

# Position paper ANMCO: Impiego di vericiguat nello scompenso cardiaco: dalle evidenze al posizionamento terapeutico

Stefania Angela Di Fusco<sup>1</sup>, Alessandro Alonzo<sup>1</sup>, Alberto Aimo<sup>2</sup>, Andrea Matteucci<sup>1</sup>, Rita Cristina Myriam Intravaia<sup>3</sup>, Stefano Aquilani<sup>1</sup>, Manlio Cipriani<sup>4</sup>, Leonardo De Luca<sup>5</sup>, Alessandro Navazio<sup>6</sup>, Serafina Valente<sup>7</sup>, Michele Massimo Gulizia<sup>8</sup>, Domenico Gabrielli<sup>5,9</sup>, Fabrizio Oliva<sup>10</sup>, Furio Colivicchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma

<sup>2</sup>Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

<sup>3</sup>Cardiologia 4-Diagnostica e Riabilitativa, Dipartimento Cardioracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

<sup>4</sup>U.O. Cardiologia, Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione-ISMETT, Palermo

<sup>5</sup>U.O.C. Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

<sup>6</sup>S.O.C. Cardiologia Ospedaliera, Presidio Ospedaliero Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL di Reggio Emilia - IRCCS, Reggio Emilia

<sup>7</sup>Dipartimento Cardio-Toracico, A.O.U. Senese, Ospedale Santa Maria alle Scotte, Siena

<sup>8</sup>U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

<sup>9</sup>Fondazione per il Tuo cuore - Heart Care Foundation, Firenze

<sup>10</sup>Cardiologia 1-Emodinamica, Dipartimento Cardioracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

In the growing therapeutic armamentarium for heart failure management, vericiguat represents an innovative therapeutic option. The biological target of this drug is different from that of other drugs for heart failure. Indeed, vericiguat does not inhibit neurohormonal systems overactivated in heart failure or sodium-glucose cotransporter 2 but stimulates the biological pathway of nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate, which is impaired in patients with heart failure. Vericiguat has recently been approved by international and national regulatory authorities for the treatment of patients with heart failure and reduced ejection fraction who are symptomatic despite optimal medical therapy and have worsening heart failure. This ANMCO position paper summarizes key aspects of vericiguat mechanism of action and provides a review of available clinical evidence. Furthermore, this document reports use indications based on international guideline recommendations and local regulatory authority approval at the time of writing.

**Key words.** Heart failure; Nitric oxide; Vericiguat.

G Ital Cardiol 2023;24(4):323-331

## INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca per la sua elevata prevalenza (1% nella popolazione di età <55 anni e >10% nella popolazione di età >70 anni)<sup>1</sup> e per l'alta frequenza di ospedalizzazioni (1 volta l'anno dopo la prima diagnosi)<sup>2</sup> ad essa correlata ha un enorme impatto economico sul sistema sanitario. Nonostante il ritmo incalzante con cui si è andata evolvendo la terapia delle malattie cardiovascolari negli ultimi decenni, in considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione,

nel prossimo futuro ci si attende un significativo incremento del numero assoluto di individui affetti da insufficienza cardiaca. Da qui l'attenzione costante della ricerca scientifica per lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche in grado ridurre il rischio di ospedalizzazioni e la mortalità dei pazienti affetti da questa complessa sindrome clinica. In effetti, anche se i significativi progressi farmacologici e non nel campo specifico dell'insufficienza cardiaca hanno certamente consentito un miglioramento sia della qualità che dell'aspettativa di vita soprattutto nelle forme con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), la prognosi resta tuttora sfavorevole. Nel contesto di un crescente armamentario terapeutico per la gestione dell'HFrEF, con sacubitril/valsartan e glicoflone inclusi, al fianco di betabloccanti e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, come terapia medica raccomandata nelle ultime linee guida internazionali per l'insufficienza cardiaca<sup>1,3</sup>, si inserisce un'ulteriore possibilità terapeutica rappresentata da vericiguat. Si tratta di un nuovo farmaco per il trattamento dell'insuffi-

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 20.12.2022; accettato 23.12.2022.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr.ssa Stefania Angela Di Fusco** U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Via Martinotti 20, 00135 Roma  
e-mail: doctstefania@hotmail.com, stefaniaa.difusco@aslroma1.it

cienza cardiaca sviluppato grazie ad un intenso programma di ricerca scientifica che ha studiato agenti terapeutici il cui target è lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale, due processi strettamente correlati tra loro e coinvolti nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca<sup>4</sup>. In considerazione del suo meccanismo d'azione, vericiguat è un farmaco innovativo nell'ambito dell'insufficienza cardiaca. Infatti, a differenza degli altri farmaci dimostratisi in grado di modificare la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca, i quali agiscono inibendo il sistema neuro-ormonale o l'enzima cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), vericiguat stimola l'attività di un enzima, la guanilato ciclastasi solubile (sGC), e dunque promuove la sintesi di guanosina monofosfato ciclica (cGMP), mediatore di diversi effetti favorevoli nell'ambito dell'insufficienza cardiaca.

In questo documento dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) viene descritto il meccanismo d'azione di questo nuovo farmaco con i relativi effetti biologici, vengono riportate le principali evidenze cliniche a favore del suo impiego nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e discusse le attuali raccomandazioni delle linee guida internazionali. Infine, il documento offre indicazioni pratiche per un appropriato utilizzo clinico al fine di ottenere il massimo beneficio dalla terapia e minimizzarne i possibili effetti avversi.

## MECCANISMO D'AZIONE ED EFFETTI BIOLOGICI DI VERICIGUAT

In molte malattie cardiovascolari e nell'insufficienza cardiaca in particolare, l'infiammazione conica e la disfunzione vascolare determinano una ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO) con conseguente ridotta sintesi di cGMP. I ridotti livelli di cGMP vanno a favorire la progressione del danno cardiovascolare e renale.

