

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VERQUVO (VERICIGUAT)

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica

Avaliação da comparticipação de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

27/10/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 19/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Vericiguat

Nome do medicamento: Verquvo

Apresentação(ões):

Verquvo - 14 Unidades, Comprimido revestido por película, 2.5 mg, registo n.º 5819610

Verquvo - 28 Unidades, Comprimido revestido por película, 2.5 mg, registo n.º 5819628

Verquvo - 14 Unidades, Comprimido revestido por película, 5 mg, registo n.º 5819644

Verquvo - 28 Unidades, Comprimido revestido por película, 5 mg, registo n.º 5819651

Verquvo - 14 Unidades, Comprimido revestido por película, 10 mg, registo n.º 5819677

Verquvo - 28 Unidades, Comprimido revestido por película, 10 mg, registo n.º 5819701

Titular da AIM: Bayer AG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Verquvo (Vericiguat) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática em doentes adultos com fração de ejeção reduzida, que se encontrem estabilizados após um acontecimento de descompensação recente requerendo terapêutica IV. Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do vericiguat associado à terapêutica standard otimizada em comparação com a terapêutica standard otimizada.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Verquvo (Vericiguat), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Em Portugal a insuficiência cardíaca é um problema de saúde pública. Atinge um elevado número de pessoas, associa-se a internamentos recorrentes e a morbilidade e mortalidade elevadas, e a sua prevalência continua a subir.

Estima-se que em Portugal, em 2018, a prevalência de doentes com insuficiência cardíaca crónica e disfunção sistólica (fração de ejeção reduzida) seria de aproximadamente 110.394 doentes. O número de doentes com fração de ejeção preservada seria de 159.717 doentes. Numa perspetiva de longo prazo, assumindo-se a manutenção das práticas clínicas atuais, estima-se que a prevalência de insuficiência cardíaca em Portugal continental aumente em cerca de 30% em 2035 e 33% em 2060, relativamente a 2011, com um número de 479.921 e 494.191 indivíduos afetados para 2035 e 2060, respetivamente.

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema significativo e crescente de saúde pública. Em cada ano, a IC tem um impacto de 108 mil milhões de dólares/ano na economia mundial, sendo que 60-70% destes custos são relativos a hospitalizações.

Apesar das terapêuticas disponíveis, a mortalidade permanece muito elevada, com mais de 50% dos doentes a não sobreviver nos cinco anos após o diagnóstico da doença.

Em Portugal, é expetável que em 2035 o número de doentes em ambulatório com IC em classe II da NYHA ascenda a 112.781 e em classes III e IV ascenda a mais de 136 000 indivíduos. As classes III e IV de NYHA correspondem a fases mais graves da doença, que se encontram associadas a um maior número de internamentos, logo a um impacto superior sobre o sistema nacional de saúde.

Em conclusão, estima-se que as hospitalizações e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca aumentem significativamente o seu peso pessoal e familiar, bem como o seu impacto económico para a sociedade em geral e, em particular, para o Serviço Nacional de Saúde

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O vericiguat é um estimulador da guanilato ciclase solúvel (GCs). A GCs é a enzima alvo do óxido nítrico, responsável por converter o trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). A insuficiência cardíaca está associada à diminuição da síntese do óxido nítrico (NO) e à diminuição da atividade do seu recetor, a GCs. A deficiência de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) contribui para a disfunção miocárdica e vascular. O vericiguat restaura a deficiência relativa na via de sinalização NO-GCs-GMPc através da estimulação direta da GCs, independentemente da sinergia com o NO, para aumentar os níveis de GMPc intracelular, o que pode melhorar tanto a função miocárdica como a função vascular. Os efeitos farmacodinâmicos do vericiguat são consistentes com o modo de ação de um estimulador da GCs, resultando em relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação.

Em Portugal o tratamento da insuficiência cardíaca segue as 2021 *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*, que foram endossadas pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia. As recomendações atuais para a abordagem farmacológica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFr) (FEVE<40%) assentam nas seguintes classes de medicamentos:

- Inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonista do recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina (ARNI), sendo que o ARNI pode ser considerado uma terapêutica de primeira linha em vez de um IECA; beta-bloqueante e antagonista do recetor mineralocorticoide (ARM), titulados nas doses máximas toleradas;
- Inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT-2) em todos os doentes, independentemente da existência de diabetes mellitus, optando por dapagliflozina 10mg (1x/dia se TFG>25ml/min/1.73m²) ou empagliflozina 10mg (1x/dia se TFG>20ml/min/1.73m²);

- Diuréticos de ansa para controlo de IC sintomática e com sinais de congestão;
- Os antagonistas dos recetores da angiotensina estão indicados nos doentes que não tolerem o IECA ou ARNI;
- Considerar a utilização de ivabradina em doentes sintomáticos com FEVE $\leq 35\%$, em ritmo sinusal e com frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm, quando intolerantes ao beta-bloqueante (BB) ou com BB em dose máxima tolerada.
- A digoxina pode ser considerada em doentes com ICFr sintomática e em ritmo sinusal, apesar do tratamento com um IECA (ou ARNI), um betabloqueador e um ARM, para reduzir o risco de hospitalização (hospitalizações por todas as causas e por IC).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes com insuficiência cardíaca crónica sintomática e com fração de ejeção reduzida, estabilizados após um acontecimento de descompensação recente requerendo terapêutica IV.	Vericiguat + Terapêutica standard otimizada	Terapêutica standard otimizada

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<i>Vericiguat</i> Dose inicial – 2,5 mg 1x/dia; Dose manutenção - 10 mg 1x/dia. Utilização em longo prazo.
	Medicamento comparador	Terapêutica standard otimizada.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação Atribuída	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Mortalidade Global	9	Crítico
Mortalidade Cardiovascular	9	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Internamento por IC descompensada	7	Crítico
Sintomas de IC por escala validada	7	Crítico
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico
Taxa de abandono da por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos de graves	8	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Agravamento da insuficiência renal	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo Victoria ⁽¹⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Nenhum

Estudos incluídos na análise

- Estudo Victoria ⁽¹⁾

Ensaio clínico de fase 3, randomizado, internacional, multicêntrico, de grupos paralelos, duplamente oculo, controlado por placebo e orientado por eventos.

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão dos estudos incluíam:

- Homem ou mulher com idade igual ou superior a 18 anos, sendo que nas mulheres se tinha de verificar um dos seguintes critérios:
 - Mulher com diagnóstico confirmado de menopausa primária ou secundária;
 - Mulher em idade fértil que concorde com abstinência sexual ou utilização de contraceção se relação sexual heterossexual.
- Diagnóstico de insuficiência cardíaca crónica (NYHA classe II a IV) sob terapêutica *standard of care* prévia a descompensação da IC;
- Hospitalização por IC nos 6 meses anteriores à aleatorização ou necessidade de terapêutica EV com diurético nos 3 meses anteriores à aleatorização;
- BNP ou NT-proBNP nos 30 dias prévios à aleatorização:
 - NT-proBNP ≥ 1000 pg/mL ou BNP ≥ 300 pg/mL em doentes em ritmo sinusal;
 - NT-proBNP ≥ 1600 pg/mL ou BNP ≥ 500 pg/mL em doentes em fibrilhação auricular;
- Fração de ejeção inferior a 45% em avaliação realizada nos 12 meses anteriores à aleatorização;

Critérios de Exclusão

Critérios de exclusão:

- Instabilidade clínica:
 - Administração de terapêutica EV nas 24h anteriores a aleatorização e/ou
 - PAS<100mmHg ou hipotensão sintomática;
- Utilização atual ou anterior de nitratos de longa ação ou doadores de óxido nítrico, incluindo o dinitrato de isossorbido, o mononitrato de isossorbido o nicorandil e a nitroglicerina sublingual;
- Utilização atual ou anterior de inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5) como o vardenafil, tadalafil e sildenafil;
- Utilização atual ou anterior de estimuladores da guanilato ciclase solúvel (GCs) como o riociguat;
- Alergia ou intolerância conhecida aos estimuladores da GCs;
- Aguardando transplante cardíaco, sob inotrópico EV em infusão contínua ou sob ou prevendo-se a implantação de um sistema de assistência ventricular;
- Doença cardíaca valvular primária ou intervenção valvular nos 3 meses anteriores à aleatorização;
- Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva;
- Miocardite aguda, amiloidose, sarcoidose, ou síndrome de Takotsubo
- Cardiomiopatia após transplante cardíaco;
- Cardiopatia induzida por taquicardia ou taquiarritmia não controlada;
- Síndrome coronário agudo ou revascularização coronária nos 60 dias prévios à aleatorização ou indicação para revascularização coronária aquando da randomização;
- Estenose carotídea sintomática, AIT ou AVC diagnosticados nos 60 dias prévios à aleatorização;
- Doença cardíaca congénita complexa;
- Endocardite ativa ou pericardite constrictiva;
- Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) <15 mL/min/1.73 m² ou diálise crónica;
- Insuficiência hepática grave com, por exemplo, encefalopatia;
- Doença oncológica maligna ou de outra etiologia com esperança de vida <3 anos;
- Necessidade de oxigenoterapia continua por doença pulmonar crónica;
- Doença pulmonar intersticial;
- Abuso atual de álcool ou drogas

- Participação atual ou nos últimos 30 dias em outros estudos com fármacos;
- Condicionantes mentais ou legais que impeçam o preenchimento do consentimento informado;
- Relação familiar com investigadores ou *staff* envolvidos neste ensaio;
- Mulher grávida ou a aleitar ou planeando engravidar ou aleitar durante o estudo.

