

SELEXIPAG

A JEHO MÍSTO V SOUČASNÝCH DOPORUČENÍCH

PAVEL JANSA

pavel.jansa@vfn.cz



European Reference Network

for rare or low prevalence complex diseases

• **Network**
Respiratory Diseases (ERN-LUNG)

• **Member**
General University Hospital in Prague — Czechia

TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS V 90. LETECH

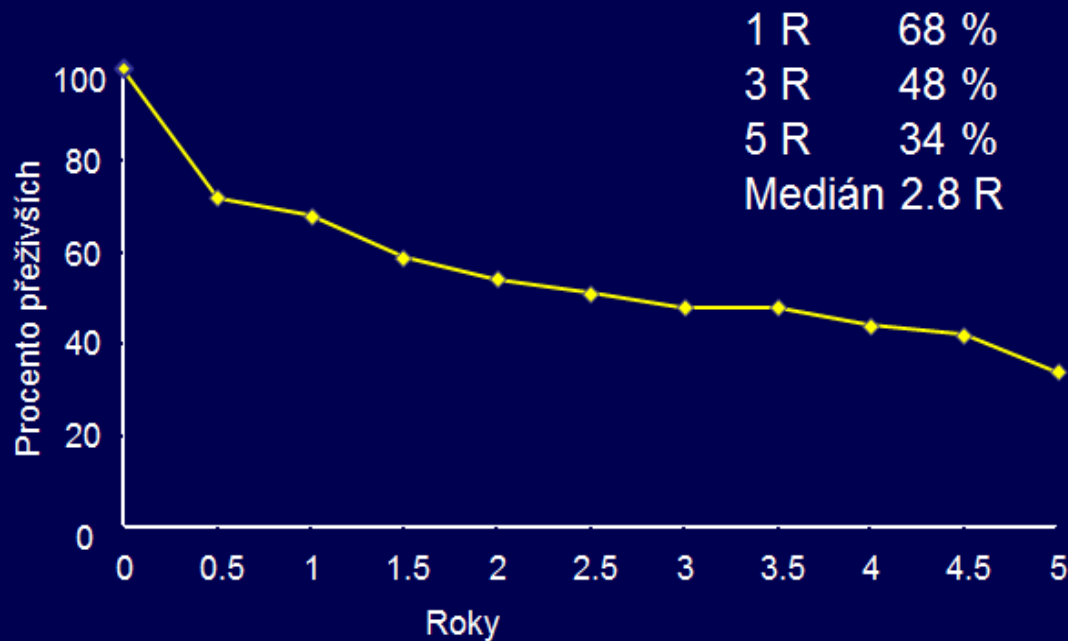
The kingdom of the near-dead. The shortened unnatural
life history of primary pulmonary hypertension.

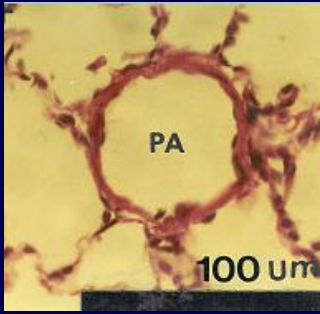
Robin ED.

Chest 1987;92(2):330-334.

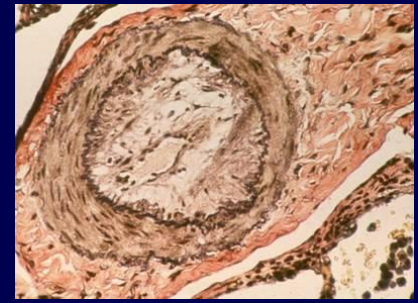
PŘEŽÍVÁNÍ NELÉČENÝCH PACIENTŮ S PPH (NIH REGISTR, USA)

1981-1985, 187 pacientů s PPH, PAMP 60, CI 2.3





SPECIFICKÁ LÉČBA PAH



Signální cesta ET

Pre-pro-ET → pro-ET

Antagonisté
receptorů
pro ET

Endothelin-1

ET_A ET_B

vazokonstrikce
proliferace

Signální cesta NO

L-arginin → L-citrulin

NO

sGC stimulatory

cGMP

PDE5

PDE5 inhibitory

vazodilatace
antiproliferace

Signální cesta PGI₂

Kys. arachidonová → PGI₂

Prostacyclin (PGI₂)

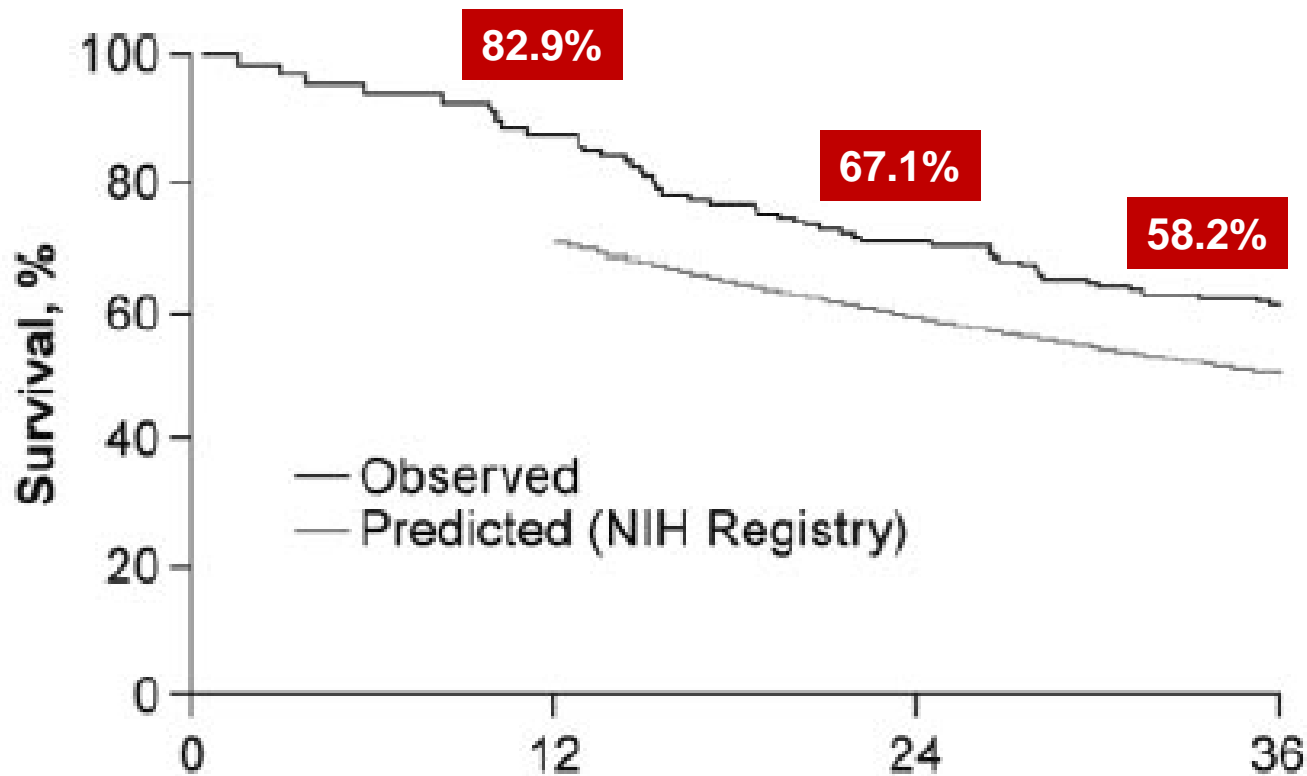
Analoga
prostacyklinu

cAMP

vazodilatace
antiproliferace

Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era

56 incident + 298 prevalent patients
Better survival: female gender, \uparrow CO, \uparrow 6MWD



