterfte alleen zijn echter ongeveer gelijk aan die voor dapagliflozine en empagliflozine in eerdere beoordelingen. Wanneer de patiënten in de VICTORIA studie worden vergeleken met patiënten in andere recente hartfalenstudies zoals de DAPA-HF studie valt op dat de patiënten in de VICTORIA studie ouder en zieker (meer patiënten met NYHA klasse III en IV) zijn, en dat zij hierdoor ook een hoger baselinerisico hadden op ziekenhuisopname voor hartfalen dan patiënten in de andere studies.

De standaardbehandeling van HFrEF bestond tot voor kort uit een triple combinatietherapie van een ACE-remmer, ARB, of sacubitril/valsartan, een

bètablokker en een aldosteronantagonist. Tegenwoordig is volgens de NVVC een quadruple therapie bestaande uit een ACE-remmer, ARB, of sacubitril/valsartan, een bètablokker, een aldosteronantagonist en een SGLT2-remmer de nieuwe gouden standaard. De NVVC heeft daarnaast aangegeven dat vericiguat klinisch pas een plaats heeft als de quadruple therapie de patiënt niet voldoende cardiaal stabiliseert en deze weer een periode van verslechterend hartfalen (decompensatie) doormaakt. Tijdens de VICTORIA studie werden patiënten niet standaard behandeld met een SGLT-2 remmer. Het aantal patiënten die een SGLT2-remmer gebruikten in deze studie was zeer laag. Hoewel de SGLT2-remmers en vericiguat in theorie een ander werkingsmechanisme hebben, is bij gebrek van wetenschappelijk bewijs niet (betrouwbaar) vast te stellen in hoeverre toevoeging van vericiguat aan een behandeling met een SGLT2-remmer leidt tot een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen, cardiovasculaire sterfte of sterfte ongeacht oorzaak. Daarom voldoet vericiguat vooralsnog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van patiënten met HFREF die al een SGLT2-remmer gebruiken. Dat geldt echter niet voor patiënten, die niet behandeld kunnen worden met een SGLT2-remmer vanwege contra-indicaties of (ernstige) bijwerkingen. Voor deze patiënten voldoet vericiguat wel aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er resteren voor deze patiëntengroep relatief weinig behandelopties indien zij opnieuw worden opgenomen in het ziekenhuis. Het is belangrijk om bij een besluit voor deze patiëntengroep ook mee te wegen dat het voorkomen van ziekenhuisopnames het ziekteproces zal vertragen en de kwaliteit van leven zal verbeteren. Bij deze populatie is wetenschappelijk voldoende aangetoond dat toevoeging van vericiguat aan hun behandeling een therapeutische meerwaarde heeft vergeleken met een combinatiebehandeling zonder een SGLT2-remmer.

De veiligheid van vericiguat werd onderzocht in de VICTORIA studie. Vanwege het lage aantal events en de brede betrouwbaarheidsintervallen is het onzeker of vericiguat vergeleken met placebo een klinisch relevant effect heeft op de incidentie van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten verschilde nauwelijks tussen vericiguat en placebo. De meeste bijwerkingen in de studie waren mild tot matig ernstig van aard. Om die reden kan het Zorginstituut concluderen dat het veiligheidsprofiel van vericiguat acceptabel is.

4.2

Eindconclusie

Vericiguat voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFREF), met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was en die geen SGLT2-remmer gebruiken. Het Zorginstituut concludeert op basis van de voorliggende data dat het geneesmiddel onder deze omstandigheden een meerwaarde heeft ten opzichte van een combinatietherapie zonder een SGLT2-remmer. Dit geldt vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs, echter niet voor patiënten, die onder dezelfde omstandigheden wél een SGLT2-remmer gebruiken. Bij deze patiënten voldoet vericiguat vooralsnog niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