Desenho do estudo

Os doentes foram aleatorizados na razão de 1:1, estando o desenho do estudo apresentado na figura 1.

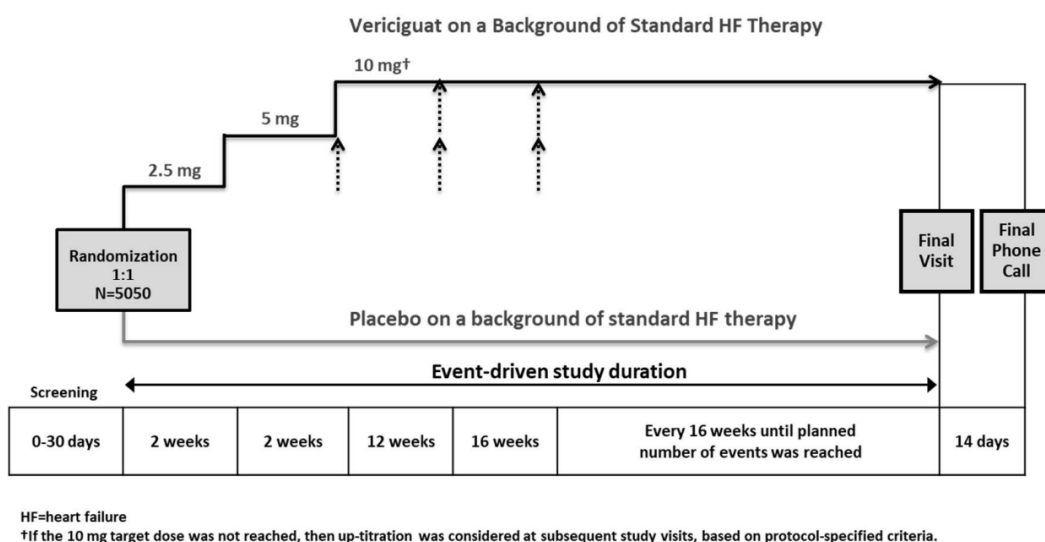


Figura 1 – Desenho do estudo.

Outcomes do estudo

O objetivo primário de eficácia do estudo foi o tempo decorrido até ocorrência do objetivo composto por morte cardiovascular ou hospitalização por agudização de insuficiência cardíaca.

Os objetivos secundários foram:

- Tempo decorrido até morte cardiovascular;
- Tempo decorrido até primeira hospitalização por insuficiência cardíaca (IC);
- Tempo decorrido até primeira e restantes hospitalizações por IC;

- Tempo decorrido até ocorrência do objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC;
- Tempo decorrido até mortalidade por todas as causas;

Outcomes de eficácia exploratórios:

- Tempo até ao primeiro internamento por insuficiência cardíaca ou episódio de urgência por insuficiência cardíaca;
- Tempo decorrido até primeira hospitalização por motivo cardiovascular;
- Número total de hospitalizações por IC;
- Número de dias com vida e sem hospitalização por insuficiência cardíaca;
- Tempo até ao primeiro evento combinado de morte cardiovascular, hospitalização por enfarto do miocárdio ou hospitalização por acidente vascular cerebral;
- Variação da qualidade de vida em relação ao valor base quantificado no início do seguimento (utilizando as escalas KCCQ e EQ-5D).

Foram ainda avaliados outcomes de segurança.

Análise estatística

Assumindo-se uma razão de risco de 0,80 na morte cardiovascular, foi estimada uma amostra de 4872 doentes, com uma expectativa de 782 eventos, o que daria ao estudo 80% de poder.

Foi planeada uma análise provisória para o momento em que se atingissem aproximadamente 75% das mortes cardiovasculares previstas, ou seja 587 eventos, e que a mediana de seguimento fosse de pelo menos 10 meses (cálculos feitos com base na incidência prevista que baseou o cálculo de amostragem).

Características basais dos doentes do estudo

Foram triadas um total de 6857 pessoas e 5050 foram randomizadas, numa razão de 1:1 para vericiguat (n=2526) e placebo (n=2524) (Figura 2).

O seguimento decorreu entre 25/09/2016 e 02/09/2019 (primeira consulta do primeiro participante e última consulta do último participante), sendo que a data de avaliação primária ocorreu a 18.06.2019.

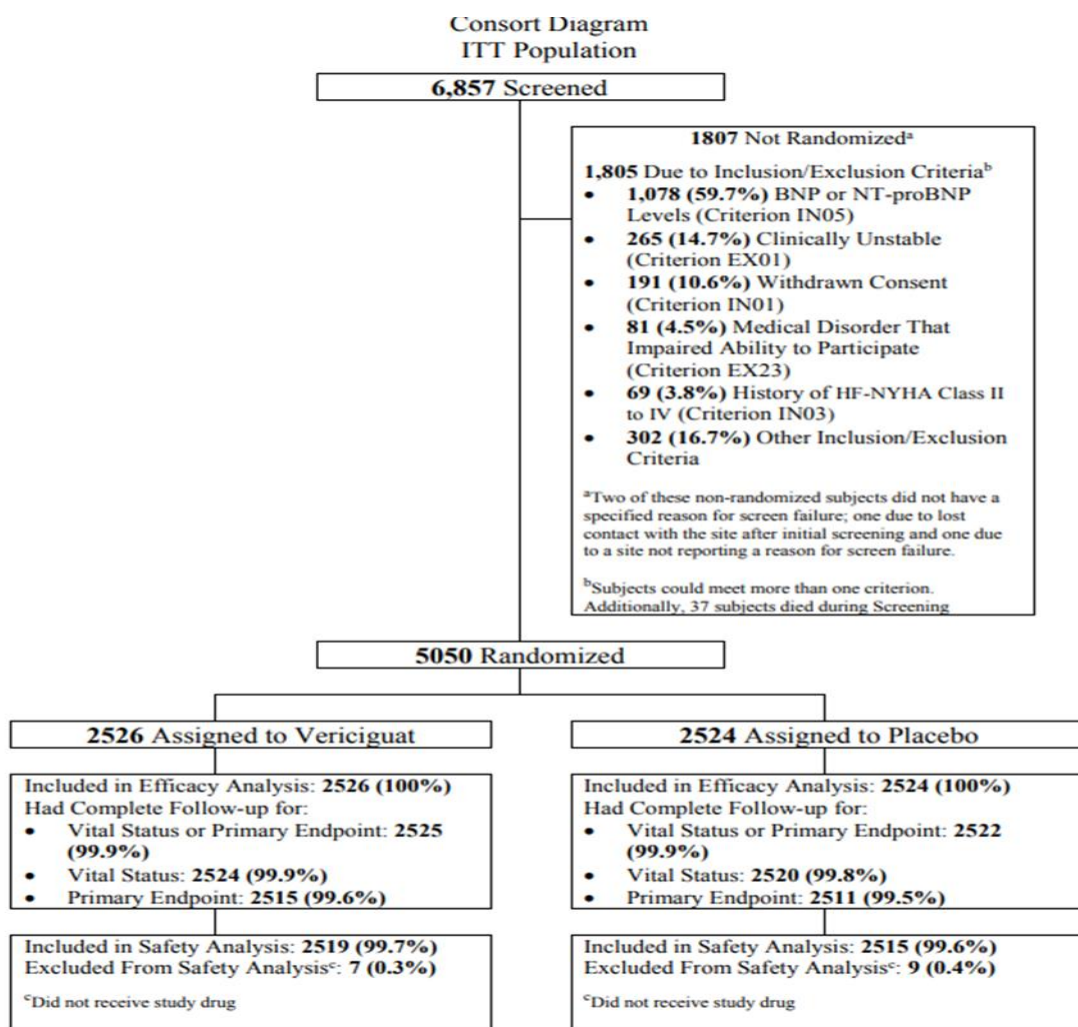


Figura 2 – Fluxo dos doentes durante o estudo.