Vericiguat appartiene alla classe di farmaci stimolatori di sGC come riociguat, che è il primo dei farmaci di questa classe ad aver avuto un impiego clinico. Vericiguat si differenzia da riociguat per l'emivita più lunga che ne permette una somministrazione orale una volta al giorno<sup>5</sup>. Vericiguat agisce da nitrovasodilatatore e lavora in sinergia con l'NO endogeno stimolando la sGC e favorendo la produzione di cGMP anche in condizioni di bassi livelli di NO, ma a differenza di altri nitrovasodilatatori non induce tolleranza nel lungo termine<sup>6</sup>. L'NO è un mediatore chiave di diverse funzioni del sistema cardiovascolare agendo sul tono vascolare e sulle performance del miocardio. Una ridotta attività della via biologica NO-sGC-cGMP e conseguente ridotta sintesi di cGMP è causa di disfunzione endoteliale. Nel contesto dell'insufficienza cardiaca i livelli di NO endogeno sono ridotti a causa della ridotta biodisponibilità di L-arginina dovuta all'aumentata attività dell'arginasi, della down-regulation o disaccoppiamento dell'NO-sintetasi endoteliale (eNOS) e dell'inattivazione dell'NO da parte dell'anione superossido. A ciò si aggiungono l'aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'inibitore endogeno dell'eNOS e la ridotta affinità per NO della forma ossidata di sGC<sup>7</sup>.

Gli effetti di vericiguat mediati dall'azione sulla via NO-sGC-cGMP, che è compromessa nell'insufficienza cardiaca, sono molteplici tra cui il miglioramento delle funzioni cardiache e vascolari e la riduzione della fibrosi (Figura 1).

L'aumento del cGMP riduce il tono vascolare e quindi contrasta sia l'aumento del postcarico di entrambi i ventricoli, secondario alla costrizione vascolare sistemica e polmonare, che l'incongrua risposta vasomotoria regionale del letto vascolare renale e coronarico, tutti fenomeni comuni nell'insufficienza cardiaca a cui contribuisce l'insufficiente attività della via NO-sGC-cGMP<sup>8,9</sup>.

Inoltre, l'aumentata produzione di cGMP, inducendo la fosforilazione della titina da parte della proteinchinasi G, è in grado di migliorare l'indice cardiaco e attenuare il rimodellamento del ventricolo sinistro<sup>8</sup>. Tra gli effetti extracardiaci che possono concorrere al beneficio di vericiguat nei pazienti con insufficienza cardiaca vi è anche un potenziale effetto nefroprotettivo dovuto all'inibizione della fibrosi renale<sup>10</sup>. È opportuno sottolineare che anche sacubitril, altro agente utilizzato in combinazione con valsartan nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, ha tra i suoi effetti l'aumento del cGMP secondario all'incremento dei livelli dei peptidi natriuretici che, a loro volta, sono attivatori del cGMP.

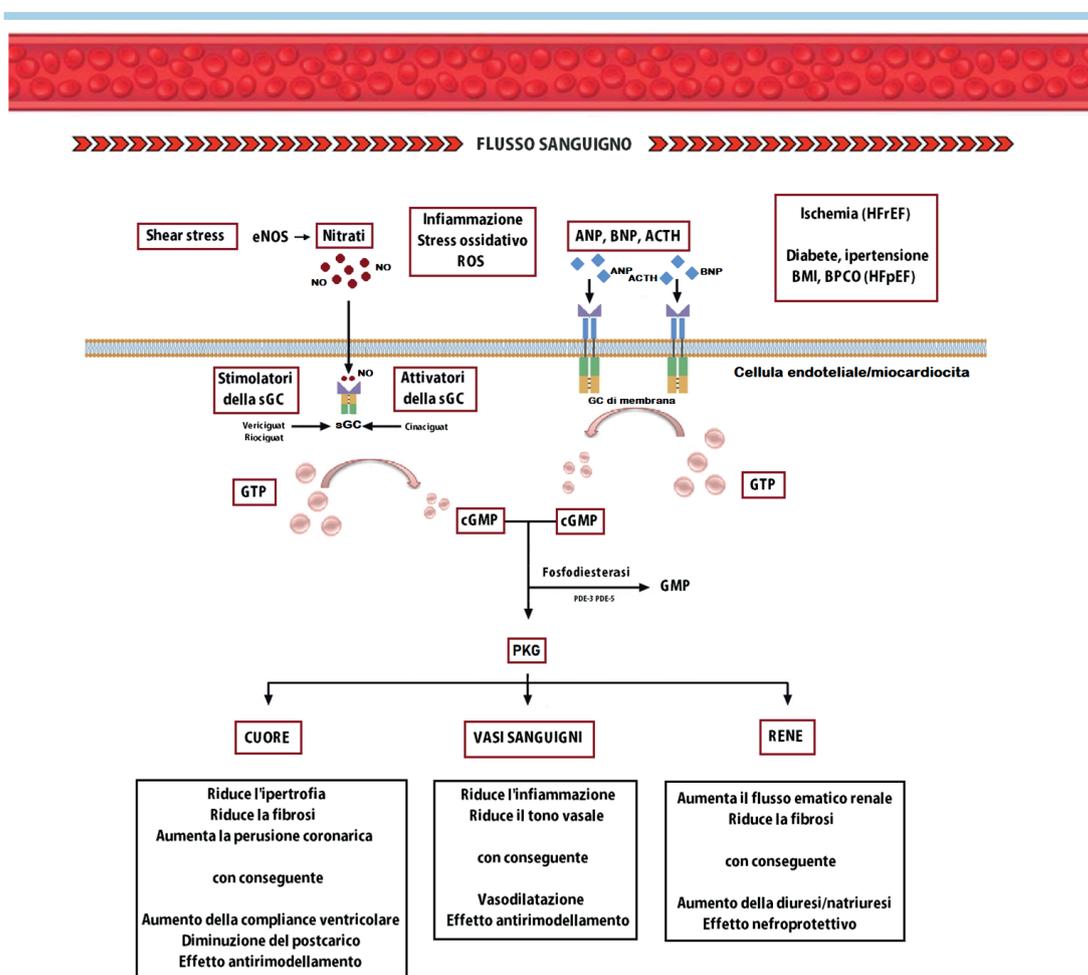
Vi sono, dunque, solide premesse a favore della via NO-sGC-cGMP come target terapeutico per il trattamento dell'insufficienza cardiaca<sup>11</sup>.