combined analysis population

1. iniciálně kombinační léčba

2. časná diagnostika a léčba

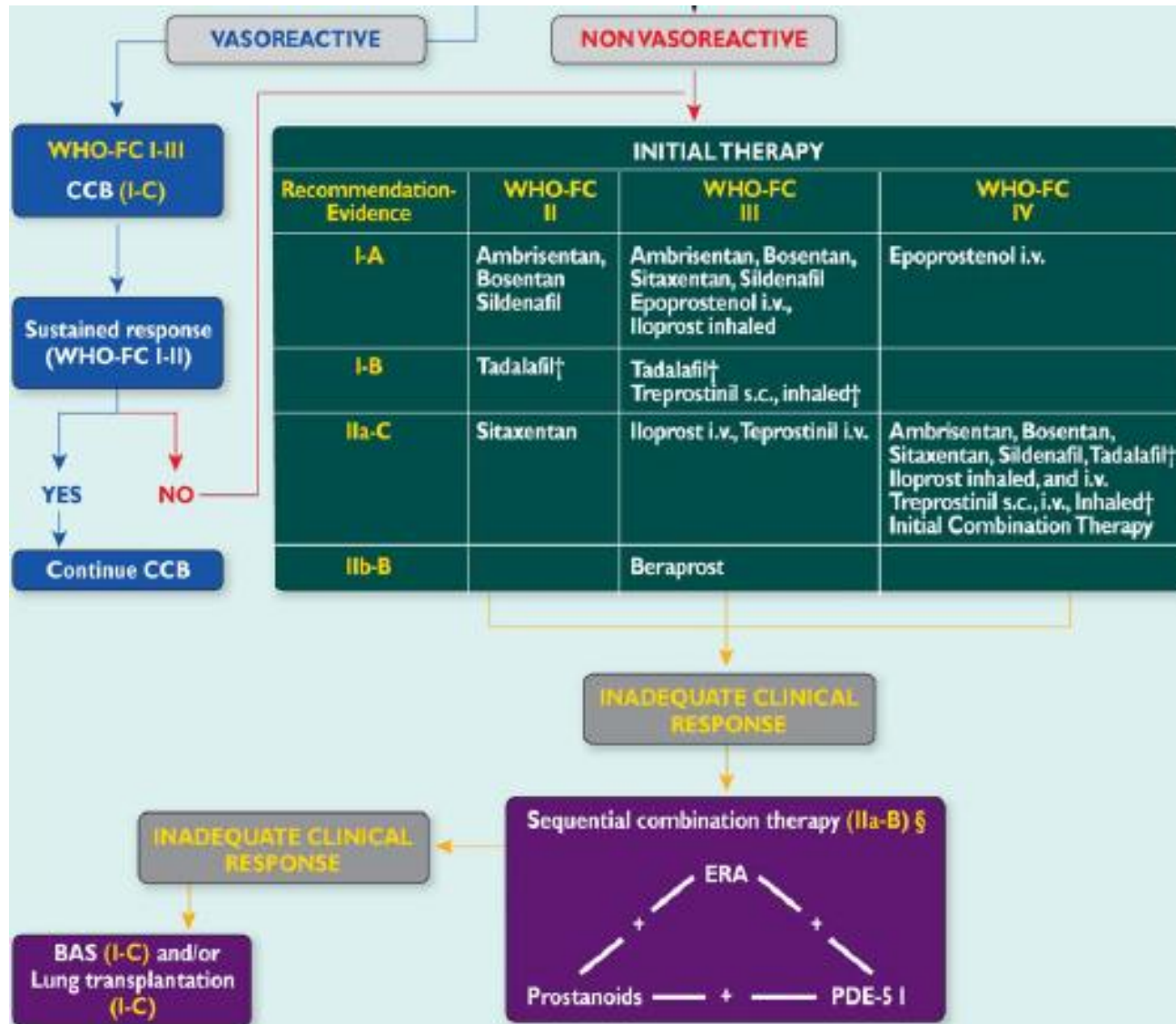
3. opakovaná riziková stratifikace

1. iniciálně kombináční léčba

2. časná diagnostika a léčba

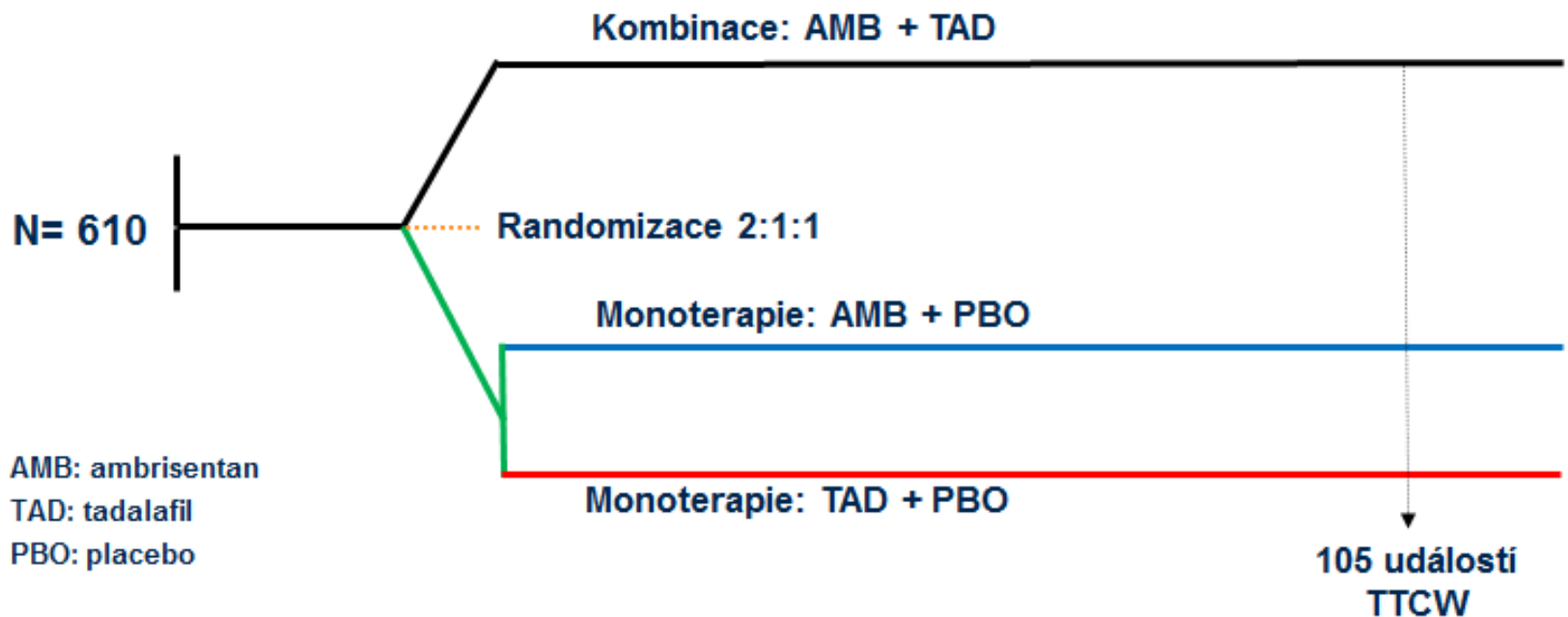
3. opakovaná riziková stratifikace

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension



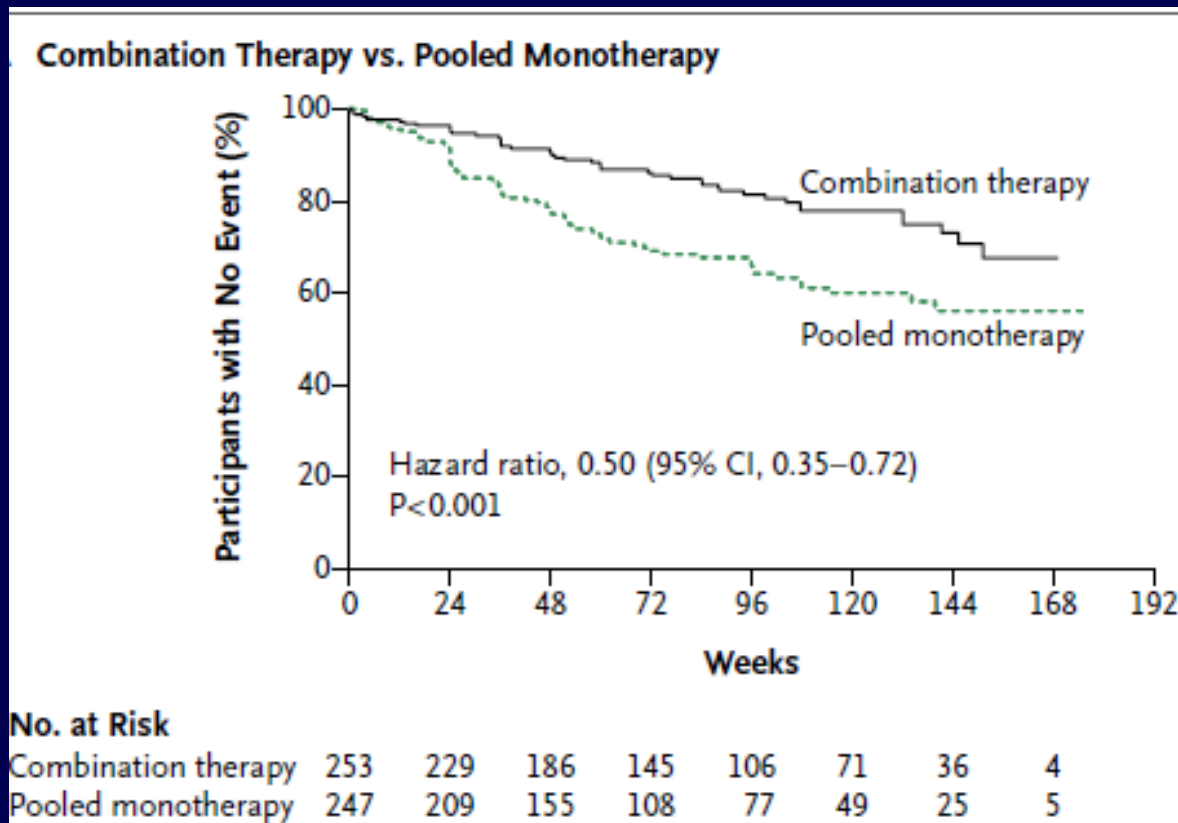
Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension

N. Galiè, J.A. Barberà, A.E. Frost, H.-A. Ghofrani, M.M. Hoeper, V.V. McLaughlin, A.J. Peacock, G. Simonneau, J.-L. Vachiery, E. Grünig, R.J. Oudiz, A. Vonk-Noordegraaf, R.J. White, C. Blair, H. Gillies, K.L. Miller, J.H.N. Harris, J. Langley, and L.J. Rubin, for the AMBITION Investigators*



Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension

N. Galiè, J.A. Barberà, A.E. Frost, H.-A. Ghofrani, M.M. Hoeper, V.V. McLaughlin, A.J. Peacock, G. Simonneau, J.-L. Vachiery, E. Grünig, R.J. Oudiz, A. Vonk-Noordegraaf, R.J. White, C. Blair, H. Gillies, K.L. Miller, J.H.N. Harris, J. Langley, and L.J. Rubin, for the AMBITION Investigators*