O tempo médio entre o diagnóstico inicial de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e a randomização foi de 4,8 anos. Aquando da triagem a fração de ejeção (FE) média foi de 28,9%. Aproximadamente metade de todos os indivíduos teve uma FE <30% e 14,3% dos sujeitos apresentaram FE entre 40% e 45%. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) média na triagem foi 58,0 mL/min/1,73 m² e aproximadamente um décimo de todos os indivíduos tiveram uma TFGe ≤30 mL/min/1,73 m² (equação MDRD). Na randomização a maioria dos indivíduos foi categorizada como Classe II ou Classe III da NYHA e o nível médio de NT-proBNP foi de 2816,0 pg/mL. Aproximadamente dois terços dos indivíduos foram randomizados dentro de 3 meses de um evento índice de hospitalização por IC; os demais foram distribuídos de forma semelhante entre aqueles randomizados dentro de 3 a 6 meses de internamento por IC e os randomizados dentro de 3 meses de tratamento

com diuréticos IV em ambulatório para agravamento da IC. O tempo médio de qualquer evento índice para randomização foi de 32,0 dias. A proporção de sujeitos randomizado enquanto hospitalizado foi de 11,4%.

A tabela 4 mostra as características basais dos doentes incluídos no estudo. As características estão bem equilibradas entre o grupo do vericiguat e o placebo, não existindo desta forma enviesamentos espectáveis relativos às características dos doentes incluídos em cada um dos grupos.

Tabela 4 – Características basais dos doentes incluídos no estudo

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Gender						
Male	1,921	(76.0)	1,921	(76.1)	3,842	(76.1)
Female	605	(24.0)	603	(23.9)	1,208	(23.9)
Age (Years)						
≤50	223	(8.8)	247	(9.8)	470	(9.3)
51 to 60	446	(17.7)	427	(16.9)	873	(17.3)
61 to 70	758	(30.0)	753	(29.8)	1,511	(29.9)
71 to 80	737	(29.2)	778	(30.8)	1,515	(30.0)
≥81	362	(14.3)	319	(12.6)	681	(13.5)
Mean	67.5		67.2		67.3	
SD	12.2		12.2		12.2	
Median	69.0		68.0		69.0	
Range	24 to 98		23 to 97		23 to 98	
Race						
American Indian Or Alaska Native	24	(1.0)	28	(1.1)	52	(1.0)
Asian	571	(22.6)	561	(22.2)	1,132	(22.4)
Black	123	(4.9)	126	(5.0)	249	(4.9)
Multi-Racial	183	(7.2)	180	(7.1)	363	(7.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	3	(0.1)	11	(0.4)	14	(0.3)
Not Reported	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
White	1,621	(64.2)	1,618	(64.1)	3,239	(64.1)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	410	(16.2)	403	(16.0)	813	(16.1)
Not Hispanic Or Latino	2,044	(80.9)	2,065	(81.8)	4,109	(81.4)
Not Reported	39	(1.5)	29	(1.1)	68	(1.3)
Unknown	33	(1.3)	27	(1.1)	60	(1.2)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Geographic Region						
Eastern Europe	848	(33.6)	846	(33.5)	1,694	(33.5)
Western Europe	443	(17.5)	446	(17.7)	889	(17.6)
Asia Pacific	592	(23.4)	591	(23.4)	1,183	(23.4)
Latin and South America	362	(14.3)	362	(14.3)	724	(14.3)
North America	281	(11.1)	279	(11.1)	560	(11.1)
Race in North America						
Black	62	(2.5)	61	(2.4)	123	(2.4)
Non-Black	219	(8.7)	218	(8.6)	437	(8.7)
Outside North America	2,245	(88.9)	2,245	(88.9)	4,490	(88.9)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Height (cm)						
Subjects with data	2510		2497		5007	
Mean	168.0		168.0		168.0	
SD	9.9		9.8		9.9	
Median	168.0		168.0		168.0	
Range	130.0 to 202.0		114.0 to 203.2		114.0 to 203.2	
Weight (kg)						
Subjects with data	2516		2506		5022	
Mean	78.6		79.2		78.9	
SD	20.2		20.6		20.4	
Median	76.0		76.5		76.3	
Range	32.5 to 181.6		34.2 to 195.0		32.5 to 195.0	
Body Mass Index (kg/m²)						
Subjects with data	2509		2495		5004	
Mean	27.7		27.9		27.8	
SD	5.8		6.1		5.9	
Median	26.8		26.9		26.9	
Range	14.2 to 55.6		15.1 to 63.0		14.2 to 63.0	

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NT-proBNP at Randomization (pg/ml)						
Subjects with data	2414		2391		4805	
Mean	4803.7		4679.6		4741.9	
SD	7549.4		6053.6		6845.6	
Median	2803.5		2821.0		2816.0	
Range	10.0 to 175000.0		70.0 to 86155.0		10.0 to 175000.0	
eGFR Category at Randomization (mL/min/1.73 m²)						
≤30	259	(10.3)	247	(9.8)	506	(10.0)
>30 to ≤60	1,054	(41.7)	1,064	(42.2)	2,118	(41.9)
>60	1,161	(46.0)	1,174	(46.5)	2,335	(46.2)
Missing	52	(2.1)	39	(1.5)	91	(1.8)
eGFR at Randomization (mL/min/1.73 m²)						
Subjects with data	2474		2485		4959	
Mean	61.3		61.7		61.5	
SD	27.0		27.3		27.2	
Median	58.4		58.3		58.4	
Range	11.0 to 225.5		11.1 to 226.8		11.0 to 226.8	
Index Event						
HF Hospitalization within 3 Months	1,673	(66.2)	1,705	(67.6)	3,378	(66.9)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HF Hospitalization 3-6 Months	454	(18.0)	417	(16.5)	871	(17.2)
IV diuretic for HF (without hospitalization) within 3 Months	399	(15.8)	402	(15.9)	801	(15.9)
Time of Primary Diagnosis of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction to Randomization (Year)						
Subjects with data	2525		2521		5046	
Mean	4.7		4.8		4.8	
SD	5.5		5.4		5.4	
Median	2.9		2.9		2.9	
Range	0.0 to 57.8		0.0 to 48.4		0.0 to 57.8	
Time of Earliest Diagnosis of Heart Failure to Randomization (with or without Reduced Ejection Fraction) (Year)						
Subjects with data	2525		2521		5046	
Mean	5.1		5.3		5.2	
SD	5.7		5.7		5.7	
Median	3.3		3.3		3.3	
Range	0.0 to 57.8		0.0 to 48.4		0.0 to 57.8	
NYHA Class at Baseline						
NYHA Class I	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.0)
NYHA Class II	1,478	(58.5)	1,497	(59.3)	2,975	(58.9)
NYHA Class III	1,010	(40.0)	993	(39.3)	2,003	(39.7)
NYHA Class IV	35	(1.4)	31	(1.2)	66	(1.3)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Missing	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
CCSA Class at Baseline						
No Angina	2,148	(85.0)	2,147	(85.1)	4,295	(85.0)
CCSA Class 1	203	(8.0)	202	(8.0)	405	(8.0)
CCSA Class 2	121	(4.8)	123	(4.9)	244	(4.8)
CCSA Class 3	51	(2.0)	51	(2.0)	102	(2.0)
CCSA Class 4	3	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Use of Sacubitril/Valsartan at Baseline						
Yes	360	(14.3)	371	(14.7)	731	(14.5)
No	2,161	(85.6)	2,148	(85.1)	4,309	(85.3)
Missing	5	(0.2)	5	(0.2)	10	(0.2)
History of Tobacco Use Assessed at Baseline						
Yes	1,477	(58.5)	1,495	(59.2)	2,972	(58.9)
No	1,049	(41.5)	1,029	(40.8)	2,078	(41.1)
NT-proBNP and creatinine for eGFR analyzed by central lab.						

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
eGFR at Screening (mL/min/1.73 m²)						
Subjects with data	2519		2520		5039	
Mean	57.4		58.5		58.0	
SD	22.21		23.38		22.81	
Median	56.0		56.0		56.0	
Range	15.0 to 160.0		15.0 to 195.2		15.0 to 195.2	
eGFR Category at Screening (mL/min/1.73 m²)						
≥15 to ≤30	259	(10.3)	254	(10.1)	513	(10.2)
>30 to ≤60	1,294	(51.2)	1,268	(50.2)	2,562	(50.7)
>60	966	(38.2)	998	(39.5)	1,964	(38.9)
Missing	7	(0.3)	4	(0.2)	11	(0.2)
Ejection Fraction (%) Recorded at Screening						
Subjects with data	2516		2520		5036	
Mean	29.0		28.8		28.9	
SD	8.26		8.34		8.30	
Median	30.0		29.0		30.0	
Range	6.0 to 45.0		5.0 to 45.0		5.0 to 45.0	
Ejection Fraction (%) Category Recorded at Screening						
<30%	1,210	(47.9)	1,280	(50.7)	2,490	(49.3)
≥30% to <35%	515	(20.4)	461	(18.3)	976	(19.3)
≥35% to <40%	433	(17.1)	417	(16.5)	850	(16.8)
≥40% to ≤45%	358	(14.2)	362	(14.3)	720	(14.3)
Missing	10	(0.4)	4	(0.2)	14	(0.3)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2,526		2,524		5,050	
Time from Index Event to Randomization (days)						
Subjects with data	2500		2500		5000	
Mean	50.9		49.5		50.2	
SD	46.08		47.05		46.57	
Median	33.0		31.0		32.0	
Range	2.0 to 343.0		2.0 to 621.0		2.0 to 621.0	
Time from Index Event of HF Hospitalization (Admission Date) to Randomization (days)						
Subjects with data	2117		2114		4231	
Mean	54.2		52.7		53.4	
SD	48.22		49.50		48.86	
Median	35.0		33.0		34.0	
Range	2.0 to 343.0		2.0 to 621.0		2.0 to 621.0	
Time from Index Event of IV Diuretics Treatment to Randomization (days)						
Subjects with data	383		386		769	
Mean	32.6		32.0		32.3	
SD	24.89		23.67		24.27	
Median	26.0		25.5		26.0	
Range	2.0 to 180.0		2.0 to 105.0		2.0 to 180.0	
Index events include heart failure hospitalization or IV diuretic treatment without hospitalization prior to randomization.						