## EVIDENZE CLINICHE DI EFFICACIA E SICUREZZA

Vericiguat è stato inizialmente testato in studi clinici di fase 1 condotti tra luglio 2011 e maggio 2017 su soggetti volontari sani. Questi studi hanno valutato la sicurezza, la tollerabilità ed i profili farmacocinetici e farmacodinamici del farmaco a diversi dosaggi<sup>5</sup>. Globalmente gli studi clinici di fase 1 hanno dimostrato che vericiguat è ben tollerato alla dose  $\leq 10$  mg e che la sua biodisponibilità è maggiore e la farmacocinetica meno variabile se assunto con il cibo<sup>5</sup>. Le caratteristiche farmacocinetiche di vericiguat sono riportate nella Tabella 1. Inoltre, è stato evidenziato un basso profilo di interazioni farmacologiche, tale da non richiedere aggiustamenti di dose e confermando una buona maneggevolezza nei pazienti con multiple comorbidità che richiedono una terapia polifarmacologica, come i pazienti con insufficienza cardiaca<sup>12</sup>.

Le prime evidenze su vericiguat in pazienti con insufficienza cardiaca sono fornite dallo studio di fase 2 SOCRATES-REDUCED, condotto per verificare la dose ottimale e la tollerabilità del farmaco in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione (FE, <45%)<sup>13</sup>. Lo studio, nonostante non abbia raggiunto l'endpoint primario di ridurre i livelli di frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP), ha fornito importanti indicazioni su efficacia e sicurezza del farmaco. Infatti, l'analisi esplorativa secondaria ha dimostrato una relazione dose-dipendente, statisticamente significativa, sia per la riduzione dei valori di NT-proBNP che per l'incremento della FE con il dosaggio di 10 mg. Inoltre, nel gruppo vericiguat è stata osservata una riduzione del tasso composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo, anche se lo studio non era dimensionato per verificare endpoint clinici. Infine, il farmaco ha garantito un buon profilo di sicurezza e tollerabilità nella totalità dei gruppi in trattamento attivo<sup>13</sup>.

Su tali basi è nato lo studio VICTORIA, che rappresenta il caposaldo su cui si fondano le principali evidenze cliniche su vericiguat<sup>14</sup>. Si tratta di uno studio di fase 3, randomizzato, controllato ed in doppio cieco, in cui sono stati arruolati 5050



**Figura 1.** Rappresentazione schematica della via NO-sGC-cGMP e degli effetti mediati dall'attivazione di questa via biologica a livello di cuore, vasi e rene. A sinistra è riportata l'attivazione del recettore della sGC ad opera dell'ossido nitrico e degli attivatori/stimolatori del recettore stesso. A destra è riportata l'attivazione del recettore di membrana della guanilato ciclastasi da parte dei peptidi natriuretici atriali e dell'ACTH. Entrambe le vie hanno come effetto comune la produzione di cGMP a partire dal GTP e l'attivazione della proteinchinasi G.

ACTH, ormone adreno-corticotropo; ANP, peptide natriuretico atriale; BMI, indice di massa corporea; BNP, peptide natriuretico di tipo B; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; cGMP, guanosina monofosfato ciclica; eNOS, ossido nitrico-sintetasi endoteliale; GTP, guanosina trifosfato; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; NO, ossido nitrico; PKG, protein chinasi G; ROS, specie reattive dell'ossigeno; sGC; guanilato ciclastasi solubile.

pazienti con diagnosi di insufficienza cardiaca (classe New York Heart Association [NYHA] II-IV) e FE <45%, randomizzati a ricevere vericiguat (partendo da una dose iniziale di 2.5 mg/die, per arrivare ad una dose target di 10 mg/die) o placebo, in aggiunta alla terapia medica ottimale. L'endpoint primario composto era rappresentato dalla mortalità per cause cardiovascolari e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei due gruppi delineavano una popolazione di pazienti ad elevato rischio clinico, con un'età media di 67 anni, composta per più di tre quarti da uomini, con valori di NT-proBNP mediano di 2816 ng/l e con una FE media del 29%. Durante il follow-up, che ha avuto una durata mediana di 10.8 mesi, nei pazienti in trattamento attivo è stata osservata una riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario (hazard ratio [HR] 0.90, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.83-0.98; p=0.02), trainata sostanzialmente da un più basso numero di ospedalizzazioni (HR 0.90,

IC 95% 0.81-1.00). L'evento morte per cause cardiovascolari si è verificato nel 16.4% dei pazienti del gruppo vericiguat e nel 17.5% dei pazienti del gruppo placebo (HR 0.93, IC 95% 0.81-1.06). L'efficacia del farmaco è stata confermata in tutti i sottogruppi prespecificati, ad eccezione dei pazienti anziani

**Tabella 1.** Caratteristiche farmacocinetiche di vericiguat.

Parametro	
Tempo per il raggiungimento dello steady state	6 giorni
Biodisponibilità quando viene assunto con i pasti	98%
Volume medio di distribuzione in soggetti sani	44 l
Legame alle proteine plasmatiche	98%
Emivita nei pazienti con scompenso cardiaco	30h

(>75 anni) e nel quartile con valori di NT-proBNP più elevati (>5314 pg/ml)<sup>14</sup>. Il tasso di incidenza di avversi quali ipotensione sintomatica e sincope è risultato simile nei due gruppi, confermando il buon profilo di sicurezza del farmaco.