-

5.2 Nieuw advies

Start bij hartfalen met matige ('midrange') of verminderde ('reduced') ejectiefractie (HFmrEF of HFrEF) met een ACE-remmer en geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum. Voeg een selectieve bètablokker toe als de patiënt klinisch stabiel is (met name geen tekenen van overvulling). Overweeg bij persisterende klachten ondanks adequate instelling, toevoeging van een aldosteronantagonist. Een combinatie van deze middelen verlicht de klachten en kan een vroegtijdige mortaliteit en de kans op ziekenhuisopname door hartfalen verminderen. De behandeling van hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) is vooral symptomatisch; geef bij tekenen van overvulling een lisdiureticum en behandel eventuele cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire comorbiditeit. Bij symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (LVEF $\leq 40\%$) kan in de tweedelijnszorg toevoeging van een vericiguat aan de standaardbehandeling worden overwogen bij patiënten met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was en die geen SGLT2-remmer gebruiken. Dit lijkt een positief effect te hebben op de mortaliteit bij deze patiëntenpopulatie en het vertraagt ook de verslechtering van hartfalen. Op dit moment is er onvoldoende bewijs van een toegevoegde therapeutische waarde van vericiguat bij patiënten met HFrEF die al behandeld worden met een SGLT2-remmer.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2022 met de volgende zoektermen:

(Vericiguat) AND (heart failure) AND (reduced)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

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
VICTORIA Armstrong, 2020 ^[10] Senni, 2022 ^[18] Butler, 2022 ^[17] Subgroep/exploratieve analyses	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase III studie Mediane follow-upduur: 10,8 maanden	Totale studiepopulatie: 5050 Vericiguat: 2526 Placebo: 2524 Patiënten met NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml: 3604 Vericiguat: 1798 Placebo: 1806	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 Placebo Beide toegevoegd aan de standaardbehandeling	Primair: cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen (samengesteld) Secundair: cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen, sterfte ongeacht oorzaak, kwaliteit van leven (KCCQ-score), veiligheid en bijwerkingen.	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 ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Gheorghiade, 2015 ^[29] (SOCRATES-REDUCED)	Voldoet niet aan PICO. Dose finding fase IIb studie. Het prima. In deze studie werd het effect van vericiguat onderzocht op de NT-proBNP waarde. Mortaliteit en ziekenhuisopname voor hartfalen werden in deze studie niet meegenomen als uitkomstmaten.
Pagnesi, 2022 ^[30]	Voldoet niet aan de PICO. Systematische review en meta-analyse van onderzoeken die zijn uitgevoerd met vericiguat, SGLT2-remmers en omecativ mecarbil versus placebo bij patiënten met HFrEF. In deze meta-analyse werden geen subgroepanalyse uitgevoerd met de subgroep uit de PICO.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken vericiguat
EMA ^[31]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) vericiguat
ESC ^[3]	2021	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
NHG ^[4]	2021	Standaard M51: Hartfalen (versie 4.0)
EMA ^[11]	2017	Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure
ESC ^[12]	2014	Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document
ZINL ^[2]	2022	FT rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	VICTORIA			
	Totale studiepopulatie ^[10]		Patiënten met NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml ^[18]	
Subgroep	Vericiguat	Placebo	Vericiguat	Placebo
Behandelgroep				
Aantal patiënten	2526	2524	1798	1806
Vrouw, aantal (%)	605 (24%)	603 (23,9%)	418 (23,2%)	426 (23,6%)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (\pm SD)	67,5 \pm 12,2	67,2 \pm 12,2	66,7 \pm 12,2	66,6 \pm 12,1
BMI (kg/m ²), gemiddeld (\pm SD)	27,7 \pm 5,8	27,9 \pm 6,1	28,2 \pm 6,0	28,3 \pm 6,2
Etniciteit, aantal (%)				
Kaukasisch	1621 (64,2%)	1618 (64,1%)	1319 (63,3%)	1135 (62,8%)
Afrikaanse afkomst	123 (4,9%)	126 (5,0%)	83 (4,6%)	89 (4,9%)
Aziatisch	571 (22,6%)	561 (22,2%)	433 (24,1%)	418 (23,1%)
Overig	211 (8,4%)	219 (8,7%)	143 (8,0%)	164 (9,1%)
NYHA klasse, aantal (%)				
I	0	2 (0,1%)	0	1 (0,1%)
II	1478 (58,6%)	1497 (59,3%)	1139 (63,3%)	1146 (63,5%)
III	1010 (40,0%)	993 (39,4%)	641 (35,7%)	642 (35,5%)
IV	35 (1,4%)	31 (1,2%)	18 (1,0%)	17 (0,9%)
Tijd van diagnose HF met verminderde ejectiefractie tot randomisatie (jaar), gemiddeld (\pm SD)	4,7 \pm 5,5	4,8 \pm 5,4	5,2 \pm 5,7	5,3 \pm 5,6
Index-event, aantal (%)				
Ziekenhuisopname voor HF in 3 maanden voor randomisatie	1673 (66,2%)	1705 (67,6%)	1148 (63,3%)	1183 (65,5%)
Ziekenhuisopname voor HF in 3-6 maanden voor randomisatie	454 (18,0%)	417 (16,5%)	332 (18,5%)	305 (16,9%)
Intraveneus diureticum (zonder ziekenhuisopname) in 3 maanden voor randomisatie	399 (15,8%)	402 (15,9%)	318 (17,7%)	318 (17,6%)
Hartfrequentie (slagen/minuut), gemiddeld (\pm SD)	72,9 \pm 12,9	73,3 \pm 13,2	72,4 \pm 12,8	72,7 \pm 12,6
Systolische bloeddruk (mmHg), gemiddeld (\pm SD)	121,2 \pm 15,7	121,5 \pm 15,8	121,0 \pm 15,45	121,4 \pm 15,6
LVEF (%), gemiddeld (\pm SD) of mediaan (IQR)	29,0 \pm 8,3	28,8 \pm 8,3	29,7 \pm 8,2	29,4 \pm 8,3
LVEF <40%, aantal (%)	2158 (85,8%)	2158 (85,6%)	1654 (92,2%)	1656 (91,8%)
eGFR (ml/min/1,73m ²), gemiddeld (\pm SD) of mediaan (IQR)	61,3 \pm 27,0	61,7 \pm 27,3	64,7 \pm 26,6	65,3 \pm 27,1
NT-proBNP (pg/ml), mediaan (IQR)	2803,5 (1572-5380)	2821,0 (1548-5206)	-	-