A prescrição basal de fármacos para a IC refere-se aos medicamentos com início anterior à primeira dose de medicamento do estudo. As categorias de medicamentos anteriores mais frequentes foram: diuréticos (99,2%), betabloqueantes (94,2%), fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina (89,5%) e agentes antitrombóticos (89,1%) e foram geralmente equilibrados entre os grupos de tratamento. Estavam medicados com 3 classes diferentes de fármacos (inibidor do sistema renina-angiotensina, BB ou ARM) 59.7% dos participantes, apenas 14.5% com sacubitril/valsartan e 3% com um inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2).

As terapêuticas concomitantes também se encontram bem equilibradas em ambos os grupos (Tabela 5).

Tabela 5 – Terapêuticas concomitantes no estudo

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2526		2524		5050	
Subjects with data	2521		2519		5040	
With one or more SOC treatments	2517	(99.8)	2513	(99.8)	5030	(99.8)
With no SOC treatment	4	(0.2)	6	(0.2)	10	(0.2)
Beta Blocker						
Yes	2349	(93.2)	2342	(93.0)	4691	(93.1)
No	172	(6.8)	177	(7.0)	349	(6.9)
Reasons for not on the treatment						
Contraindication	28	(1.1)	19	(0.8)	47	(0.9)
Side Effect or Treatment Intolerance	31	(1.2)	44	(1.7)	75	(1.5)
Subject or physician preference	99	(3.9)	99	(3.9)	198	(3.9)
Other	14	(0.6)	15	(0.6)	29	(0.6)
ACE-I or ARB						
Yes	1847	(73.3)	1853	(73.6)	3700	(73.4)
No	674	(26.7)	666	(26.4)	1340	(26.6)
Reasons for not on the treatment						
Contraindication	50	(2.0)	36	(1.4)	86	(1.7)
Side Effect or Treatment Intolerance	87	(3.5)	93	(3.7)	180	(3.6)
Subject currently taking the combination of Sacubitril/Valsartan	215	(8.5)	208	(8.3)	423	(8.4)
Subject or physician preference	290	(11.5)	286	(11.4)	576	(11.4)
Other	32	(1.3)	43	(1.7)	75	(1.5)
MRA						
Yes	1747	(69.3)	1798	(71.4)	3545	(70.3)
No	774	(30.7)	721	(28.6)	1495	(29.7)
Reasons for not on the treatment						
Contraindication	62	(2.5)	71	(2.8)	133	(2.6)
Not Indicated by treatment guidelines	126	(5.0)	115	(4.6)	241	(4.8)
Side Effect or Treatment Intolerance	86	(3.4)	85	(3.4)	171	(3.4)
Subject or physician preference	458	(18.2)	408	(16.2)	866	(17.2)
Other	42	(1.7)	42	(1.7)	84	(1.7)
Sacubitril/Valsartan						
Yes	360	(14.3)	371	(14.7)	731	(14.5)
No	2161	(85.7)	2148	(85.3)	4309	(85.5)
Reasons for not on the treatment						
Contraindication	63	(2.5)	47	(1.9)	110	(2.2)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sacubitril/Valsartan						
Not Indicated by treatment guidelines	512	(20.3)	517	(20.5)	1029	(20.4)
Side Effect or Treatment Intolerance	46	(1.8)	44	(1.7)	90	(1.8)
Subject or physician preference	928	(36.8)	884	(35.1)	1812	(36.0)
Treatment Not Available	482	(19.1)	486	(19.3)	968	(19.2)
Other	130	(5.2)	170	(6.7)	300	(6.0)
ICD						
Yes	696	(27.6)	703	(27.9)	1399	(27.8)
No	1825	(72.4)	1816	(72.1)	3641	(72.2)
Reasons for not on the treatment						
Not Indicated by treatment guidelines	842	(33.4)	831	(33.0)	1673	(33.2)
Side Effect or Treatment Intolerance	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Subject or physician preference	650	(25.8)	671	(26.6)	1321	(26.2)
Treatment Not Available	192	(7.6)	182	(7.2)	374	(7.4)
Other	134	(5.3)	127	(5.0)	261	(5.2)
Biventricular Pacemaker						
Yes	370	(14.7)	369	(14.6)	739	(14.7)
No	2151	(85.3)	2150	(85.4)	4301	(85.3)
Reasons for not on the treatment						
Not Indicated by treatment guidelines	1110	(44.0)	1128	(44.8)	2238	(44.4)
Side Effect or Treatment Intolerance	7	(0.3)	5	(0.2)	12	(0.2)
Subject or physician preference	715	(28.4)	718	(28.5)	1433	(28.4)
Treatment Not Available	183	(7.3)	171	(6.8)	354	(7.0)
Other	136	(5.4)	128	(5.1)	264	(5.2)
Standard of Care Device						
No Device	1708	(67.8)	1717	(68.2)	3425	(68.0)
ICD Only	443	(17.6)	433	(17.2)	876	(17.4)
Biventricular Pacemaker Only	117	(4.6)	99	(3.9)	216	(4.3)
ICD and Biventricular Pacemaker	253	(10.0)	270	(10.7)	523	(10.4)
Any RAS Inhibitor (ACE-I or ARB or Sacubitril/Valsartan)						
Yes	2194	(87.0)	2210	(87.7)	4404	(87.4)
No	327	(13.0)	309	(12.3)	636	(12.6)

	Vericiguat		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Two or more SOC Medications						
No	221	(8.8)	210	(8.3)	431	(8.6)
Yes	2300	(91.2)	2309	(91.7)	4609	(91.4)
MRA + Any RAS Inhibitor	91	(3.6)	100	(4.0)	191	(3.8)
Beta Blocker + Any RAS Inhibitor	569	(22.6)	532	(21.1)	1101	(21.8)
MRA + Beta Blocker	160	(6.3)	148	(5.9)	308	(6.1)
MRA + Beta Blocker + Any RAS Inhibitor	1480	(58.7)	1529	(60.7)	3009	(59.7)
MRA: Mineralocorticoid Receptor Antagonist. ICD: Implantable Cardioverter-Defibrillators. ACE-I: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. ARB: Angiotensin II Receptor Blocker. RAS: Renin-Angiotensin System. SOC: Standard of Care.						

Resultados de eficácia

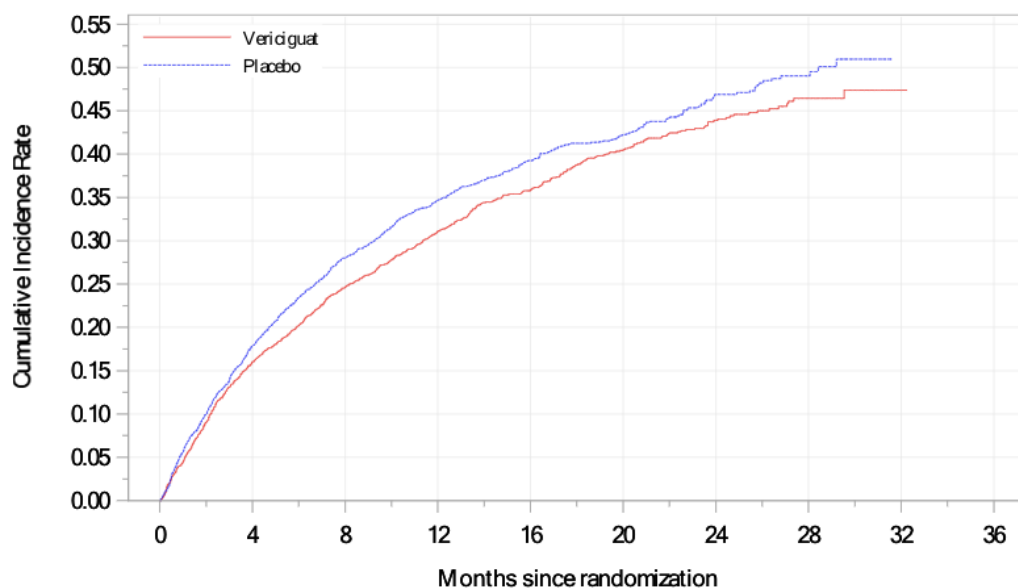
Na medida de eficácia primária composta observou-se um HR 0.90 [95% CI, 0.82-0.98]; p=0.019 (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultados dos outcomes de eficácia do estudo

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual % [†]	KM% (95% CI) [‡]	n	(%)	Annual % [†]	KM% (95% CI) [‡]	HR (95% CI) [§]	p-Value
Primary Composite Endpoint	897	(35.5)	33.6	43.9 (41.5, 46.4)	972	(38.5)	37.8	46.9 (44.4, 49.4)	0.90 (0.82, 0.98)	0.019
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)			747	(29.6)				
Cardiovascular Death	206	(8.2)			225	(8.9)				

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
[†] Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
[‡] Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
[§] Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
^{||} From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

A figura 3 mostra o outcome primário do estudo ao longo do tempo, sendo evidenciada a separação das curvas, de forma favorável ao vericiguat.