Successivamente alla pubblicazione del trial VICTORIA, sono state realizzate numerose analisi post-hoc con l'obiettivo di verificare ed integrare i dati emersi dallo studio principale. Ad esempio, Ezekowitz et al.<sup>15</sup> hanno osservato che solo oltre il valore soglia di 8000 ng/l di NT-proBNP, l'utilizzo di vericiguat non determina un significativo beneficio clinico. Tale dato può essere spiegato considerando che valori così alti identificano una popolazione mediamente più sintomatica, di età più avanzata e con maggiore compromissione della funzione renale. Quando la popolazione dei pazienti inclusi nello studio VICTORIA è stata analizzata sulla base dell'intervallo di tempo tra la randomizzazione e l'ultimo ricovero per scompenso cardiaco, un ricovero recente è stato confermato come fattore associato ad un più alto rischio di outcome sfavorevole con incidenza di eventi che aumentava quanto più breve era l'intervallo dall'ultimo ricovero senza però impattare il beneficio del trattamento con vericiguat<sup>16</sup>. Anche la presenza di fibrillazione atriale, presente in circa il 50% dei pazienti dello studio VICTORIA ed a cui notoriamente si associa un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, non influenza l'impatto positivo del trattamento con il farmaco<sup>17</sup>. Un altro dato emerso da un'analisi post-hoc dello studio VICTORIA è il possibile effetto di vericiguat sui livelli di emoglobina (Hb). Infatti, è stata osservata una lieve seppur significativa riduzione dei livelli di Hb ( $-0.38 \pm 1.27$  g/dl) nel gruppo in trattamento attivo rispetto al gruppo di controllo ( $0.14 \pm 1.30$  g/dl). Tuttavia, un'analisi approfondita ha evidenziato che tale effetto si verifica solo nelle prime 16 settimane di trattamento, con successiva stabilizzazione dei livelli di Hb, e non influenza i benefici del farmaco<sup>18</sup>. Un'ulteriore analisi condotta sui pazienti arruolati nello studio VICTORIA suddividendoli sulla base della presenza o meno di malattia coronarica, ha confermato che entrambi i gruppi beneficiano ugualmente del trattamento, nonostante i primi globalmente abbiano una prognosi nettamente peggiore<sup>19</sup>. Un altro contesto in cui è stata esaminata l'efficacia clinica di vericiguat è quello dei pazienti con insufficienza renale cronica. In questa analisi post-hoc dello studio VICTORIA sono stati inclusi tutti i pazienti del trial di cui era nota la funzione renale all'arruolamento (4956 dei 5050 totali del trial VICTORIA)<sup>20</sup>. Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), calcolata con la formula Modification of Diet in Renal Disease [eGFR =  $175 \times (\text{creatinina sierica})^{-1.154} \times (\text{età})^{-0.203} \times 0.742$  (se femmina)  $\times 1.212$  (se di etnia africana)] <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, nonostante presentassero più comorbidità, valori di NT-proBNP più elevati e prognosi peggiore, il beneficio del trattamento si manteneva nell'intero spettro dei valori di eGFR, a partire da un filtrato glomerulare  $\geq 15$  ml/min, che rappresentava il valore minimo per l'inclusione nel trial<sup>20</sup>. Un'ulteriore analisi che ha valutato i pazienti a maggior rischio di eventi ipotensivi, come i pazienti più anziani con valori di pressione arteriosa sistolica più bassa all'arruolamento e quelli in trattamento con sacubitril/valsartan, ha confermato la sicurezza del farmaco, con un'efficacia indipendente dai valori pressori all'arruolamento<sup>21</sup>.

Confrontando le caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio VICTORIA con quelle dei pazienti inclusi negli studi di fase 3 che hanno valutato gli altri due trattamenti farmacologici (sacubitril/valsartan<sup>22</sup> e gliflozine<sup>23,24</sup>) recentemente

introdotti nella pratica clinica, e raccomandati per il trattamento dell'HFrEF, risulta evidente che i pazienti dello studio VICTORIA avevano un differente profilo di rischio (Tabella 2). Il più alto tasso di eventi nello studio VICTORIA ha consentito un follow-up più breve (mediana di follow-up 11 mesi vs 27, 18 e 16 mesi negli studi PARADIGM-HF, DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced, rispettivamente) per raggiungere un numero di eventi, che componevano l'endpoint primario, sufficiente per avere una significativa differenza di incidenza tra il gruppo placebo ed il gruppo in trattamento attivo (37.8% vs 33.6% eventi)<sup>14</sup>.

Infine, l'ambito delle evidenze cliniche di vericiguat non è limitato esclusivamente all'HFrEF, ma negli ultimi anni sono emersi anche dati sul suo utilizzo nell'insufficienza cardiaca a FE preservata (HFpEF). In tale contesto, il primo studio pubblicato è stato il SOCRATES-PRESERVED, uno studio clinico di fase 2b ideato con l'obiettivo di determinare la dose ottimale e la tollerabilità del farmaco in pazienti con insufficienza cardiaca e FE >45%<sup>25</sup>. Lo studio non è riuscito a dimostrare un'efficacia per i due endpoint primari, rappresentati dalla riduzione dei livelli di NT-proBNP e riduzione del volume atriale sinistro a 12 settimane, mentre vericiguat è risultato ben tollerato ed associato ad un miglioramento della qualità della vita, valutata con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) clinical summary score. Tale dato tuttavia non è stato confermato da un successivo studio clinico, il VITALITY-HFpEF, nel quale sono stati arruolati 789 pazienti dalle caratteristiche simili ai pazienti inclusi nello studio SOCRATES-PRESERVED e seguiti per un totale di 24 settimane<sup>26</sup>. Tale studio non dimostra infatti un vantaggio di vericiguat in termini di variazione rispetto all'inizio del trattamento delle limitazioni fisiche, valutate con il KCCQ physical limitation score e come distanza percorsa al test del cammino dei 6 min, che rappresentavano rispettivamente l'endpoint primario e secondario dello studio. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi, più ampi, con follow-up più lunghi e con endpoint clinici più robusti per verificare l'efficacia di vericiguat anche nel contesto dell'HFpEF. Le principali evidenze di vericiguat sia nell'HFrEF che nell'HFpEF sono riassunte nella Tabella 3.

