



Vericiguat vid hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion

Tidig bedömningsrapport 2021-03-01

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Vericiguat, BAY1021189, MK-1242
Nyhetsbeskrivning	Den första substansen inom klassen lösliga guanylatcyklasstimulatorer på aktuell indikation.
Klassificering	ATC-kod: C01DX22 [1]
Företag	Bayer och Merck & Co/MSD
Indikation, förväntad	Symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (HFrEF, EF mindre än 45%).
Verkningsmekanism	Vericiguat stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC), som är otillräckligt stimulerat hos hjärtsviktspatienter på grund av nedsatt känslighet för kväveoxid (NO). En ökad aktivitet av sGC medför en ökad syntes av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), som i sin tur vidgar lungkärlen och därmed minskar symptom på hjärtsvikt [2].
Dosering, förväntad	10 mg/dygn.
Administreringsätt	Oral administrering, tablettform.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-06-05 [3] Tidpunkt för möjligt godkännande: 2020-04 Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?
Berörd vårdverksamhet	I första hand kardiologer, internmedicinare.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. Läkemedel på ungefär samma indikation kostar: Entresto drygt 4 000:-/3 månader Forxiga knappt 1 300:-/ 3 månader
Annan påverkan	Kan inte bedömas för närvarande. Om det skulle godkännas kan det ges inom befintlig organisation.
Sjukdomen	
Förekomst	200 000 till 300 000 svenskar eller cirka två procent av Sveriges befolkningen har hjärtsvikt [4]. Förekomsten av hjärtsvikt hos personer över 80 år är cirka 10 procent [5]. Cirka 50 procent av patienter med hjärtsvikt uppskattas ha hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion EF ≤ 40 procent (HFrEF) [6].
Sjukdomens svårighetsgrad	Hjärtsvikt delas in i fyra svårighetsgrader enligt NYHA (New York Heart Association). Hjärtsvikt ökar risken för sänkt livskvalitet och förtida död.



	<p>Långvarig och svår hjärtsvikt påverkar även andra organ än hjärtat. Upprepat behov av sjukhusvård är vanligt [5]. Svenska data visar att 5-årsmortaliteten är 50 procent efter det att man fått en diagnos på hjärtsvikt registrerad [7]. Prognosen för hjärtsvikt har förbättrats under senare år tack vare modern läkemedelsbehandling, behandling med sviktpacemaker och bättre poliklinisk uppföljning.</p>
<p>Nuvarande behandling</p>	<p>Behandlingsriktlinjer hjärtsvikt: Behandling enligt "hjärtsviktstrappan" innebär ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) i ett första steg, sedan tillägg av betablockad och aldosteronantagonist (MRA) vid NYHA klass II-IV, EF ≤ 35 procent. "Första linjens" behandling inkluderar således ACE hämmare/ ARB, betablockad och MRA (Vårdförlopp Hjärtsvikt). "Andra linjens" behandling innebär ställningstagande på hjärtsviktsmottagning till sakubitril-valsartan (Entresto), ivabradin (Procoralan), CRT (cardiac resynchronization therapy) och ICD (implantable cardioverter defibrillator).</p> <p>Under hösten 2020 har även dapagliflozin blivit godkänd för behandling av hjärtsvikt och detta preparat ingår för närvarande inte i de nedan listade riktlinjerna.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Europeiska riktlinjer för behandling av hjärtsvikt: <i>2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.</i> [8]</p> <p>Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård – stöd för styrning och ledning Artikelnummer: 2018-6-28, Publicerad: 2018-01-01 https://www.socialstyrelsen.se/reqler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/publicerade-riktlinjer/hjartsjukvard/ Access: 2020-10-10</p> <p>Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Hjärtsvikt (pågående remiss) https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstod/personcentreradesamma nhallnavardforlopp/vardforloppunderframtagande.837.html Access: 2020-10-10</p>