Number of subjects at risk

Vericiguat	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	402	609	733	803	857	885	896	897	897
Placebo	0	448	694	823	890	924	960	969	972	972

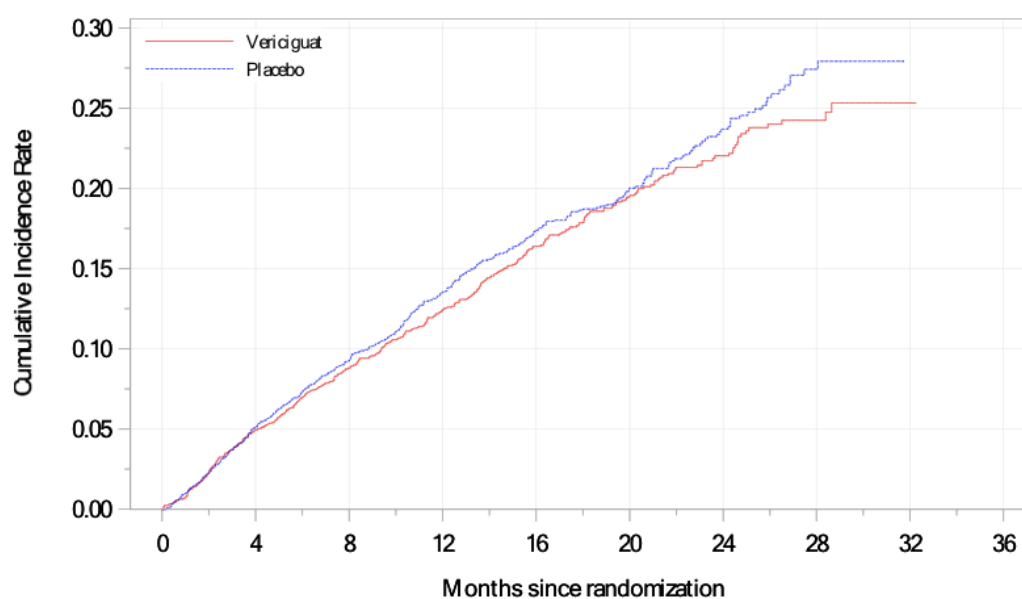
Figura 3 – Outcome primário ao longo do estudo

No outcome secundário tempo decorrido até morte cardiovascular não existiu diferença significativa na população global (HR 0.93 [95% CI, 0.81-1.06]; p=0.269). (Tabela 7 e Figura 4).

Tabela 7 – Resultados da mortalidade cardiovascular

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual % [†]	KM% (95% CI) [‡]	n	(%)	Annual % [†]	KM% (95% CI) [‡]	HR (95% CI) [§]	p-Value
Cardiovascular Death	414	(16.4)	12.9	22.0 (20.0, 24.2)	441	(17.5)	13.9	23.7 (21.6, 26.0)	0.93 (0.81, 1.06)	0.269
Heart Failure	165	(6.5)			191	(7.6)				
Myocardial Infarction	10	(0.4)			11	(0.4)				
Stroke	7	(0.3)			16	(0.6)				
Other Cardiovascular Event	13	(0.5)			9	(0.4)				
Sudden Cardiac Death	107	(4.2)			113	(4.5)				
Undetermined Cause Of Death	112	(4.4)			101	(4.0)				

[†] Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
[‡] Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
[§] Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
^{||} From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
 N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
 Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).



Number of subjects at risk

Vericiguat	2526	2376	1968	1468	1070	779	487	185	1	0
Placebo	2524	2370	1951	1439	1045	768	471	157	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	124	217	286	344	379	400	412	414	414
Placebo	0	129	228	310	366	395	424	440	441	441

Figura 4 – Tempo até à morte cardiovascular do estudo

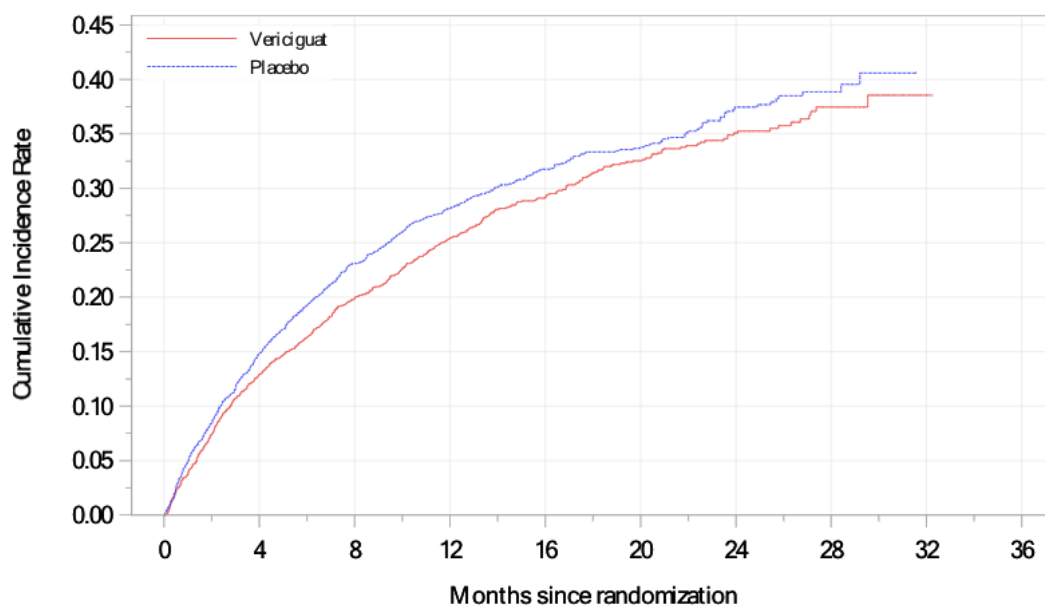
No tempo decorrido até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca o tratamento com vericiguat foi ligeiramente superior ao placebo com um HR 0.90 [95% CI, 0.81-1.00]; p=0.048.

A tabela 8 e a figura 5 mostram os resultados do tempo até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca.

Tabela 8 – Resultados do tempo até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual % [†]	KM% (95% CI) [‡]	n	(%)	Annual % [†]	KM% (95% CI) [‡]	HR (95% CI) [§]	p-Value
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)	25.9	35.1 (32.7, 37.6)	747	(29.6)	29.1	37.5 (35.0, 40.0)	0.90 (0.81, 1.00)	0.048

[†] Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
[‡] Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
[§] Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
^{||} From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
 N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
 Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).



Number of subjects at risk

Vericiguat	2526	2098	1620	1153	825	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2052	1554	1096	771	558	323	110	0	0

Cumulative number of events up to the time point

Vericiguat	0	319	479	578	628	664	682	690	691	691
Placebo	0	366	557	648	695	716	740	745	747	747

Figura 5 – Tempo até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca

Na análise do tempo decorrido até ao total de hospitalizações por insuficiência cardíaca (primeira e restantes) obteve-se um HR 0.91 [95% CI, 0.84-0.99]; $p=0.023$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 38.3 no grupo vericiguat a 42.4 no grupo placebo (Tabela 9)

Tabela 8 – Resultados do tempo decorrido até ao total de hospitalizações por insuficiência cardíaca

	Vericiguat (N=2526)			Placebo (N=2524)			Hazard Ratio [§] (95% CI)	p-Value
	n	Total Follow-up Time (years)	Annual % [†]	n	Total Follow-up Time (years)	Annual % [†]		
Total Events	1223	3190.7	38.3	1336	3151.0	42.4	0.91 (0.84, 0.99)	0.023
Subjects with only one event	415			431				
Subjects with only two events	160			179				
Subjects with only three events	55			75				
Subjects with $\geq$ four events	61			62				

[†] Total events per 100 subject years of follow up.
[‡] Vericiguat over placebo.
[§] Calculated based on Andersen-Gill model controlling for stratification factors (defined by region and race). Robust standard errors are used to account for correlations of event times within a subject.
^{||} Total number of heart failure hospitalizations (first and recurrent).
 N=Number of subjects in ITT population.
 Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

Na análise do tempo decorrido até ao objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca obteve-se um HR 0.90 [95% CI, 0.83-0.98]; $p=0.021$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 35.9 no grupo vericiguat a 40.1 no grupo placebo (Tabela 9 e Figura 6).