## INDICAZIONI ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

Le linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia raccomandano di considerare la terapia con vericiguat quando un paziente con HFrEF (FE definita come <40%, per quanto il cut-off nello studio VICTORIA fosse 45%)<sup>14</sup>, è in classe funzionale NYHA II-IV e ha sviluppato una riacutizzazione di insufficienza cardiaca nonostante terapia con antagonisti del sistema renina-angiotensina, betabloccante e antialdosteronico (classe IIb, livello di evidenza B)<sup>1</sup>. Questa raccomandazione rispecchia i criteri di inclusione dello studio VICTORIA. Le linee guida ACC/AHA/HFSA suggeriscono di considerare una terapia con vericiguat in pazienti che abbiano un alto rischio di riospedalizzazione e ricevano già una "terapia medica raccomandata dalle linee guida"<sup>3</sup>. È interessante notare che tale terapia medica comprenderebbe, dunque, anche gli inibitori di SGLT2, per quanto non ci siano attualmente dimostrazioni del beneficio aggiuntivo di vericiguat rispetto a una combinazione terapeutica comprendente un inibitore di SGLT2. Nessuna delle due linee guida menziona esplicitamente sacubitril/valsartan a causa del ridotto numero di pazienti in terapia con questo farmaco (731 su 5040 al mo-

**Tabella 2.** Caratteristiche dei pazienti inclusi negli studi clinici di fase 3 che hanno testato sacubitril/valsartan, dapagliflozin, empagliflozin e vericiguat e confronto degli endpoint primari.

	PARADIGM-HF <sup>22</sup>		DAPA-HF <sup>23</sup>		EMPEROR-Reduced <sup>24</sup>		VICTORIA <sup>14</sup>	
	Controllo	Sacubitril/valsartan	Controllo	Dapagliflozin	Controllo	Empagliflozin	Controllo	Vericiguat
<b>Caratteristiche dello studio</b>								
N. pazienti	8399		4744		3730		5050	
Follow-up, mediana (mesi)	27		18		16		11	
<b>Caratteristiche dei pazienti al basale</b>								
FE	≤35%		≤40%		≤40%		<45%	
NT-proBNP, pg/ml	≥600 o ≥400		≥600 o ≥400		Variabile sulla base della FE		≥1000 RS; ≥1600 FA	
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	≥30		≥30		≥20		≥15	
Recente instabilizzazione SC	No		No		SC cronico ≥3 mesi		Ospedalizzazione per SC da <6 mesi o uso di diuretici ev <3 mesi	
NT-proBNP (medio), pg/mL	1608		1437		1906		2816	
Classe NYHA III o IV, %	25		32		25		41	
Ospedalizzazione per SC <3 mesi, %	19		8		NA		67	
Ospedalizzazione per SC <6 mesi, %	31		16		NA		84	
eGFR <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , %	37		41		48		53	
<b>Eventi maggiori</b>								
Endpoint primario	Prima ospedalizzazione per SC o morte CV		Peggioramento dello SC o morte CV		Prima ospedalizzazione per SC o morte CV		Prima ospedalizzazione per SC o morte CV	
Endpoint primario, HR (IC 95%)	0.80 (0.73-0.87)		0.74 (0.65-0.85)		0.75 (0.65-0.86)		0.90 (0.82-0.98)	
Morte CV, HR (IC 95%)	0.80 (0.71-0.89)		0.82 (0.69-0.98)		0.92 (0.75-1.12)		0.93 (0.81-1.06)	
Prima ospedalizzazione per SC, HR (IC 95%)	0.79 (0.71-0.89)		0.70 (0.59-0.83)		0.69 (0.59-0.81)		0.90 (0.81-1.00)	
<b>Tasso di eventi annualizzato, n. eventi per 100 pazienti/anno a rischio</b>								
Endpoint primario	13.2	10.5	15.6	11.6	21.0	15.8	37.8	33.6
RAR endpoint primario	2.7		4		5.2		4.2	
Morte CV	7.5	6.0	7.9	6.5	8.1	7.6	13.9	12.9
RAR morte CV	1.5		1.4		0.5		1	
Primo ricovero per SC	NA	NA	9.8	6.9	NA	NA	29.1	25.9
RAR primo ricovero per SC	1.6		2.9		NA		3.2	

CV, cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ev, per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione di eiezione; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; NA, non applicabile/non disponibile; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B; NYHA, New York Heart Association; RAR, riduzione assoluta del rischio di eventi/anno con il farmaco testato; RS, ritmo sinusale; SC, scompenso cardiaco.

mento della randomizzazione)<sup>27</sup>. Peraltro, è improbabile che vengano condotti studi di fase 3 che valutino l'efficacia di vericiguat in aggiunta a una terapia comprendente sacubitril/valsartan e un inibitore di SGLT2. Nel complesso, appare ragionevole considerare l'impiego di vericiguat in pazienti: 1) con HFrEF, 2) in terapia medica ottimizzata, cioè che assumano un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o possibilmente sacubitril/valsartan, un betabloccante, un antialdosteronico e dapagliflozin o empagliflozin, alle

dosi target raccomandate oppure alla dose massima tollerata, salvo controindicazioni, 3) ad elevato rischio di riospedalizzazione per scompenso cardiaco nonostante terapia medica ottimizzata. Il rischio di riospedalizzazione dovrebbe essere preferibilmente definito in accordo con i criteri di inclusione dello studio VICTORIA, quali: elevati valori di peptidi natriuretici (peptide natriuretico di tipo B [BNP] ≥300 ng/l o NT-proBNP ≥1000 ng/l nei pazienti in ritmo sinusale, BNP ≥500 ng/l o NT-proBNP ≥1600 ng/l nei pazienti in fibrillazio-