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Medicatie voor hartfalen, aantal (%)				
ACE-remmer of ARB	1847 (73,3%)	1853 (73,6%)	1346 (74,9%)	1372 (76,0%)
Sacubitril/valsartan	360 (14,3%)	371 (14,7%)	263 (14,6%)	262 (14,5%)
Bètablokker	2349 (93,2%)	2342 (93,0%)	1682 (93,5%)	1687 (93,4%)
Aldosteronantagonist	1747 (69,3%)	1798 (71,4%)	1283 (71,4%)	1334 (73,9%)
Triple therapie (bètablokker, aldosteronantagonist en ACE-remmer/ARB/sacubitril-valsartan)	1480 (58,7%)	1529 (60,7%)	1104 (61,4%)	1161 (64,3%)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

VICTORIA	+	+	+	+	+	+	+	-
	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)	Other bias	

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 ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

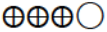
Directe vergelijking vericiguat versus placebo bij volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie, met een NT-proBNP waarde van ≤5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was: 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	Vericiguat	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname voor hartfalen (klinische relevantiegrens: HR 0,90 en 1,10 (follow up: mediaan 10,8 maanden))												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	506/1798 (28.1%)	619/1806 (34.3%)	HR 0.78 (0.69 tot 0.88)	64 minder per 1.000 (van 91 minder tot 34 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Cardiovasculaire sterfte (klinische relevantiegrens: HR 0,95 en 1,05 (follow up: mediaan 10,8 maanden))												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	190/1798 (10.6%)	240/1806 (13.3%)	HR 0.78 (0.65 tot 0.94)	28 minder per 1.000 (van 44 minder tot 7 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Ziekenhuisopname voor hartfalen (klinische relevantiegrens: HR 0,90 en 1,10 (follow up: mediaan 10,8 maanden))												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	406/1798 (22.6%)	504/1806 (27.9%)	HR 0.77 (0.67 tot 0.88)	56 minder per 1.000 (van 82 minder tot 29 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak (klinische relevantiegrens: HR 0,95 en 1,05 (follow up: mediaan 10,8 maanden))												
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	niet gevonden	128/1798 (7.1%)	142/1806 (7.9%)	HR 0.80 (0.69 tot 0.97)	15 minder per 1.000 (van 24 minder tot 2 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL


DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefraction en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Vericiguat	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

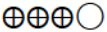
Kwaliteit van leven; incidentie verbetering/verslechtering ≥ 5 punten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: 16 weken)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	niet ernstig	niet gevonden	Verbetering met ≥ 5 punten 1030/2526 (40,8%) Verslechtering met < 5 punten 791/2526 (31,3%)	Verbetering met ≥ 5 punten 1000/2524 (39,6%) Verslechtering met < 5 punten 821/2524 (32,5%)	Verbetering met ≥ 5 punten RR 1,03 (0,96 tot 1,10) Verslechtering met < 5 punten RR 0,96 (0,89 tot 1,04)	Verbetering met ≥ 5 punten 12 meer per 1.000 (van 16 minder tot 40 meer) Verslechtering met < 5 punten 13 minder per 1.000 (van 36 minder tot 13 meer)	 Redelijk	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	------------------------	--------------	---------------	---	---	--	--	---	----------

Percentage patiënten met ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: mediaan 10,8 maanden)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	20/1798 (1.1%)	14/1803 (0.8%)	RR 1.43 (0.73 tot 2.83)	3 meer per 1.000 (van 2 minder tot 14 meer)	 Laag	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	----------------	----------------	----------------------------	--	---	----------

Percentage stakers wegens ongunstige effecten (klinische relevantiegrens: geen (default grenzen RR 0,75-1,25)) (follow up: mediaan 10,8 maanden)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	111/1798 (6.2%)	97/1803 (5.4%)	RR 1.15 (0.88 tot 1.49)	8 meer per 1.000 (van 6 minder tot 26 meer)	 Redelijk	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------	----------------	----------------------------	--	--	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Uitleg

- Het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 0,95 daarom is het gevonden effect onnauwkeurig.
- De follow-up duur van de VICTORIA studie was maar 16 weken voor de kwaliteit van leven en voldeed daarmee niet aan de eis van de CHMP-richtlijn van 6 maanden voor gunstige effecten. Het is daarom onzeker wat het effect van vericiguat is op de lange termijn.
- In de VICTORIA studie werd de kwaliteit van leven niet geanalyseerd voor de subgroep met een NT-proBNP ≤ 5314 pg/ml. Uit de subgroep analyses van de VICTORIA studie bij patiënten met verschillende NT-proBNP waarden blijkt dat er geen statistisch significant verschil in het effect op de kwaliteit van leven tussen de verschillende subgroepen. Daarom is het effect bij de totale patiëntenpopulatie waarschijnlijk extrapolbaar voor de patiëntenpopulatie uit de PICO.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

d. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist beide klinische relevantiegrenzen. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.

e. Het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 1,25 daarom is het gevonden effect onnauwkeurig.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport vericiguat (Verquvo®) bij de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie en met een NT-proBNP waarde van ≤ 5314 pg/ml, die gestabiliseerd zijn na een recente episo | 15 maart 2023