Vetenskaplig dokumentation		
	VICTORIA NCT02861534 [9, 10]	SOCRATES - Reduced NCT01951625 [11, 12]
Typ av studie	Fas III, multicenter, randomiserad, dubbelblind	Fas IIb, multicenter, randomiserad, dubbelblind
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	5050 (3842 män, 1208 kvinnor)	456 (366 män, 90 kvinnor)
Patientpopulation Inklusion, urval	<p>Vuxna patienter med standardterapi mot kronisk hjärtsvikt NYHA klass II-IV med EF <45% och förhöjda nivåer av natriuretiska peptider samt tecken på försämrad hjärtsvikt. Systoliskt blodtryck ≥ 100 mm Hg.</p> <p>Förhöjda nivåer av natriuretiska peptider (NT-proBNP, BNP) definierades som: <u>-Patienter med sinusrytm:</u> NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml eller BNP ≥ 300 pg/ml <u>-Patienter med förmaksflimmer:</u> NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml eller BNP ≥ 500 pg/ml</p> <p>Försämring av hjärtsvikt definierades som: Sjukhusinläggning upp till 6 månader innan randomisering eller intravenös diuretikabehandling polikliniskt upp till 3 månader innan randomisering.</p>	<p>Vuxna patienter med standardterapi mot kronisk hjärtsvikt NYHA klass II-IV och EF <45% och som nyligen haft episod av försämrad hjärtsvikt. Systoliskt blodtryck ≥ 100 mm Hg, men lägre än 160 mm Hg, puls mellan 50–100/min.</p> <p>Nyligen försämrad definierades som: I: på grund av försämrad hjärtsvikt krävde sjukhusvård eller intravenösa diuretika II: kliniska eller radiologiska tecken på hjärtsvikt - II: förhöjda nivåer av natriuretiska peptider (NT-proBNP, BNP) definierade som: <u>- Patienter med sinusrytm:</u> NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml eller BNP ≥ 300 pg/ml <u>-Patienter med förmaksflimmer:</u> NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml eller BNP ≥ 500 pg/ml</p>
Exklusion, urval	Samtidig användning av långverkande nitrater, PDE5 hämmare, sGC stimulatorer, intravenösa inotropa läkemedel eller LVAD	Samtidig användning av långverkande nitrater, PDE5 hämmare, sGC stimulatorer, intravenösa inotropa läkemedel eller LVAD
Interventions-behandling	10 mg (slutdos). Initialt 2,5 mg dagligen som upptitrerades till maximalt 10 mg dagligen från 3 månader. Uppföljningstid: 12 mån	1,25 mg (n=91) 2,5 mg (n=91) 5 mg (n=91) 10 mg (n=91) Uppföljningstid: 12 veckor
Jämförelsearm	Placebo (n=2524)	Placebo (n=92)