**Tabella 3.** Studi clinici su vericiguat nell'insufficienza cardiaca.

Studio	N. pazienti	Criteri di inclusione	Disegno dello studio	Endpoint primario	Risultati	Sicurezza
<b>Studi clinici su vericiguat nell'insufficienza cardiaca con FE &lt;45%</b>						
SOCRATES-REDUCED <sup>13</sup> (2015)	351	Nota diagnosi di SC con FE <45% e recente episodio di riacutizzazione, definito come peggioramento dei sintomi, che hanno richiesto l'ospedalizzazione o l'uso di diuretico ev ed elevati livelli di NT-proBNP	Randomizzazione 1:1:1:1 dose target massima vericiguat 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg/die o placebo	Riduzione dei livelli di NT-proBNP a 12 settimane	Nessuna differenza significativa [ $\Delta\log(\text{NT-proBNP})$ dal basale a 12 settimane ( $p=0.15$ )] tra i gruppi vericiguat "pooled" e placebo	Eventi avversi: 71.4% vericiguat 10 mg vs 77.2% placebo ( $p=NS$ )
VICTORIA <sup>14</sup> (2020)	5050	Nota diagnosi di SC con FE <45% (NYHA II-IV), BNP $\geq 300$ ng/l ( $\geq 500$ ng/l se FA) o NT-proBNP $\geq 1000$ ng/l ( $\geq 1600$ ng/l se FA) e storia di ospedalizzazione nei 6 mesi precedenti o utilizzo di diuretico negli ultimi 3 mesi	Randomizzazione 1:1 vericiguat (dose target 10 mg) vs placebo	Endpoint composito di mortalità per cause CV ed ospedalizzazione per SC  Mortalità per cause CV  Ospedalizzazione per SC	37.9% nel gruppo vericiguat vs 40.9% nel gruppo placebo (HR 0.90; IC 95% 0.83-0.98; $p=0.02$ )  16.4% nel gruppo vericiguat vs 17.5% nel gruppo placebo (HR 0.93; IC 95% 0.81-1.06)  27.4% nel gruppo vericiguat vs 29.6% nel gruppo placebo (HR 0.90; IC 95% 0.81-1.00)	Eventi avversi: 80.5% nel gruppo vericiguat vs 81% nel gruppo placebo ( $p=NS$ )  Eventi avversi gravi: 32.8% nel gruppo vericiguat vs 34.8% nel gruppo placebo ( $p=NS$ )
<b>Studi clinici su vericiguat nell'insufficienza cardiaca con FE &gt;45%</b>						
SOCRATES-PRESERVED <sup>25</sup> (2017)	477	Nota diagnosi di SC con FE >45% (NYHA II-IV), BNP $\geq 100$ ng/l ( $\geq 200$ ng/l se FA) o NT-proBNP $\geq 300$ ng/l ( $>600$ ng/l se FA) alla randomizzazione, ingrandimento AS valutato all'ecocardiogramma, e recente episodio di riacutizzazione (entro 4 settimane) definito come peggioramento dei sintomi, che hanno richiesto l'ospedalizzazione o l'uso di diuretico ev	Randomizzazione 1:1:1:1 dose target massima 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, e 10 mg/die o placebo	Riduzione dei livelli di NT-proBNP e del volume AS (ml) a 12 settimane	Nessuna differenza significativa [ $\Delta\log(\text{NT-proBNP})$ e volume AS (ml) dal basale a 12 settimane ( $p=0.15$ )] tra i gruppi vericiguat "pooled" e placebo	Eventi avversi: 69.8% nel gruppo vericiguat vs 73.1% nel gruppo placebo (ns)  Eventi avversi gravi: 25% nel gruppo vericiguat 10 mg vs 28% nel gruppo placebo ( $p=NS$ )
VITALITY-HFpEF <sup>26</sup> (2020)	789	Nota diagnosi di SC con FE >45% (NYHA II-IV), BNP $\geq 100$ ng/l ( $\geq 200$ ng/l se FA) o NT-proBNP $\geq 300$ ng/l ( $>600$ ng/l se FA) entro 30 giorni dalla randomizzazione, ingrandimento AS o ipertrofia ventricolare sinistra valutati all'ecocardiogramma entro 12 mesi dalla randomizzazione e recente episodio di riacutizzazione (entro 6 mesi) definito come peggioramento dei sintomi, che hanno richiesto l'ospedalizzazione o l'uso di diuretico ev senza ospedalizzazione	Randomizzazione 1:1:1 Vericiguat 15 mg, 10 mg o placebo	Variatione delle limitazioni fisiche, valutate con il KCCQ-PLS, dal basale a 24 settimane	Nessuna differenza significativa tra i tre gruppi	Eventi avversi: 65.2% nel gruppo vericiguat 15 mg, 62.2% nel gruppo vericiguat 10 mg e 65.6% nel gruppo placebo ( $p=NS$ )

AS, atrio sinistro; BNP, peptide natriuretico di tipo B; ev, per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione di eiezione; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; KCCQ-PLS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire physical limitation score; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B; NYHA, New York Heart Association; SC, scompenso cardiaco.

ne atriale), e ricovero per scompenso nei 6 mesi precedenti oppure sottoposti a terapia diuretica endovenosa nei 3 mesi precedenti<sup>14</sup> (Figura 2). In uno studio retrospettivo che ha incluso una coorte di 9948 con HFrEF, oltre il 50% ha avuto una fase di instabilizzazione nel corso del follow-up medio di 5.8 anni e di questi il 38.3% avevano tutti i criteri di inclusione dello studio VICTORIA<sup>28</sup>. Ci si aspetta, dunque, che nella pratica clinica un consistente numero di pazienti possa beneficiare del trattamento con vericiguat.