Literatuur

1. EMA. SPC Verquvo. 2021. Geraadpleegd op 03-11-2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information_nl.pdf.
2. ZIN. 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 intraveneuze behandeling vereist was. 2022.
3. 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. Eur J Heart Fail 2022; 24: 4-131.
4. De Boer R, Dieleman-Bij de Vaate A, Isfordink L, et al. NHG-standaard M51: Hartfalen. 2021. Geraadpleegd op 15-09-2022 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hartfalen#volledige-tekst-literatuur>.
5. Greene SJ, Fonarow GC and Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. Circ Heart Fail 2020; 13: e007132.
6. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 935-44.
7. Januzzi JL, Jr. and Butler J. The Importance of Worsening Heart Failure: Hiding in Plain Sight. J Am Coll Cardiol 2022; 80: 123-5.
8. Wierda E, van Maarschalkerwaart WWA, van Seumeren E, et al. Outpatient treatment of worsening heart failure with intravenous diuretics: first results from a multicentre 2-year experience. ESC Heart Fail 2023; 10: 594-600.
9. VZinfo. Hartfalen: leeftijd en geslacht. 2022. Geraadpleegd op 15-09-2022 via <https://vzinfo.nl/hartfalen/leeftijd-en-geslacht>.
10. 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.
11. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. 2017. Geraadpleegd op 28-10-2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf.
12. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1082-94.
13. De Boer R, Dieleman-Bij de Vaate A, Isfordink L, et al. Totstandkoming en methoden. NHG-standaard M51 Hartfalen. 2021. Geraadpleegd op 06-02-2023 via <https://richtlijnen.nhg.org/files/2021-06/NHG-Standaard%20Hartfalen%20Totstandkoming.pdf>.
14. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail 2020; 22: 1342-56.
15. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1245-55.
16. 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.

17. Butler J, Stebbins A, Melenovský V, et al. Vericiguat and Health-Related Quality of Life in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the VICTORIA Trial. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e009337.
18. Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial. *ESC Heart Fail* 2022.
19. Senni M, Alemayehu WG, Sim D, et al. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1614-22.
20. 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.
21. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport dapagliflozine (Forxiga®) bij de behandeling van volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie. 2021.
22. ZIN. Farmacotherapeutisch rapport empagliflozine (Jardiance®) bij de behandeling van volwassenen met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie. 2021.
23. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
24. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-24.
25. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
26. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 73-84.
27. 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.
28. Pallas. The epidemiology of worsening HF_{rEF} in the Netherlands - Survey and review of literature 2020.
29. Gheorghiu M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *Jama* 2015; 314: 2251-62.
30. Pagnesi M, Baldetti L, Aimo A, et al. Prognostic Benefit of New Drugs for HF_{rEF}: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022; 11.
31. EMA. European Public Assessment Report EPAR Verquvo. 2021. Geraadpleegd op 3-11-2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verquvo-epar-public-assessment-report_en.pdf.



Budgetimpactanalyse van vericiguat (Verquvo®) voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectionfractie die gestabiliseerd zijn, met een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 pg/ml, na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 13 maart 2023
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2022028295 2021020292
Contactpersoon	dhr. mr. drs. K.G. Watson, MD Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. dr. M. El Alili mevr. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Bayer B.V.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van vericiguat (Verquvo®) voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn, met een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 pg/ml, na een recente episode van | 13 maart 2023

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—9
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van vericiguat (Verquvo®) voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn, met een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 pg/ml, na een recente episode van | 13 maart 2023

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als vericiguat (Verquvo®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Deze budgetimpactanalyse (BIA) is opgesteld ten behoeve van een farmaco-economische (FE) vrijstellingsaanvraag. Het Zorginstituut hanteert een grenswaarde van €10 miljoen voor het uitvoeren van een FE-analyse.

1.1 Geregistreerde indicatie

Vericiguat (Verquvo®) is geregistreerd voor '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'. Deze BIA heeft betrekking op een subpopulatie van de geregistreerde indicatie door het European Medicines Agency (EMA), namelijk:^[1]

- Voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn, met een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 pg/ml, na een recente episode van decompensatie waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Behandeling van patiënten met deze aandoening richt zich op drie doelen:

1. Reductie van mortaliteit
2. Reductie van het risico op ziekenhuisopname
3. Verminderen van klachten en verhogen van kwaliteit van leven.