<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<p>Kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt Vericiguat 35,5% (n=897) Placebo 38,5% (n=972)</p> <p>HR, 0,90 (95% KI: 0,82–0,98); p=0,02</p> <p>Medianuppföljning 10,8 mån</p>	<p>Förändring av log-transformerad NT-proBNP vid 12 veckor jämfört med baseline</p> <p>Det primära utfallsmåttet visade ingen signifikant skillnad mellan den poolade behandlingsgruppen (2,5 mg /5mg /10 mg vericiguat) och placebo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Vericiguat 2,5–10 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline 7,969</td> <td>Baseline 8,283</td> </tr> <tr> <td>12 veckor 7,567</td> <td>12 veckor 8,002</td> </tr> </tbody> </table>	Vericiguat 2,5–10 mg	Placebo	Baseline 7,969	Baseline 8,283	12 veckor 7,567	12 veckor 8,002
Vericiguat 2,5–10 mg	Placebo							
Baseline 7,969	Baseline 8,283							
12 veckor 7,567	12 veckor 8,002							
<p>Sekundär utfallsvariabel</p>	<p>Kardiovaskulär död Vericiguat 16,4% Placebo: 17,5% HR: 0,93 (95% KI: 0,81–1,06) ns</p> <p>Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt Vericiguat: 27,4% Placebo: 29,6% HR: 0,90 (95% KI: 0,81–1,00) ns</p> <p>Total mortalitet Vericiguat: 20,3% Placebo: 21,2% HR: 0,95 (95% KI: 0,84–1,07) ns</p>	<p>Dos-respons förhållande mellan vericiguat och Förändring av NT-proBNP: Högre doser av vericiguat gav större minskning av NT-proBNP (p <0,02).</p>						
<p>Säkerhet</p>	<p>Allvarliga biverkningar (SAE) ns Vericiguat: 32,8% Placebo: 34,8%</p> <p>Anemi Vericiguat 7,6% (1,6% SAE) Placebo 5,7% (0,9% SAE)</p> <p>Symtomatisk hypotension ns Vericiguat: 9,1% Placebo: 7,9%</p> <p>Synkope ns Vericiguat: 4% Placebo: 3,5%</p> <p>Studieavbrott Vericiguat: 24% (n=610/2526) Placebo: 22% (n=565/2524)</p> <p>Studieavbrott på grund av biverkningar Vericiguat 7% (n=177) Placebo 6% (n=159)</p>	<p>Allvarliga biverkningar (SAE) Vericiguat 1,25 mg: 34,1% Vericiguat 2,5 mg: 38,9% Vericiguat 5 mg: 26,4% Vericiguat 10 mg: 31,9% Placebo: 39,1%</p> <p>Symtomatisk hypotension Vericiguat 10 mg: 11,0% Placebo: 5,4%</p> <p>Synkope Vericiguat 10 mg: 4,4 % Placebo: 1,1 %</p> <p>Studieavbrott på grund av biverkningar Placebo: 7,6 % 1,25 mg vericiguat: 11% 2,5 mg vericiguat: 10 % 2,5–5 mg vericiguat: 8,8% 2,5–10 mg vericiguat: 8,8%</p>						

EF: ejektionsfraktion, BNP: B-typ natriuretiska peptider, NT-proBNP: N-terminalt proBNP, PDE5: fosfodiesteras typ 5, sGC: soluble guanylyl cyclase (lösligt guanylatcyklas), LVAD: left ventricular assist devices (mekaniskt cirkulationsstöd, "hjälp hjärta"), HR: hazard ratio, SAE: Serious adverse event, ns: icke signifikant



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Av patienterna som inkluderades i VICTORIA hade 85,7 procent av studiedeltagarna en EF under 40 procent. Majoriteten av patienterna hade NYHA klass II (59%); NYHA klass III (39,7%). 60 procent av patienterna fick trippelbehandling med betablockerare, mineralkortikoidantagonist samt antingen ACE-hämmare, ARB eller sakubitril/valsartan. 15 procent fick angiotensin-nepriylsinnhämmare. 32 procent av patienterna hade ICD. Det är anmärkningsvärt att nästan 25 procent av patienterna avbröt i förtid i båda grupperna och att biverkningar endast i liten utsträckning var anledningen till studieavbrott.</p> <p>Behandlingseffekten i VICTORIA var relativt liten och drevs av inläggning för hjärtsvikt. Vid 10,8 månaders uppföljningstid var den absoluta event-rate-reduktionen 4,2 händelser per 100 patientår, NNT för behandling med vericiguat under 1 år var cirka 24 patienter.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Flera läkemedel med påverkan på cGMP är för närvarande i pipeline [13]. Riociguat och IW-1973 är sGC stimulatorer med pågående fas II-studier [14, 15].</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Vericiguat studeras även vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion [18, 19] samt vid stabil kranskärslssjukdom, med eller utan hjärtsvikt [16, 17].</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>I en fas I-studie undersöks vericiguats QT/QTc förlängande egenskaper jämfört med placebo [18].</p>	
<p>Författare</p>	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Ishita Huq ST-läkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p>	
<p>Referenser</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <i>New ATC</i>. 2020 [cited 2020-11-25]; Available from: https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/?order_by=1_1&d=DESC. 2. NIHR Innovation Observatory. <i>Vericiguat for chronic heart failure with reduced ejection fraction</i>. 2019 [cited 2020-11-10]; Available from: http://www.io.nihr.ac.uk/report/vericiguat-for-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction/. 	