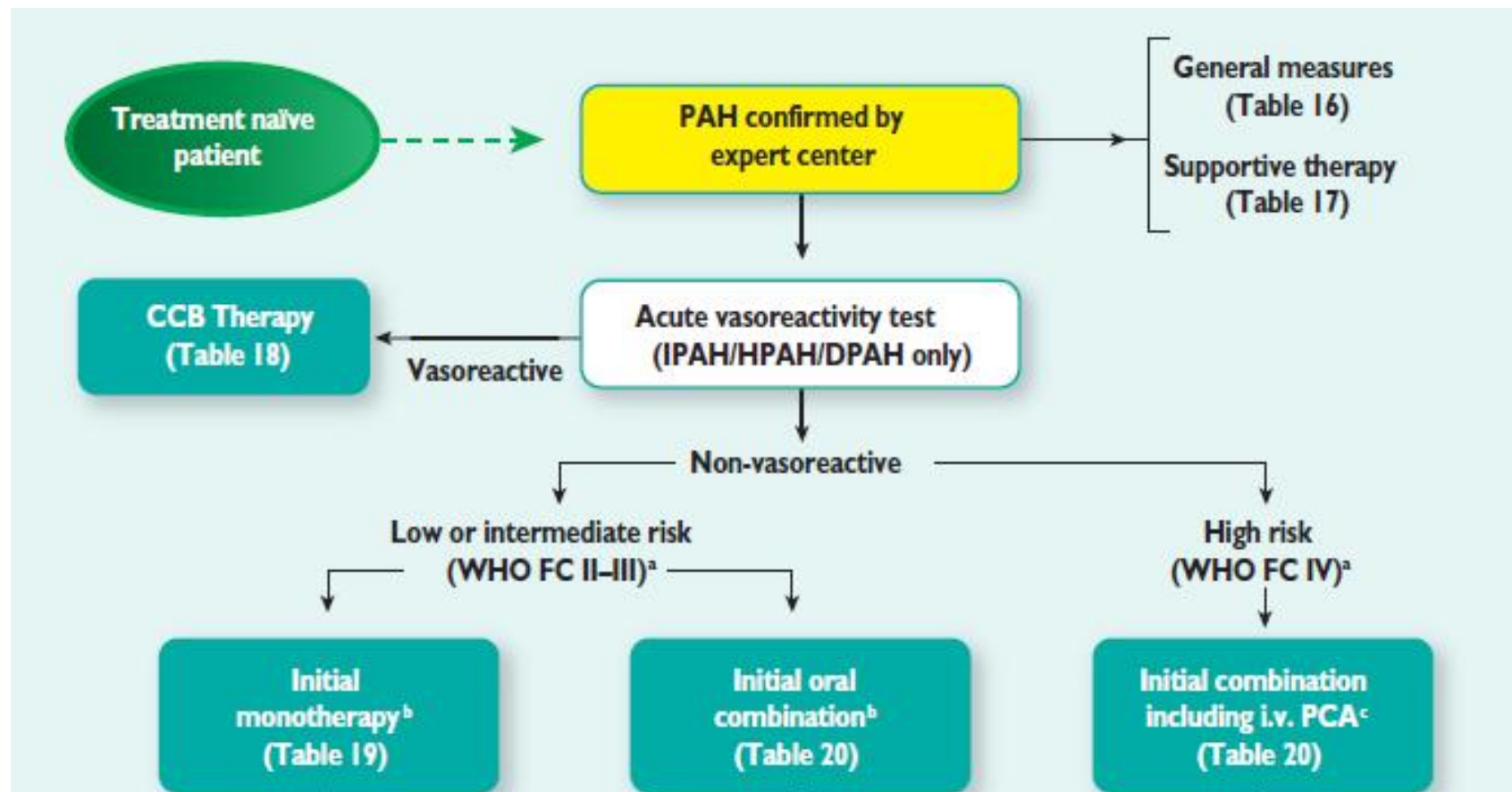


VÝSLEDKY

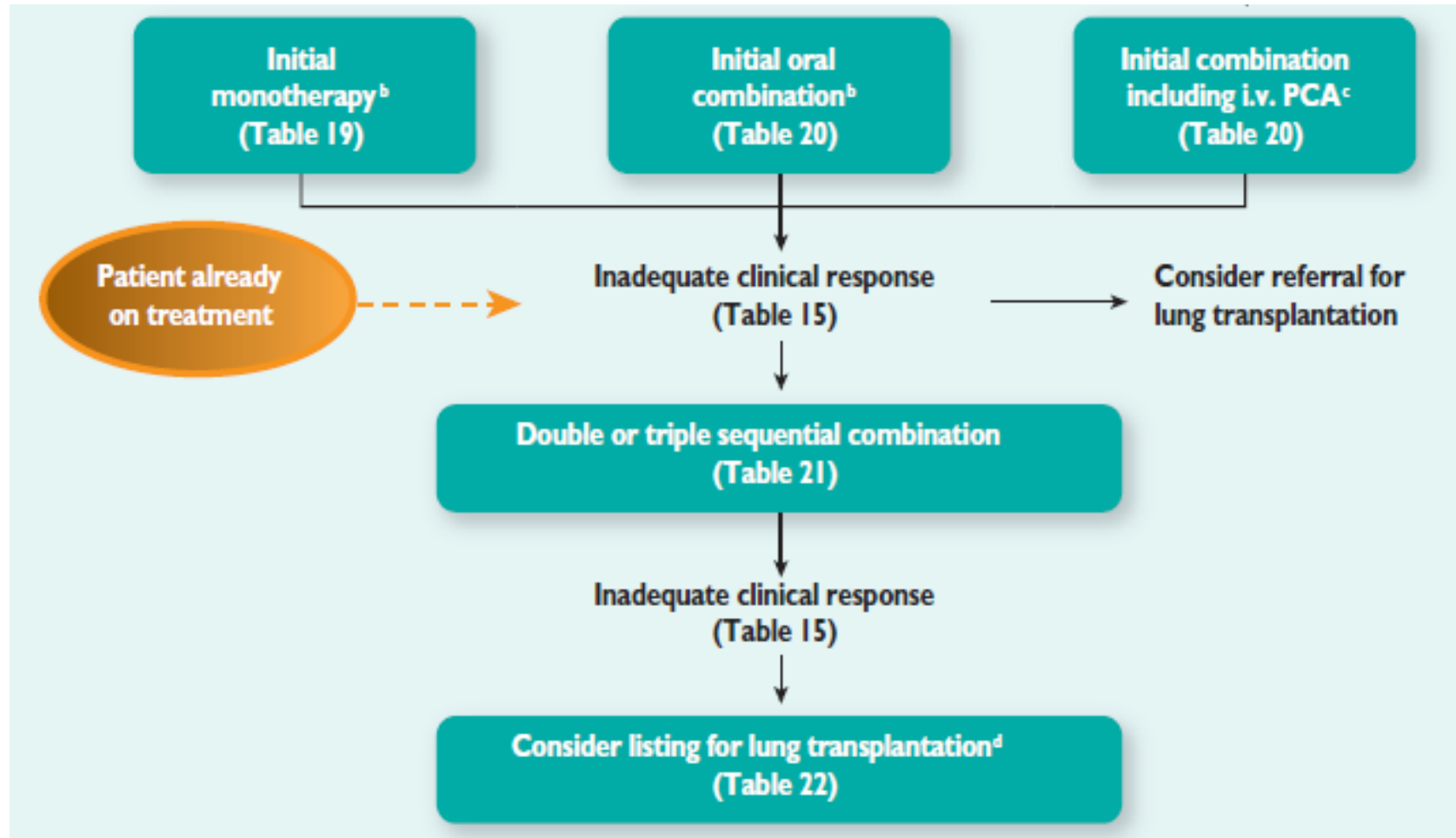
AMBITION – Ambrisentan + Tadalafil Upfront Combination