In Nederland zijn de Multidisciplinaire Richtlijn 'Hartfalen' en de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Standaard 'Hartfalen' beschikbaar.^[2, 3] In de Nederlandse praktijk gaan artsen bij de behandeling van hartfalen echter uit van de meest recente Europese ESC richtlijn, die dateert van augustus 2021.^[4]

Patiënten met symptomatisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF) wordt geadviseerd op basis van titratie te starten met een combinatie van een angiotensine-converterend-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 angiotensine II-receptorblokkers (ARBs). Bij patiënten met persisterende klachten na instelling op een ACE-remmer, bètablokker, en aldosteronantagonist kan in de tweede lijn sacubitril/valsartan ingezet worden in plaats van een ACE-remmer of ARB.^[4]

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

Andere middelen die ingezet kunnen worden bij patiënten, die therapeutisch

onvoldoende baat hebben bij deze behandelingen, 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 ≥ 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.

Om het risico op cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname door hartfalen te verminderen kan vericiguat overwogen worden bij patiënten in NYHA-klasse II-IV die ondanks behandeling met een triple combinatietherapie bestaande uit ACE-remmer/ARB of sacubitril/valsartan, bètablokker, en aldosteronantagonist nog klachten hebben.^[4]

In het farmacotherapeutisch rapport wordt geconcludeerd dat er geen meerwaarde is voor de inzet van vericiguat bij patiënten met HFrEF die SGLT2-remmers gebruiken in de context van een quadruple combinatietherapie. Deze patiënten komen dus niet in aanmerking voor behandeling met vericiguat.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In 2020 waren er naar schatting 240.900 mensen met hartfalen bekend bij de huisarts (jaarprevalentie).^[5] In 2018 lag dit aantal op 242.300, in 2019 op 238.600. Omdat de jaarprevalentie redelijk stabiel lijkt te zijn gaat het Zorginstituut uit van een gemiddelde jaarprevalentie van 240.000 patiënten.

Een volgende stap in de berekening betreft het onderscheid tussen patiënten met een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $\leq 40\%$ (HFrEF), patiënten met een LVEF tussen 41 en 49% (HFmrEF), en patiënten met een LVEF $\geq 50\%$ (HFpEF). Op basis van een Nederlandse studie van Brunner-La Rocca et al.^[6] heeft het Zorginstituut een inschatting gemaakt van de verdeling van patiënten over deze categorieën: 61,64% heeft HFrEF, 17,02% heeft HFmrEF en 21,33% heeft HFpEF. Voor deze BIA is alleen de groep HFrEF relevant.

Het gebruik van vericiguat in NYHA klasse I werd niet onderzocht in de registratiestudie (VICTORIA) en ook deze patiënten worden daarom niet meegenomen.^[7] Uit het CHECK-HF register blijkt dat 14,9% van de populatie met HFrEF (LVEF $< 40\%$) NYHA klasse I heeft.^[6] Dit betreft een groep, die onder behandeling is van een cardioloog. Het is dus aannemelijk dat het percentage patiënten met NYHA klasse I voor de totale HFrEF populatie hoger is, wanneer ook patiënten worden meegenomen die niet onder behandeling zijn bij een cardioloog. Het percentage patiënten met hartfalen met HFrEF (LVEF $< 40\%$) met NYHA klasse II-IV bedraagt dus maximaal 85,1% van het totaal aantal patiënten met hartfalen met HFrEF (LVEF $< 40\%$).

Bovenstaande informatie leidt tot de volgende berekening: 240.000 (prevalente populatie) $\times 61,64\%$ (HFrEF) $\times 85,1\%$ (NYHA II-IV) = 125.894 patiënten.

Vericiguat is geïndiceerd voor HFrEF patiënten die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie. Een decompensatie wordt hier gedefinieerd als een recente periode van ziekenhuisopname voor hartfalen (HFH; in de afgelopen 6 maanden) of poliklinische behandeling met een intraveneus diureticum (in de voorgaande 3 maanden) voor hartfalen.^[7] Het is onbekend welk percentage van de patiënten dit betreft. De registratiehouder heeft navraag gedaan bij enkele Nederlandse cardiologen. Zij schatten dat het gaat om ongeveer 20% van de patiënten.^[8] Van de 125.894 patiënten die hierboven zijn berekend komen er dus 25.179 patiënten in aanmerking voor behandeling met vericiguat.