Tabela 9 – Resultados do tempo decorrido até ao objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca

	Vericiguat (N=2526)				Placebo (N=2524)				Treatment Comparison	
	n	(%)	Annual % [†]	KM% (95% CI) [‡]	n	(%)	Annual % [†]	KM% (95% CI) [‡]	HR (95% CI) [§]	p-Value
Secondary Composite Endpoint	957	(37.9)	35.9	46.1 (43.6, 48.6)	1032	(40.9)	40.1	49.3 (46.9, 51.9)	0.90 (0.83, 0.98)	0.021
All-cause Mortality	266	(10.5)			285	(11.3)				
Heart Failure Hospitalization	691	(27.4)			747	(29.6)				

For subjects with multiple events, only the first event contributing to the composite endpoint is counted in the table.
[†] Total subjects with an event per 100 subject years at risk.
[‡] Kaplan-Meier estimate and confidence interval at 2 years.
[§] Hazard ratio (Vericiguat over Placebo) and confidence interval from Cox proportional hazard model controlling for stratification factors (defined by region and race).
^{||} From log-rank test stratified by the stratification factors defined by region and race.
 N=Number of subjects in ITT population. n=Number of subjects with an event.
 Based on data up to the primary completion date (18Jun2019).

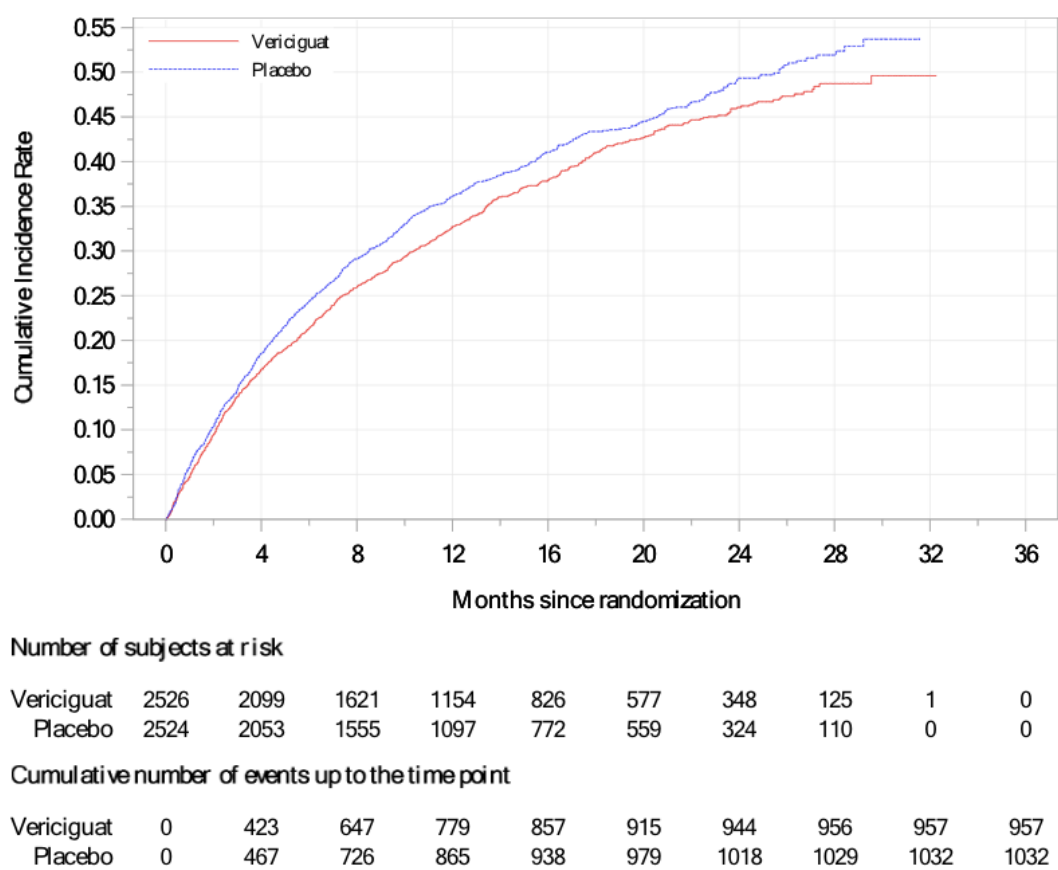


Figura 6 - Tempo decorrido até ao objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca

No tempo até mortalidade por todas as causas não existiu diferença estatística significativa entre ambos os grupos (HR 0.95 [95% CI, 0.84-1.07]; p=0.377).

No tempo até ao primeiro internamento por insuficiência cardíaca ou episódio de urgência por insuficiência cardíaca o tratamento com vericiguat resultou em uma redução de risco relativo de 11% em comparação com placebo (HR 0.89 [95% CI, 0.81-0.99]; p=0.030).

No tempo até à primeira hospitalização por motivo cardiovascular o tratamento com vericiguat resultou em uma redução de risco relativo de 12% em comparação com placebo (HR 0.88 [95% CI, 0.81-0.96]; p=0.005).

No número total de hospitalizações por insuficiência cardíaca não existiu diferença estatística significativa entre vericiguat e placebo (HR 0.90 [95% CI, 0.79-1.02]; p=0.093).

Na variação da qualidade de vida entre o valor basal e o registado na semana 32 (utilizando as escalas KCCQ e EQ-5D) não existiu diferença estatística significativa entre vericiguat e placebo.

As classes de NYHA sofreram variação similar entre o grupo vericiguat e placebo durante o período de seguimento.

Resultados de segurança

O tratamento com vericiguat foi geralmente bem tolerado. No geral, as incidências de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos vericiguat e placebo. Mais indivíduos no grupo vericiguat tiveram eventos adversos (EAs) relacionados com o fármaco em estudo comparativamente com o grupo placebo; no entanto, o número de indivíduos com EAs graves relacionados com os fármacos em estudo foi baixo e semelhante entre os grupos, sendo que a taxa de eventos adversos graves que condicionaram descontinuação da terapêutica foi sobreponível em ambos os grupos (Tabela 10).

Tabela 10 – Tabela resumo dos eventos adversos

	Vericiguat		Placebo		Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
	n	(%)	n	(%)	
Subjects in population	2,519		2,515		
with one or more adverse events	2,027	(80.5)	2,036	(81.0)	-0.5 (-2.7, 1.7)
with no adverse event	492	(19.5)	479	(19.0)	0.5 (-1.7, 2.7)
with drug-related [‡] adverse events	367	(14.6)	294	(11.7)	2.9 (1.0, 4.7)
with non-serious adverse events	1,935	(76.8)	1,928	(76.7)	0.2 (-2.2, 2.5)
with serious adverse events	826	(32.8)	876	(34.8)	-2.0 (-4.7, 0.6)
with serious drug-related adverse events	30	(1.2)	20	(0.8)	0.4 (-0.2, 1.0)
with dose modification [§] due to an adverse event	653	(25.9)	606	(24.1)	1.8 (-0.6, 4.2)
who died	83	(3.3)	85	(3.4)	-0.1 (-1.1, 0.9)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-0.1, 0.2)
discontinued drug due to an adverse event	167	(6.6)	158	(6.3)	0.3 (-1.0, 1.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	64	(2.5)	47	(1.9)	0.7 (-0.1, 1.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	71	(2.8)	87	(3.5)	-0.6 (-1.6, 0.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	13	(0.5)	8	(0.3)	0.2 (-0.2, 0.6)

Os eventos adversos fatais ocorreram em 3,3% dos doentes do grupo vericiguat e 3,4% do grupo placebo.

Eventos adversos graves não fatais registaram-se em 32,8% dos doentes do grupo vericiguat e 34,8% do grupo placebo.

Descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos 6,6% dos doentes do grupo do vericiguat e 6,3% do grupo placebo.

Ocorreram eventos adversos em 80,5% dos doentes do grupo do vericiguat em 81,0% do grupo placebo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Mortalidade Global

No estudo VICTORIA o tempo até mortalidade por todas as causas não existiu diferença estatística significativa entre ambos os grupos (HR 0.95 [95% CI, 0.84-1.07]; $p=0.377$).

Na análise do tempo decorrido até ao objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca obteve-se um HR 0.90 [95% CI, 0.83-0.98]; $p=0.021$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 35.9 no grupo vericiguat a 40.1 no grupo placebo.