- Redukce rizika klinického zhoršení při kombinační léčbě proti monoterapii o 50 % NYHA II 78 %, NYHA III 42.4 % (HR 0.502 95% CI: 0.348, 0.724; p=0.0002)
- Kombinační léčba byla účinnější než každá z variant monoterapie (p<0.01)
- Terapeutický efekt souvisel zejména s redukcí hospitalizací

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension



2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension



REZIDUÁLNÍ INDIKACE MONOTERAPIE PAH

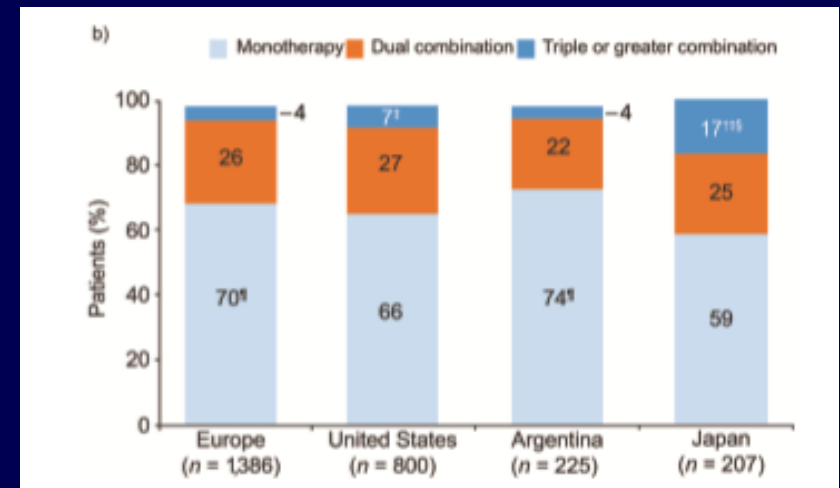
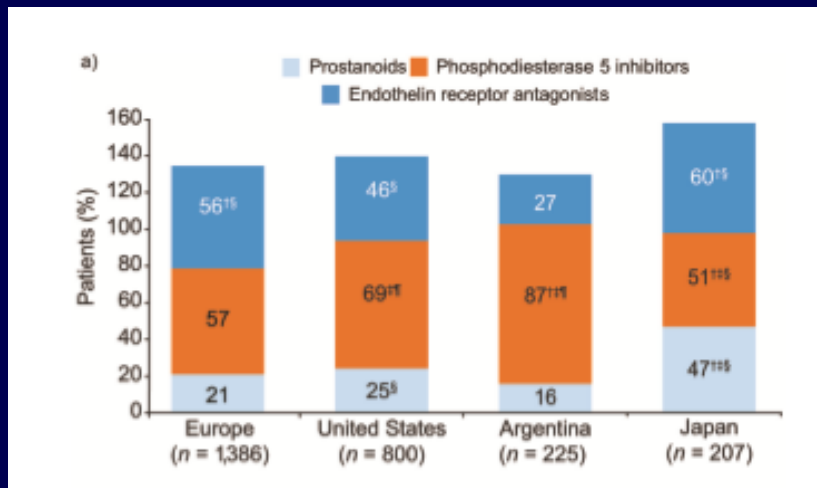
- Vazorespondéři s neúplnou normalizací symptomů a hemodynamiky při léčbě CCB
- Dlouhodobě léčení monoterapií (>5-10let), stabilní, perzistující jako nízkorizikoví
- Při léčbě monoterapií stabilní a perzistující jako nízkorizikoví nemocní s PoPH, HIV-PAH, CHD-PAH
- Podezření na PVOD, stabilní při léčbě monoterapií
- Nedostupnost kombinační léčby

An international physician survey of pulmonary arterial hypertension management

Ioana R. Preston,¹ Barbara Hinzmann,² Sabina Heinz,³ Henning Gall,⁴ David Jenkins,⁵ Nick H. Kim,⁶ Irene Lang⁷

¹Pulmonary, Critical Care and Sleep Division, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA; ²Global Market Research, Bayer Pharma, Berlin, Germany; ³Ipsos Healthcare, London, United Kingdom; ⁴University of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), member of the German Center of Lung Research (DZL), Giessen, Germany; ⁵National Pulmonary Endarterectomy Service, Department of Cardiothoracic Surgery, Papworth Hospital, Cambridge, United Kingdom; ⁶Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA; ⁷Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Vienna, Austria

Červen až říjen 2012, 560 lékařů (Evropa 278, USA 160, Argentina 53, Japonsko 69)
 2618 pacientů s PAH
 Bez katetrizace při diagnóze:
 Evropa 7%–21%, USA 21%, Japonsko 19%, Argentina 51%)