Van deze 25.179 patiënten, die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie, komen alleen patiënten met een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 pg/ml in aanmerking voor vergoeding. Hiervoor wordt aangenomen dat 75% van de patiënten zich onder de NT-proBNP waarde bevindt. Dit is gebaseerd op de eerste drie kwartielen (Q1-Q3) van de NT-proBNP waarde in de VICTORIA studie. In de VICTORIA studie werd een mediaan waargenomen van 2.816 pg/ml (interquartiele range[IQR]: $1.556-5.314$) welke redelijk overeenkomt met de mediaan en de IQR van Nederlandse hartfalen patiënten na decompensatie (2.528 pg/ml, IQR: $1.289-5.615$).^[9, 7] Van de 25.179 patiënten komen er 18.884 patiënten in aanmerking voor

behandeling met vericiguat. Een deel van de patiënten (6,2%) staakt het gebruik van vericiguat als gevolg van ongunstige effecten. Dit werd gebaseerd op de VICTORIA studie.^[7] Er wordt aangenomen dat patiënten halverwege het jaar staken met het gebruik van vericiguat en het opvolgende jaar niet meer starten met behandeling.

Tot slot is nog relevant dat in het farmacotherapeutisch rapport wordt geconcludeerd dat er geen meerwaarde is voor de inzet van vericiguat bij patiënten, die SGLT2-remmers gebruiken. Deze patiënten dienen eigenlijk nog geëxcludeerd te worden in de berekeningen. Helaas beschikt het Zorginstituut nog niet over gegevens omtrent de grootte van deze groep patiënten, en kan een correctie dus ook niet gemaakt worden. De berekeningen in deze BIA zullen daarom naar verwachting resulteren in een overschatting van de budgetimpact.

Marktpenetratie

De registratiehouder heeft bij Nederlandse experts navraag gedaan naar de geschatte marktpenetratie van vericiguat. Zij hebben aangegeven dat dit ongeveer 20% zal zijn in het 3^e jaar na marktintroductie. Dit percentage is redelijk vergelijkbaar met het percentage dat is gebruikt in de BIA voor dapagliflozine (26%).^[10] Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 7,5% in het eerste jaar, 15% in het tweede jaar en 20% in het derde jaar. Zie tabel 1 voor de patiëntenaantallen.

Tabel 1: Geschat aantal patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met vericiguat

	<i>Jaar 1</i>	<i>Jaar 2</i>	<i>Jaar 3</i>
Prevalente populatie	240.000	240.000	240.000
Waarvan HF _{rEF} (61,64%)	147.936	147.936	147.936
Waarvan NYHA II-IV (85,1%)	125.894	125.894	125.894
Waarvan met een recente episode van decompensatie (20%)	25.179	25.179	25.179
Waarvan NT-proBNP waarde ≤ 5.314 (75%)	18.884	18.884	18.884
Met inachtneming van marktpenetratie (7,5%/15%/20%)	1.416	2.833	3.777
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met vericiguat	1.416	2.833	3.777

Off-label gebruik

Er wordt op dit moment geen indicatieverbreding voorzien. Er is geen reden om aan te nemen dat vericiguat buiten de geregistreerde indicatie gebruikt zal worden.

2.2

Substitutie

De behandeling met vericiguat is aanvullend op de standaardbehandeling van patiënten met symptomatisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HF_{rEF}). Dit betekent dat er geen substitutie plaatsvindt.

2.3 **Kosten per patiënt per jaar**

De apotheekinkoopprijs van vericiguat is €3,00 per tablet. Tabletten zijn verkrijgbaar in de doseringen 2,5 mg, 5 mg en 10 mg – deze tabletten zijn allemaal gelijk geprijsd. De streefdosering voor vericiguat is 10 mg per dag. Behandeling wordt gestart met eenmaal daags 1 tablet van 2,5 mg. De dosering wordt elke 2 weken verhoogd tot het maximum van 10 mg per dag is bereikt.^[1]

Vericiguat is bedoeld voor dagelijks, chronisch gebruik. De jaarlijkse kosten voor behandeling met vericiguat komen op $365 \times €3,00 = €1.095,00$.

Voor de berekening wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Er wordt geen rekening gehouden met het eigen risico of eigen bijdragen.