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do vericiguat no outcome mortalidade global.

Mortalidade Cardiovascular

No outcome secundário tempo decorrido até morte cardiovascular não existiu diferença significativa na população global (HR 0.93 [95% CI, 0.81-1.06]; $p=0.269$).

Na medida de eficácia primária composta por mortalidade cardiovascular e internamento por insuficiência cardíaca observou-se um HR 0.90 [95% CI, 0.82-0.98]; $p=0.019$.

Assim, não existe evidencia de valor terapêutico acrescentado do vericiguat na mortalidade cardiovascular, apesar de existir evidência de valor terapêutico acrescentado do vericiguat no outcome cardiovascular composto primário definido no estudo.

Qualidade de Vida

Os dados disponíveis, pelo definido no protocolo de avaliação estatística dos estudos, para a qualidade de vida, são meramente exploratórios.

Internamento por IC descompensada

No tempo decorrido até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca o tratamento com vericiguat foi ligeiramente superior ao placebo com um HR 0.90 [95% CI, 0.81-1.00]; p=0.048.

Na análise do tempo decorrido até ao total de hospitalizações por insuficiência cardíaca (primeira e restantes) obteve-se um HR 0.91 [95% CI, 0.84-0.99]; p=0.023. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 38.3 no grupo vericiguat a 42.4 no grupo placebo.

Na medida de eficácia primária composta por mortalidade cardiovascular e internamento por insuficiência cardíaca observou-se um HR 0.90 [95% CI, 0.82-0.98]; p=0.019.

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do vericiguat no internamento por insuficiência cardíaca.

Sintomas de IC por escala validada

Pela metodologia estatística definida nos estudos os resultados da avaliação deste outcome são meramente exploratórios, não possuindo validade estatística.

Mortalidade por eventos adversos

Os eventos adversos fatais ocorreram em 3,3% dos doentes do grupo vericiguat e 3,4% do grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo com vericiguat no outcome mortalidade por eventos adversos.

Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos

Descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos 6,6% dos doentes do grupo do vericiguat e 6,3% do grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo com vericiguat no outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

Eventos adversos graves

Eventos adversos graves não fatais registaram-se em 32,8% dos doentes do grupo vericiguat e 34,8% do grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo com vericiguat no outcome eventos adversos graves.

Eventos adversos

Ocorreram eventos adversos em 80,5% dos doentes do grupo do vericiguat em 81,0% do grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo com do vericiguat no outcome eventos adversos.

Agravamento da insuficiência renal

Os eventos adversos renais agudos ocorreram em 2,5% dos doentes do grupo vericiguat e 2,0% do grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo com vericiguat no outcome agravamento da insuficiência renal.

7. Qualidade da evidência submetida

Na avaliação da qualidade dos estudos VICTORIA não foram encontrados riscos significativos de enviesamento dos resultados obtidos. A qualidade do estudo é elevada.

Relativamente à extrapolação dos dados do estudo para a realidade atual salienta-se que o estudo é adequado, contudo na atualidade pelas guias de orientação será espectável uma maior utilização na terapêutica otimizada de sacubitril e de Inibidor do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT-2). Este fator reduz o nível de confiança dos resultados obtidos.

A confiança nos resultados desce desta forma um nível, sendo os resultados classificados como indicativos.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analizou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de vericiguat para o “tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática em doentes adultos com fração de ejeção reduzida, que se encontrem estabilizados após um acontecimento de descompensação recente requerendo terapêutica IV”.

Na matriz de avaliação definida inicialmente o vericiguat associado à terapêutica standard otimizada foi comparada com os melhores cuidados de suporte.

Foi submetido o estudo VICTORIA ensaio clínico de fase 3, randomizado, internacional, multicêntrico, de grupos paralelos, duplamente oculto, controlado por placebo e orientado por eventos.

No estudo VICTORIA a terapêutica com vericiguat foi adicionado á terapêutica standard otimizada de acordo com a prescrição dos investigadores, tendo sido justificado o motivo da não utilização dos tratamentos na altura preconizados. A utilização de inibidores da neprilisina e de inibidores SGLT2 não foi limitada na utilização terapêutica. Considerou-se desta forma que apesar da utilização mais reduzida

destes fármacos que o espectável atualmente, apesar de reduzir a confiança nos resultados atingidos, não é limitativa para considerar o estudo adequado para a presente avaliação.

Constatou-se que no estudo VICTORIA o outcome primário composto por mortalidade cardiovascular e internamento por insuficiência cardíaca observou-se um HR 0.90 [95% CI, 0.82-0.98]; $p=0.019$.

Observou-se ainda que no VICTORIA, no outcome secundário tempo decorrido até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca o tratamento com vericiguat foi ligeiramente superior ao placebo com um HR 0.90 [95% CI, 0.81-1.00]; $p=0.048$. Na análise do tempo decorrido até ao total de hospitalizações por insuficiência cardíaca (primeira e restantes) obteve-se um HR 0.91 [95% CI, 0.84-0.99]; $p=0.023$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 38.3 no grupo vericiguat a 42.4 no grupo placebo.

Na análise do tempo decorrido até ao objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca obteve-se um HR 0.90 [95% CI, 0.83-0.98]; $p=0.021$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 35.9 no grupo vericiguat a 40.1 no grupo placebo.

Na análise dos outcomes individuais mortalidade global, mortalidade cardiovascular, qualidade de vida e variação dos sintomas de insuficiência cardíaca, não existe diferença estatisticamente significativa ou não existem dados adequados para análise dos outcomes.

O estudo foi desenhado para avaliar uma diferença significativa do outcome primário cardiovascular composto, que foi atingida e que não foi desenhado para ter poder para analisar os outcomes isoladamente.

Constatou-se que no estudo VICTORIA não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

Dado a decisão ser tomada baseada em outcomes compostos que não estavam definidos na matriz de avaliação, a magnitude do efeito é classificada como não quantificável, apesar de estar convencida do valor terapêutico acrescentado do vericiguat na indicação em avaliação.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do vericiguat associado à terapêutica standard otimizada em comparação com a terapêutica standard otimizada, no tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática em doentes adultos com fração de ejeção reduzida, que se encontrem estabilizados após um acontecimento de descompensação recente requerendo terapêutica IV.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo VICTORIA ensaio clínico de fase 3, randomizado, internacional, multicêntrico, de grupos paralelos, duplamente oculto, controlado por placebo e orientado por eventos;
- No estudo VICTORIA a terapêutica com vericiguat foi adicionado á terapêutica standard otimizada de acordo com a prescrição dos investigadores, tendo sido justificado o motivo da não utilização dos tratamentos na altura preconizados. A utilização de inibidores da neprilisina e de inibidores SGLT2 não foi limitada na utilização terapêutica;
- No estudo VICTORIA o outcome primário composto por mortalidade cardiovascular e internamento por insuficiência cardíaca observou-se um HR 0.90 [95% CI, 0.82-0.98]; $p=0.019$;
- No VICTORIA, no outcome secundário tempo decorrido até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca o tratamento com vericiguat foi ligeiramente superior ao placebo com um HR 0.90 [95% CI, 0.81-1.00]; $p=0.048$. Na análise do tempo decorrido até ao total de hospitalizações por insuficiência cardíaca (primeira e restantes) obteve-se um HR 0.91 [95% CI, 0.84-0.99]; $p=0.023$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 38.3 no grupo vericiguat a 42.4 no grupo placebo. Na análise do tempo decorrido até ao objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca obteve-se um HR 0.90 [95% CI, 0.83-0.98]; $p=0.021$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 35.9 no grupo vericiguat a 40.1 no grupo placebo.
- Na análise dos outcomes individuais mortalidade global, mortalidade cardiovascular, qualidade de vida e variação dos sintomas de insuficiência cardíaca, não existe

diferença estatisticamente significativa ou não existem dados adequados para análise dos outcomes;

- Nos estudos VICTORIA não foram evidenciados problemas significativos de segurança

9. Valor terapêutico acrescentado

Analizou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de vericiguat para o “tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática em doentes adultos com fração de ejeção reduzida, que se encontrem estabilizados após um acontecimento de descompensação recente requerendo terapêutica IV”.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável do vericiguat associado à terapêutica standard otimizada em comparação com a terapêutica standard otimizada, no tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática em doentes adultos com fração de ejeção reduzida, que se encontrem estabilizados após um acontecimento de descompensação recente requerendo terapêutica IV.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo VICTORIA ensaio clínico de fase 3, randomizado, internacional, multicêntrico, de grupos paralelos, duplamente oculto, controlado por placebo e orientado por eventos;
- No estudo VICTORIA a terapêutica com vericiguat foi adicionado á terapêutica standard otimizada de acordo com a prescrição dos investigadores, tendo sido justificado o motivo da não utilização dos tratamentos na altura preconizados. A utilização de inibidores da neprilisina e de inibidores SGLT2 não foi limitada na utilização terapêutica;
- No estudo VICTORIA o outcome primário composto por mortalidade cardiovascular e internamento por insuficiência cardíaca observou-se um HR 0.90 [95% CI, 0.82-0.98]; p=0.019;