1. iniciálně kombinační léčba

2. časná diagnostika a léčba

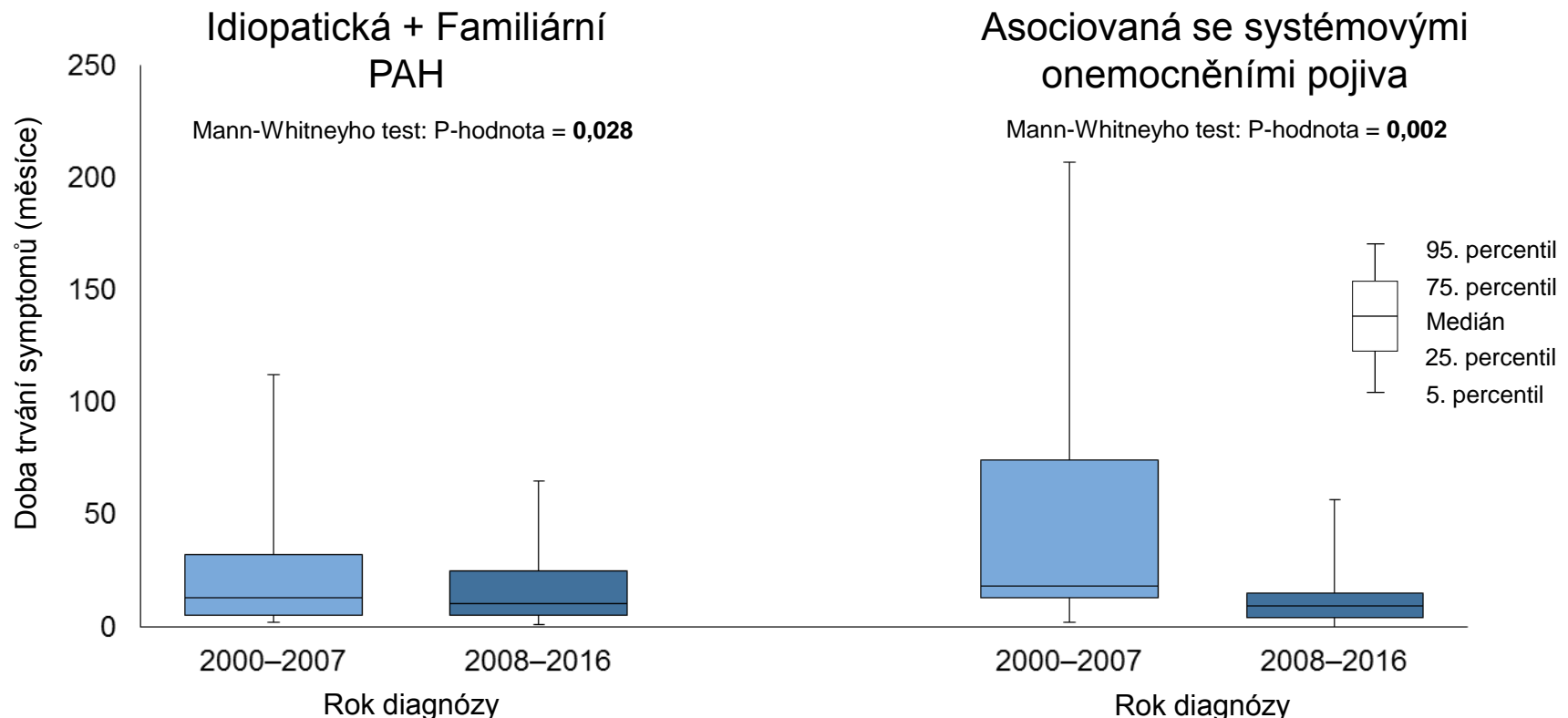
3. opakovaná riziková stratifikace

PAH V ČESKÉ REPUBLICE

2000-2016 (n=940)

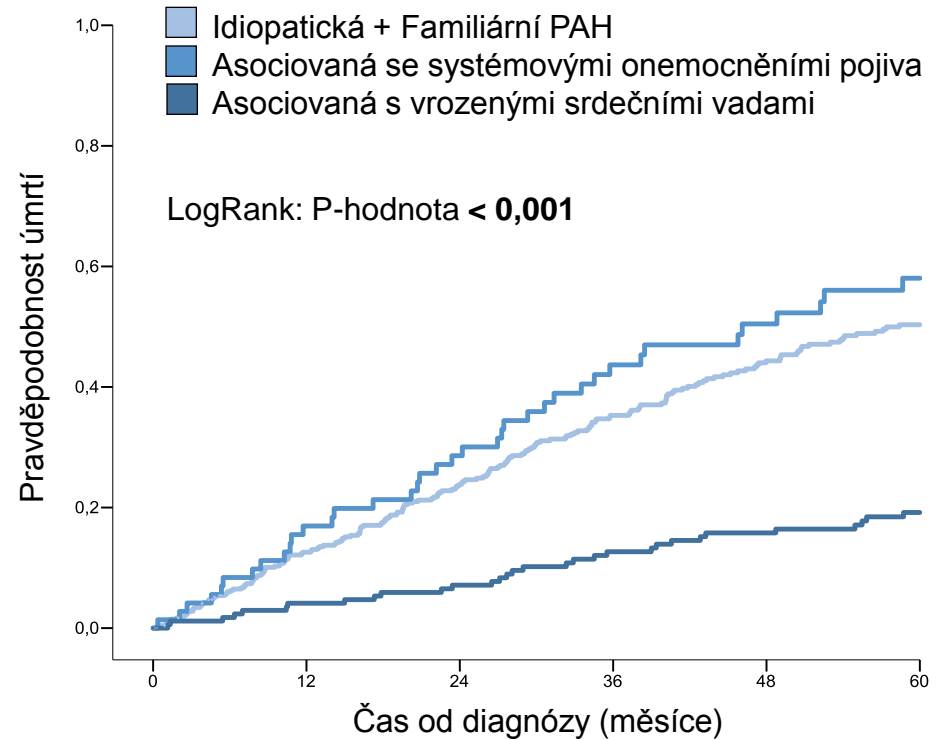
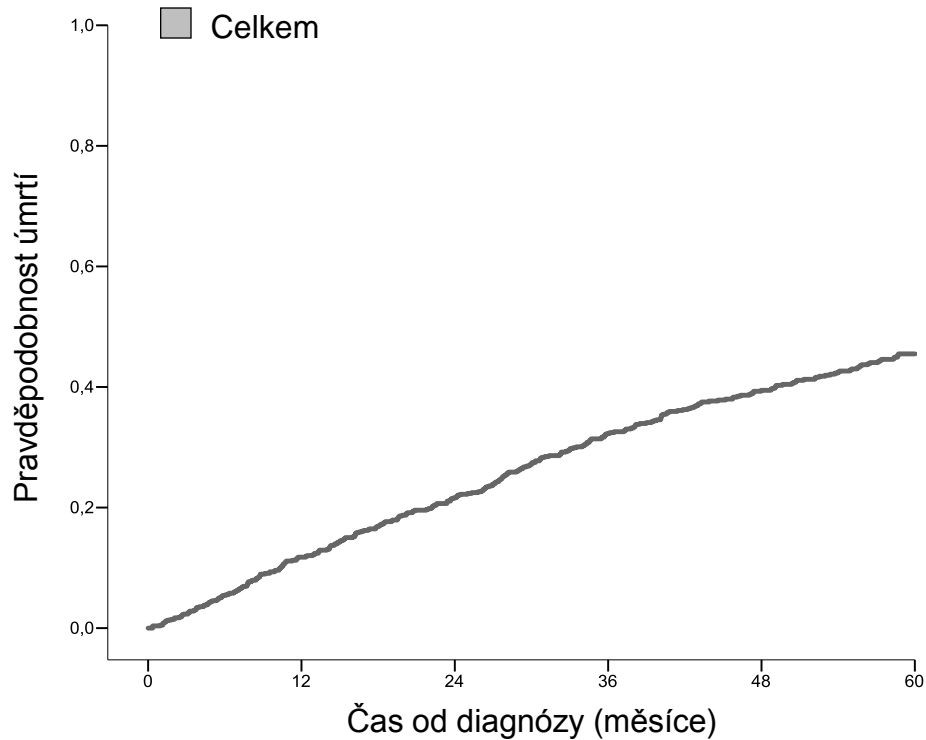
		N*	Průměr	Medián	5.–95. percentil	Min–Max
Idiopatická + Familiární PAH	2000–2007	115	27	13	2–112	0–240
	2008–2016	320	21	11	1–65	0–229
Asociovaná se systémovými onemocněními pojiva	2000–2007	17	53	18	2–207	2–207
	2008–2016	40	14	10	0–57	0–74

* Známé datum diagnózy a datum prvních symptomů



PAH V ČESKÉ REPUBLICE

2000-2016 (n=940)