Poiché le analisi post-hoc non hanno evidenziato una diversa efficacia di vericiguat nel sottogruppo di pazienti in terapia con sacubitril/valsartan, così come non sono emerse interazioni con una storia di coronaropatia, oppure sulla base dei livelli di Hb, tutti questi fattori non vanno presi in considerazione quando si valuta l'opportunità di una terapia con vericiguat. Vericiguat non è raccomandato nei pazienti con insufficienza cardiaca a FE nel range intermedio (40-49%) oppure preservata ( $\geq 50\%$ ), poiché non ha dimostrato un beneficio in questo contesto. I pazienti con amiloidosi cardiaca spesso tollerano poco le terapie tradizionali dello scompenso perché in genere sono ipotensi, hanno un'emodinamica di tipo restrittivo (per cui la portata cardiaca è sostenuta da un aumento della frequenza cardiaca) e hanno un'aumentata incidenza di disturbi di conduzione<sup>29</sup>. D'altro canto, questi pazienti presentano spesso ripetute riacutizzazioni di scompenso. Poiché, inoltre, i pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina in classe funzionale NYHA III non sono candidati a terapia con tafamidis<sup>1</sup> per un apparente incremento del rischio di ospedalizzazioni riportato nello studio ATTR-ACT<sup>30</sup>, vericiguat potrebbe costituire un'opzione terapeutica interessante in questo contesto in quanto farmaco senza effetti significativi sull'emodinamica e capace di ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso<sup>31</sup>. Non esistono tuttavia evidenze circa l'impiego di vericiguat nei pazienti con amiloidosi cardiaca, i quali sono stati esclusi dallo studio VICTORIA<sup>14</sup>. È auspicabile che studi dedicati vengano condotti in futuro. Sembra invece meno promettente l'impiego di vericiguat in altri contesti clinici che costituivano criteri di esclusione nello

studio VICTORIA, cioè condizioni acute quali miocardite acuta o sindrome Takotsubo oppure scompenso in fase avanzata richiedente supporto inotropo oppure dispositivi di assistenza ventricolare.

### IMPLEMENTAZIONE NELLA PRATICA CLINICA

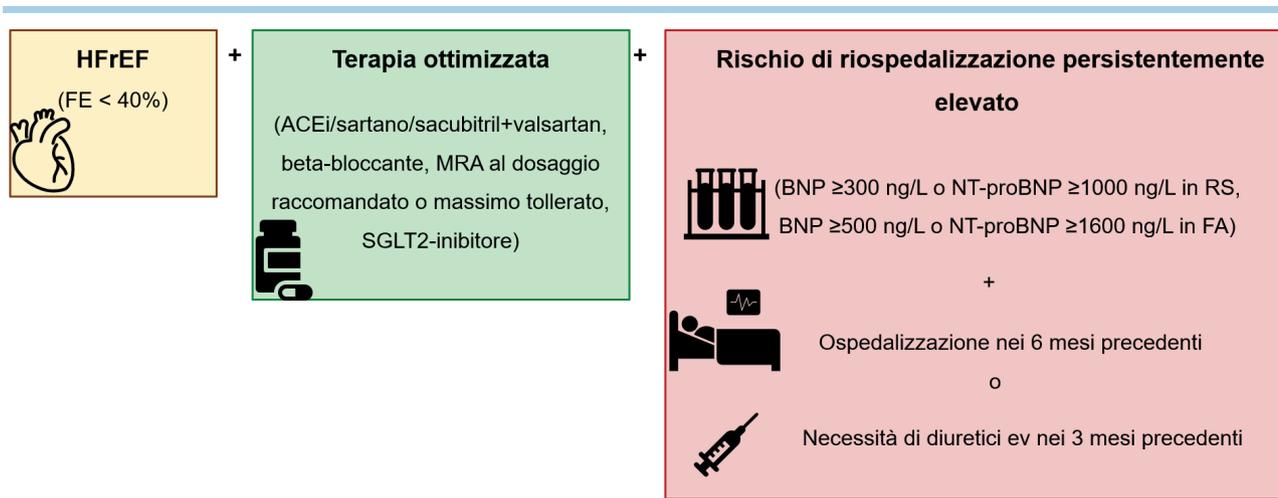
Sulla base delle indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco, vericiguat può essere impiegato per "il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica in pazienti adulti con ridotta FE stabilizzati dopo un recente evento di riacutizzazione che abbia richiesto una terapia per via endovenosa"<sup>32</sup>.

Prima di iniziare il trattamento con vericiguat è necessaria una valutazione complessiva del paziente con una particolare attenzione alla volemia per assicurarsi che il paziente abbia raggiunto una fase di effettiva stabilizzazione clinica dopo l'evento di riacutizzazione. Vanno valutati i livelli di NT-proBNP, poiché valori molto elevati sono associati ad un maggior rischio di eventi avversi. Poiché i pazienti con ipotensione sintomatica o con valori di pressione arteriosa sistolica <100 mmHg non sono stati studiati, in questo gruppo di pazienti il trattamento non deve essere iniziato.

La dose iniziale raccomandata di vericiguat è 2.5 mg/die. La dose andrà titolata in base alla tollerabilità del paziente, raddoppiando il dosaggio dopo circa 2 settimane fino al raggiungimento della dose target di 10 mg/die. È da sottolineare che ad 1 anno dall'arruolamento nello studio clinico di fase 3<sup>14</sup> circa il 90% dei pazienti aveva raggiunto la dose target di 10 mg/die. Poiché l'assorbimento del farmaco si riduce a digiuno, vericiguat va assunto con il cibo.