- No VICTORIA, no outcome secundário tempo decorrido até à primeira hospitalização por insuficiência cardíaca o tratamento com vericiguat foi ligeiramente superior ao placebo com um HR 0.90 [95% CI, 0.81-1.00]; $p=0.048$. Na análise do tempo decorrido até ao total de hospitalizações por insuficiência cardíaca (primeira e restantes) obteve-se um HR 0.91 [95% CI, 0.84-0.99]; $p=0.023$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 38.3 no grupo vericiguat a 42.4 no grupo placebo. Na análise do tempo decorrido até ao objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca obteve-se um HR 0.90 [95% CI, 0.83-0.98]; $p=0.021$. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 35.9 no grupo vericiguat a 40.1 no grupo placebo.
- Na análise dos outcomes individuais mortalidade global, mortalidade cardiovascular, qualidade de vida e variação dos sintomas de insuficiência cardíaca, não existe diferença estatisticamente significativa ou não existem dados adequados para análise dos outcomes;
- Nos estudos VICTORIA não foram evidenciados problemas significativos de segurança

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Verquvo (vericiguat) no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) crónica sintomática em doentes adultos com fração de ejeção reduzida, que se encontrem estabilizados após um acontecimento de descompensação recente requerendo terapêutica intravenosa.

O comparador considerado foi terapêutica standard otimizada (SoC), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2022).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo VICTORIA (ensaio clínico de fase 3, randomizado, internacional, multicêntrico, de grupos paralelos, duplamente oculto, controlado por placebo e orientado por eventos) e está conforme a população definida pela avaliação farmacoterapêutica (CE-CATS, 2022).

Recorda-se que a CE-CATS no parecer farmacoterapêutico considerou que no estudo VICTORIA o outcome primário composto por mortalidade cardiovascular e internamento por IC observou um HR

0.90 [95% CI, 0.82-0.98]. No outcome secundário tempo decorrido até à primeira hospitalização por IC o tratamento com vericiguat foi ligeiramente superior ao placebo com um HR 0.90 [95% CI, 0.81-1.00]. Na análise do tempo decorrido até ao total de hospitalizações por IC (primeira e restantes) obteve-se um HR 0.91 [95% CI, 0.84-0.99]. Na análise do tempo decorrido até ao objetivo composto por mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC obteve-se um HR 0.90 [95% CI, 0.83-0.98]. Verifica-se que a taxa anual de eventos varia de 35.9 no grupo vericiguat a 40.1 no grupo placebo.

A perspetiva dos custos adoptada no caso de referência é a do SNS. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico em caso base foi definido como lifelong, o que corresponde no modelo eletrónico a um seguimento da coorte até aos 100 anos (ponto no qual só 0.01% da coorte se encontra viva para ambos os tratamentos em comparação). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

Foi desenvolvido um modelo de coorte Markov com ciclos de aproximadamente trinta dias e correção de meio ciclo; a abordagem de modelização é justificada como sendo “Modelos tradicionalmente usados”. O modelo tem 4 estadios de saúde: vivo (“alive”), pós-primeiro evento de hospitalização por IC (“Post HF hospitalization event 1”), pós-eventos subsequentes de hospitalização por IC (“Post HF hospitalization ≥ 2 ”) e morte (“dead”). O modelo usa os eventos de hospitalização como proxy para progressão de doença. O modelo permite ainda a ocorrência de eventos (onde os indivíduos que tem estes eventos só permanecem por um ciclo), distinguindo entre o primeiro evento de hospitalização por IC (“HF hospitalization event 1”) e eventos subsequentes de hospitalização por IC (“HF hospitalization event ≥ 2 ”).

O modelo considera que vericiguat + SoC comparado com SoC tem um efeito terapêutico consistindo de: a) redução de eventos de internamento IC (primeiro e subsequentes); b) redução da mortalidade CV em doentes sem eventos prévios de internamento IC; c) redução da mortalidade CV em doentes no período depois de um evento prévio de internamento IC (primeiro e subsequentes).

A coorte entra no modelo no estadio ‘vivo’ que corresponde a um estadio em que os indivíduos estão “vivos e sem episódio(s) prévio(s) de internamento por IC” e pode aí permanecer até ter o primeiro evento de hospitalização por IC (com uma probabilidade T1 – taxa de internamento por IC), morrer por causas cardiovasculares (CV) (com uma probabilidade T2- taxa de mortalidade por doenças CV de doentes sem episódios de internamento por IC) ou morrer por causas não CV. A mortalidade não CV aplica-se a todos os indivíduos vivos no modelo (não ilustrada no diagrama) e é informada pela mortalidade geral na população portuguesa. Os indivíduos que sofrem o primeiro evento de hospitalização por IC estão sujeitos a mortalidade CV (com probabilidade T4 – taxa de mortalidade por

doenças CV de doentes internados por IC). O risco de morte CV tem probabilidade T5 (taxa de mortalidade por doenças CV de doentes com episódios prévios de internamento por IC).

Dados do ensaio clínico VICTORIA foram utilizados para estimar probabilidades de transição no modelo. Não é claro como a evidência do ensaio VICTORIA foi considerada para informar a decisão de modelizar eventos subsequentes de internamento IC. Existe escassez de dados para informar eventos subsequentes de internamento e, como tal as transições associadas a estes eventos subsequentes são modeladas com as mesmas equações de risco que as transições associadas com o primeiro evento de internamento (T1, T4 e T5).

Modelos de regressão foram utilizados para extrapolar e estimar as probabilidades de transição entre estadios no modelo. Para cada um dos modelos de regressão, sete curvas de sobrevivência paramétricas standard foram aplicadas. Fitting dos modelos e extrapolação foram validadas clinicamente.

O modelo incluiu os eventos adversos (EA) graves com maior incidência em cada braço de tratamento de acordo com o ensaio clínico VICTORIA (Armstrong et al., 2020), nomeadamente hipotensão e insuficiência renal aguda. A desutilidade, custos e incidência associados aos EA e às urgências hospitalares por IC foram aplicados no primeiro ciclo do modelo.

As utilidades de estadio foram estimadas com base em dados EQ-5D-5L recolhidas no ensaio VICTORIA e valorizadas de acordo com a tarifa portuguesa correspondente (Ferreira et al., 2019). Um modelo estatístico de regressão com efeitos mistos (linear mixed effects, LME) aos dados EQ-5D-5L da população ITT do ensaio VICTORIA. Foi considerada que a utilidade de estadio é independente do tratamento. Foi considerado um decrescimento de utilidade devido a eventos de internamento por IC informado pela literatura e assumiu-se que os eventos teriam a duração de m ciclo (aplicado no primeiro ciclo no modelo para cada um dos tratamentos).

As categorias de recursos considerados no modelo são as associadas aos seguintes custos: a) aquisição da terapêutica; b) seguimento dos doentes em tratamento – incluindo consultas, episódios de urgência, meios complementares de diagnóstico e terapêutica; c) internamentos por IC; d) internamentos por EA; e e) cuidados de fim de vida para doentes com IC.

Os consumos de recursos de saúde associados a um a) e b) são informados pelos resultados de um painel de peritos. As fontes de evidência para os custos unitários citadas pelo proponente para valorizar os recursos de saúde incluem: Portaria nº 207/2017 (internamentos e urgências sem internamento, MCDT e consultas) e base de dados da IQVIA relativa ao valor e volume de vendas entre agosto de 2021 e julho de 2022, no Infomed (Infarmed, 2022), e nas deliberações de determinação de preços de

referência, para o trimestre corrente (julho a setembro de 2022) (Infarmed, 2022). Para cada substância ativa, estimou-se o custo por dose diária definida (WHO, 2021).

Foi realizada uma análise de sensibilidade aos principais parâmetros do modelo, cujos valores estão sujeitos a incerteza. Os resultados do caso base do modelo são robustos à maioria dos parâmetros analisados, sendo sensíveis à taxa de atualização (se esta for 0%), ao horizonte temporal (se este for de 10 anos), às opções de modelização das curvas paramétricas para a taxa de mortalidade CV em doentes sem episódios de internamento (se escolhido o modelo lognormal), para a taxa de internamento por IC (se escolhido o modelo Gompertz) e para a taxa de mortalidade CV em doentes com prévios episódios de internamento por IC.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão, concluindo que o tratamento vericiguat poderá ser financiado no contexto português mediante uma redução do preço. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos: a) incerteza na extrapolação e duração do efeito terapêutico dada a imaturidade dos dados e follow up do estudo VICTORIA; e b) incerteza estrutural resultante de como os eventos subsequentes foram modelados, tendo em conta os dados disponíveis no ensaio clínico.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

CSR do estudo VICTORIA

Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico do GAE