	Celkem
6 měsíců	5,4 (3,9–7,0)
1 rok	11,8 (9,5–14,0)
2 roky	21,6 (18,7–24,5)
3 roky	32,3 (28,9–35,7)
4 roky	39,4 (35,8–43,0)
5 let	45,5 (41,7–49,2)

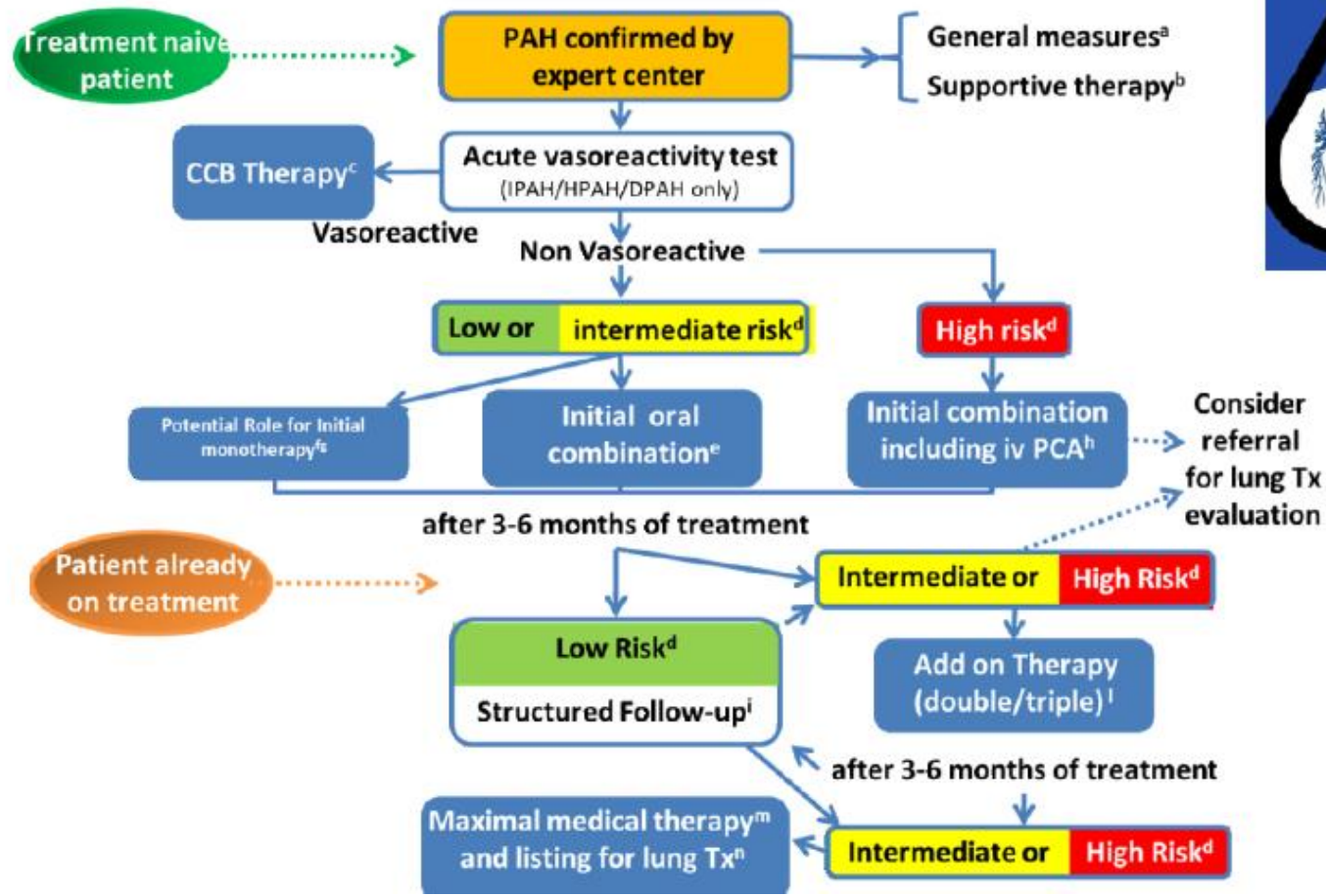
	Idiomatická a Familiární PAH	As. se systémovými onem. pojiva	As. s vroženými srdečními vadami
6 měsíců	6,0 (3,9–8,2)	8,4 (2,0–14,8)	1,8 (0,0–3,7)
1 rok	12,6 (9,5–15,7)	16,9 (8,2–25,7)	4,1 (1,1–7,1)
2 roky	23,8 (19,8–27,9)	28,6 (18,0–39,2)	7,1 (3,2–11,0)
3 roky	35,3 (30,6–40,0)	43,7 (31,9–55,5)	12,7 (7,6–17,7)
4 roky	44,3 (39,3–49,4)	50,5 (38,3–62,6)	15,8 (10,2–21,4)
5 let	50,3 (45,1–55,6)	58,0 (45,7–70,4)	19,2 (13,1–25,3)

Pouze pro pacienty s datem kontroly (hospitalizace) nebo datem úmrtí.

1. iniciálně kombinační léčba

2. časná diagnostika a léčba

3. opakovaná riziková stratifikace





2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

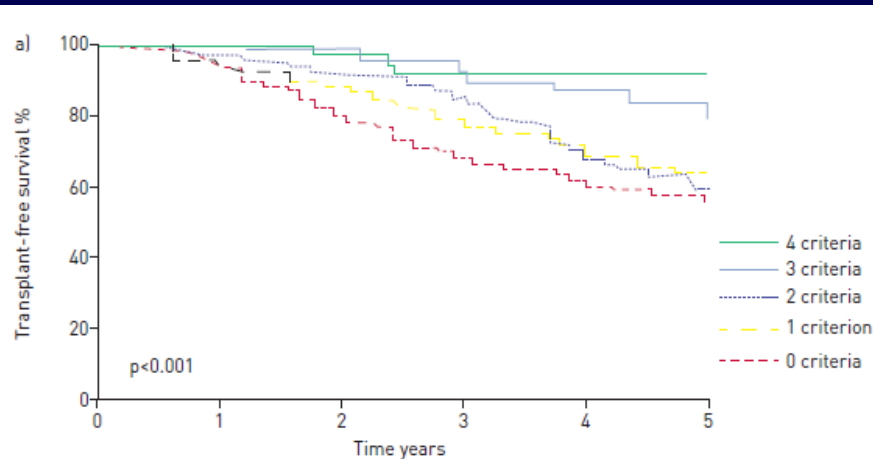
Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension

1017 incident patients with PAH (idiopathic, heritable, drug-induced)