In caso di comparsa di segni o sintomi di scarsa tolleranza al trattamento, come ipotensione sintomatica o pressione arteriosa sistolica <90 mmHg, è raccomandato di ridurre la dose o interrompere il trattamento.

Non è necessaria alcuna variazione della dose in pazienti anziani o con funzione renale compromessa se l'eGFR è >15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e il paziente non è dializzato. Inoltre, nello studio VICTORIA l'iperpotassiemia non era un criterio di esclusione.



**Figura 2.** Attuali indicazioni alla terapia con vericiguat.

ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; BNP, peptide natriuretico di tipo B; ev, per via endovenosa; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione di eiezione; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; MRA, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B; RS, ritmo sinusale; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

sione e si è osservato che il trattamento con vericiguat non era associato a variazioni significative della potassiemia<sup>20</sup>. Per tale motivo l'impiego di vericiguat non richiede un monitoraggio periodico degli elettroliti sierici e può essere considerato sicuro anche nei pazienti con un aumentato rischio di iperpotassiemia.

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata non è necessario un adeguamento del dosaggio. Invece, vericiguat non è raccomandato in presenza di insufficienza epatica severa poiché in questo contesto non è stato studiato.

Vericiguat è controindicato nei pazienti che sono in trattamento con altri stimolanti della sGC, come riociguat.

## CONCLUSIONI

Nell'ambito della gestione dell'insufficienza cardiaca, vericiguat rappresenta un'opzione terapeutica con meccanismo d'azione del tutto innovativo rispetto ai farmaci attualmente disponibili, poiché non inibisce in maniera diretta i sistemi neuro-ormonali né inibisce altri meccanismi molecolari, al contrario, ha un'azione di stimolazione della via NO-sGC-cGMP che è compromessa nei pazienti con insufficienza cardiaca. Si tratta di un trattamento attualmente indicato nei pazienti con HFrEF sintomatici nonostante terapia medica ottimale e con recente episodio di riacutizzazione. Il trattamento con vericiguat è quindi mirato a quei pazienti che hanno un alto

rischio di eventi e per i quali è stato dimostrato di ridurre del 10% l'incidenza dell'endpoint primario composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso.

## RIASSUNTO

Nel contesto del crescente armamentario terapeutico per la gestione dell'insufficienza cardiaca si inserisce una nuova opzione terapeutica rappresentata da vericiguat. Si tratta di un farmaco il cui target biologico è differente dagli altri farmaci finora disponibili per l'insufficienza cardiaca. Infatti, vericiguat non inibisce i sistemi neuro-ormonali iperattivati nell'insufficienza cardiaca, né il cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, ma stimola la via biologica dell'ossido nitrico e della guanosina monofosfato ciclica, che è compromessa nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'uso di vericiguat è stato recentemente approvato dalle autorità regolatorie internazionali e nazionali per il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta, sintomatici nonostante terapia medica ottimale e con recente episodio di riacutizzazione. Il presente position paper ANMCO sintetizza gli aspetti chiave del meccanismo d'azione di questo nuovo farmaco e analizza le evidenze cliniche attualmente disponibili. Inoltre, il documento riporta le indicazioni all'impiego di vericiguat sia sulla base delle linee guida internazionali che delle normative delle autorità regolatorie locali vigenti al momento della stesura.

**Parole chiave.** Insufficienza cardiaca; Ossido nitrico; Vericiguat.

## BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
2. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25-32.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1757-80.
4. Gheorghiadu M, Marti CN, Sabbah HN, et al.; Academic Research Team in Heart Failure (ART-HF). Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18:123-34.
5. Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:527-37.
6. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189)

- for the treatment of chronic heart failure. *J Med Chem* 2017;60:5146-61.
7. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, et al. Novel sGC Stimulators and sGC activators for the treatment of heart failure. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:225-47.
8. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, et al. Rethinking endothelial dysfunction as a crucial target in fighting heart failure. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3:1-13.
9. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81:772-9.
10. Stasch JP, Schlossmann J, Hoher B. Renal effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: a review of the preclinical evidence. *Curr Opin Pharmacol* 2015;21:95-104.
11. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther* 2009;122:216-38.
12. Boettcher M, Gerish M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug-drug interaction profile of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator: results from preclinical and phase I healthy volunteer studies. *Clin Pharmacol Ther* 2020;99:1407-18.
13. Gheorghiadu M, Greene SJ, Butler J, et al.; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. 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.
14. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93.
15. 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.
16. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al.; VICTORIA Study Group. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: insights from the VICTORIA trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:706-12.
17. Ponikowski P, Alemayehu W, Oto A, et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1300-12.
18. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, et al. Hemoglobin and clinical outcomes in the vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation* 2021;144:1489-99.
19. Saldarriaga C, Atar D, Stebbins A, et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in



patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022;24:782-90.

**20.** Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al.; VICTORIA Study Group. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1313-21.

**21.** Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al.; VICTORIA Study Group. Blood pressure and safety events with vericiguat in the VICTORIA trial. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021094.

**22.** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.

**23.** McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. 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.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.

**25.** Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOC-RATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 2017;38:1119-27.

**26.** Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al.; VITALITY-HFrEF Study Group. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFrEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1512-21.

**27.** 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.

**28.** Sepehrvand N, Islam S, Dover DC,

et al. Epidemiology of worsening heart failure in a population-based cohort from Alberta, Canada: evaluating eligibility for treatment with vericiguat. *J Card Fail* 2022;28:1298-308.

**29.** Aimò A, Rapezzi C, Vergaro G, et al. Management of complications of cardiac amyloidosis: 10 questions and answers. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1000-5.

**30.** Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16.

**31.** Emdin M, Aimò A, Castiglione V, et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1795-807.

**32.** Agenzia Italiana del Farmaco. Verquvo - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000689\\_049614\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000689_049614_RCP.pdf&sys=m0b113) [ultimo accesso 27 novembre 2022].