2.4 **Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De jaarprevalentie van hartfalen is 240.000
- 61,64% heeft een verminderde LVEF
- 14,9% van de patiënten heeft NYHA klasse I.^[6]
- 20% van de patiënten heeft een recente episode van decompensatie.^[8]
- 75% van de patiënten heeft een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 .^[9, 7]
- De marktpenetratie loopt op van 7,5% naar 15% naar 20% in de eerste 3 jaar.
- De therapietrouw is 100%.
- Er wordt aangenomen dat de patiënten die de behandeling staken dit halverwege het jaar doen (6,2%) en het opvolgende jaar niet starten met behandeling.
- Er is geen correctie gedaan voor patiënten die vanwege het gebruik van een SGLT2-remmer niet in aanmerking komen voor vericiguat.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van vericiguat (Verquvo®) voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn, met een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 pg/ml, na een recente episode van | 13 maart 2023

3 Budgetimpactanalyse

In tabel 2 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer vericiguat aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor 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.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van vericiguat aan het behandelarsenaal voor symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie en waarvan de NT-proBNP waarde ≤ 5.314 .

Jaar	Aantal patiënten	Aantal patiënten minus stakers*	Kosten per patiënt	Totale kosten/jaar vericiguat
1	1.416	1.372	€ 1.095	€ 1.502.775
2	2.833	2.744	€ 1.095	€ 3.004.450
3	3.777	3.656	€ 1.095	€ 4.003.001

*Er wordt aangenomen dat patiënten halverwege het jaar staken met het gebruik van vericiguat en dat deze het opvolgende jaar niet meer starten met behandeling.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van vericiguat (Verquvo®) voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn, met een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 pg/ml, na een recente episode van | 13 maart 2023

4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames rondom de patiënten aantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van vericiguat (Verquvo®) bij symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn na een recente episode van decompensatie en waarvan de NT-proBNP waarde ≤ 5.314 waarvoor een intraveneuze behandeling vereist was, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €4,0 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

In dit derde jaar zullen naar verwachting 3.656 patiënten behandeld worden met vericiguat; per patiënt kost dit jaarlijks €1.095. Er is geen sprake van substitutie omdat vericiguat naast de bestaande zorg wordt gegeven.

De uitkomsten van deze BIA zijn overschat omdat het Zorginstituut geen correctie heeft kunnen uitvoeren voor patiënten die vanwege het gebruik van een SGLT2-remmer niet in aanmerking komen voor vericiguat. Gegevens hierover ontbreken op dit moment.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van vericiguat (Verquvo®) voor de behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie die gestabiliseerd zijn, met een NT-proBNP waarde van ≤ 5.314 pg/ml, na een recente episode van | 13 maart 2023

5 Referenties

1. EMA. Vericiguat Samenvatting van de Productkenmerken.
2. De Boer R, Dieleman-Bij de Vaate A, Isfordink L, et al. NHG-standaard M51: Hartfalen. 2021. Geraadpleegd op 15-09-2022 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hartfalen#volledige-tekst-literatuur>.
3. Hoes AW, Walma E.P., Rutten F.H., Twickler T.B., Rohling R. Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen 2010. 2010.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021; 42.
5. Volksgezondheidszorg.info. (2019a). Hartfalen: Cijfers & Context: Huidige Situatie. from <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/hartfalen/cijfers-context/huidige-situatie#!node-prevalentie-hartfalen-huisartsenpraktijk>.
6. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeele FJ, et al. Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHECK-HF Registry. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 13-21.
7. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 1883-93.
8. Pallas. The epidemiology of worsening HF_rEF in the Netherlands - Survey and review of literature 2020.
9. Linssen G, Jaarsma T, Hillege H, et al. A comparison of the prognostic value of BNP versus NT-proBNP after hospitalisation for heart failure. *Netherlands Heart Journal* 2018; 26: 486-92.
10. Zorginstituut Nederland. Budget impact analyse van dapagliflozine Forxiga® voor de indicatie symptomatisch chronisch hartfalen met gereduceerde ejectiefractie. 2021.