3. Bayer Press release. *June 5: Bayer submits vericiguat for marketing authorization in the EU and Japan for the treatment of chronic heart failure*. 2020 [cited 2020-11-05]; Available from: <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/Bayer-submits-vericiguat-marketing-authorization-EU-Japan-treatment-chronic-heart-failure?OpenDocument&sessionID=1606387847>.
4. Kunskapsstyrning hälso- och sjukvård. *Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Hjärtsvikt (remissversion 200916)*. 2020 [cited 2020-11-25]; Available from: <https://kunskapsstyrningvard.se/download/18.1a5e205f174969e1f2016646/1600276365849/Vardforlopp-Hjartsvikt-remiss.pdf>.
5. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård; Stöd för styrning och ledning*. 2018 [cited 2020-11-27]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-6-28.pdf>.
6. Murphy, S.P., N.E. Ibrahim, and J.L. Januzzi, *Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Review*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2020. **324**(5): p. 488-504.
7. Zarrinkoub, R., et al., *The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden*. *Eur J Heart Fail*, 2013. **15**(9): p. 995-1002.
8. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
9. Armstrong, P.W., et al., *Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(20): p. 1883-1893.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT02861534 A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) (MK-1242-001)*. 2020 [cited 2020-11-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02861534&cntry=&state=&city=&dist=>.
11. Gheorghiade, M., et al., *Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial*. *JAMA*, 2015. **314**(21): p. 2251-62.
12. Clinicaltrials.gov. *NCT01951625 Phase IIb Safety and Efficacy Study of Four Dose Regimens of BAY1021189 in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Suffering From Worsening Chronic Heart Failure (SOCRATES-REDUCED)*. 2016 [cited 2020-11-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01951625+&cntry=&state=&city=&dist=>.
13. Tamargo, J., R. Caballero, and E. Delpon, *New drugs in preclinical and early stage clinical development in the treatment of heart failure*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019. **28**(1): p. 51-71.
14. Clinicaltrials.gov. *NCT02744339 Pharmacodynamic Effects of Riociguat in Pulmonary Hypertension and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. 2020 [cited 2020-11-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02744339&cntry=&state=&city=&dist=>.
15. Clinicaltrials.gov. *NCT03254485 A Study of the Effect of IW-1973 on the Exercise Capacity of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF)*. 2019 [cited 2020-11-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03254485&cntry=&state=&city=&dist=>.
16. Clinicaltrials.gov. *NCT03255512 Vericiguat Drug-drug Interaction Study With Isosorbite Mononitrate in Stable Coronary Artery Disease Patients*. 2018 [cited 2020-11-25]; Available



- from:
[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03255512&cntry=&state=&city=&dist=.](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03255512&cntry=&state=&city=&dist=)
17. Clinicaltrials.gov. *NCT02617550 Vericiguat Drug-drug Interaction With Nitroglycerin in Stable Coronary Artery Disease Patients*. 2016 [cited 2020-11-25]; Available from:
[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02617550&cntry=&state=&city=&dist=.](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02617550&cntry=&state=&city=&dist=)
 18. Clinicaltrials.gov. *NCT03504982 Study to Evaluate the QT / QTc Interval Prolongation Potential of Vericiguat*. 2020 [cited 2020-11-25]; Available from:
[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03504982&cntry=&state=&city=&dist=.](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03504982&cntry=&state=&city=&dist=)

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.