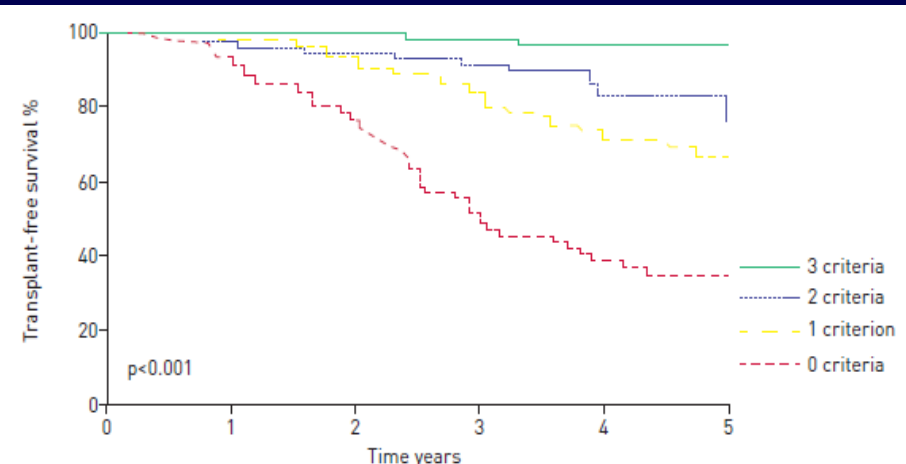
Transplant-free survival simplified assessment:

Baseline: NYHA FC I or II, 6MWD > 440 m, RAP < 8 mmHg, CI \geq 2.5 L/min/m²

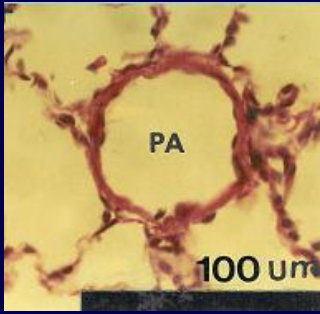
Follow-up: NYHA FC I or II, 6MWD > 440 m, BNP < 50 ng/L or NT-proBNP < 300 ng/mL



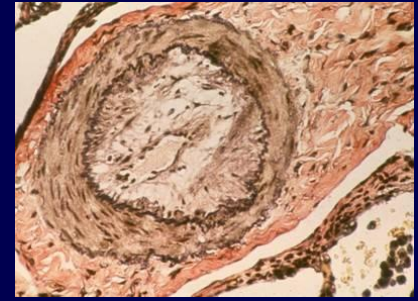
Baseline



Follow-up



SPECIFICKÁ LÉČBA PAH



Signální cesta ET

Pre-pro-ET → pro-ET

Antagonisté
receptorů
pro ET

Endothelin-1

ET_A ET_B

vazokonstrikce
proliferace

Signální cesta NO

L-arginin → L-citrulin

NO

sGC stimulatory

cGMP

PDE5

vazodilatace
antiproliferace

PDE5 inhibitory

Signální cesta PGI₂

Kys. arachidonová → Pgl₂

Prostacyclin (Pgl₂)

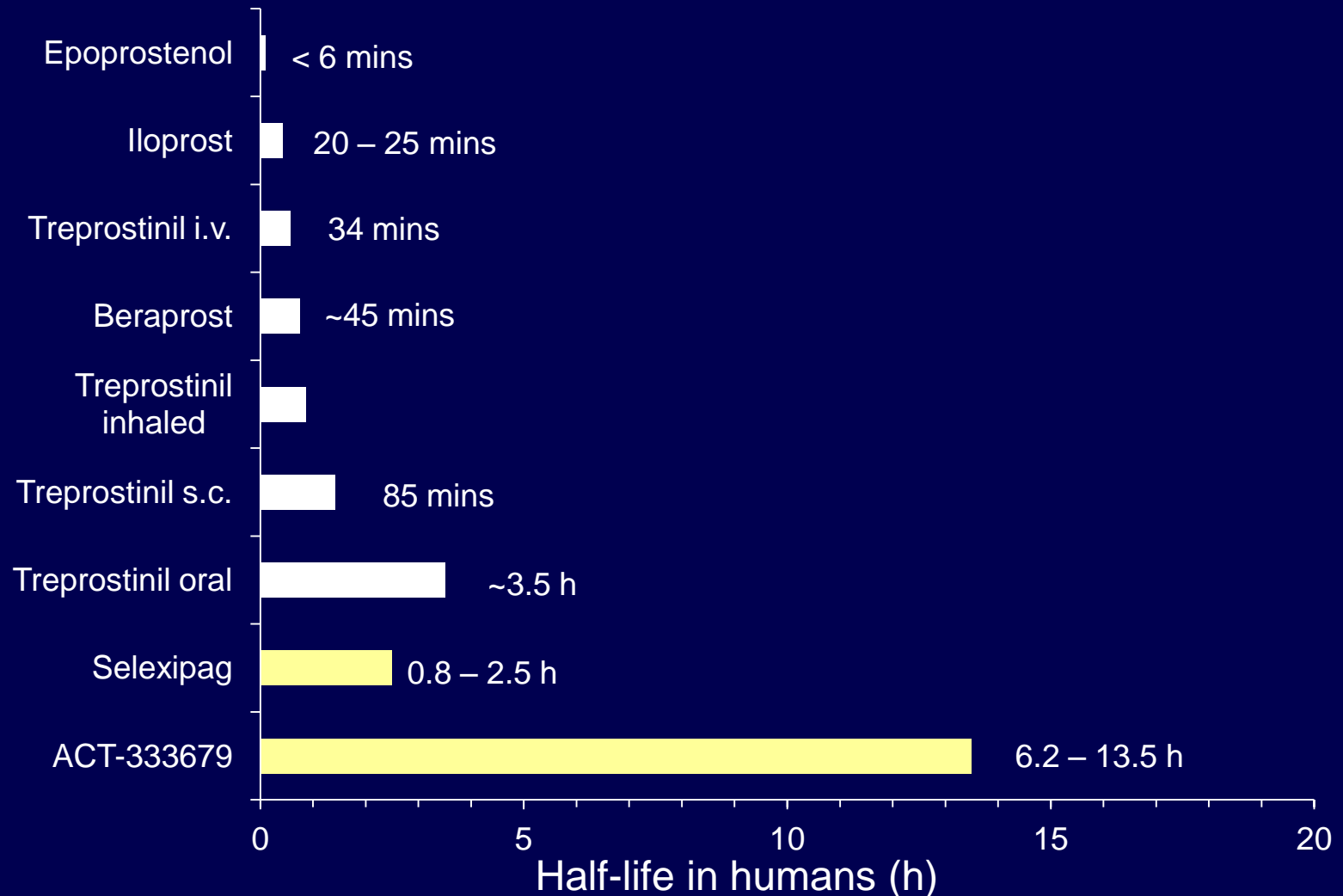
Analoga
prostacyklinu

cAMP

vazodilatace
antiproliferace

Agonisté
IP receptorů

FARMAKOKINETIKA PROSTANOIDŮ A SELEXIPAGU



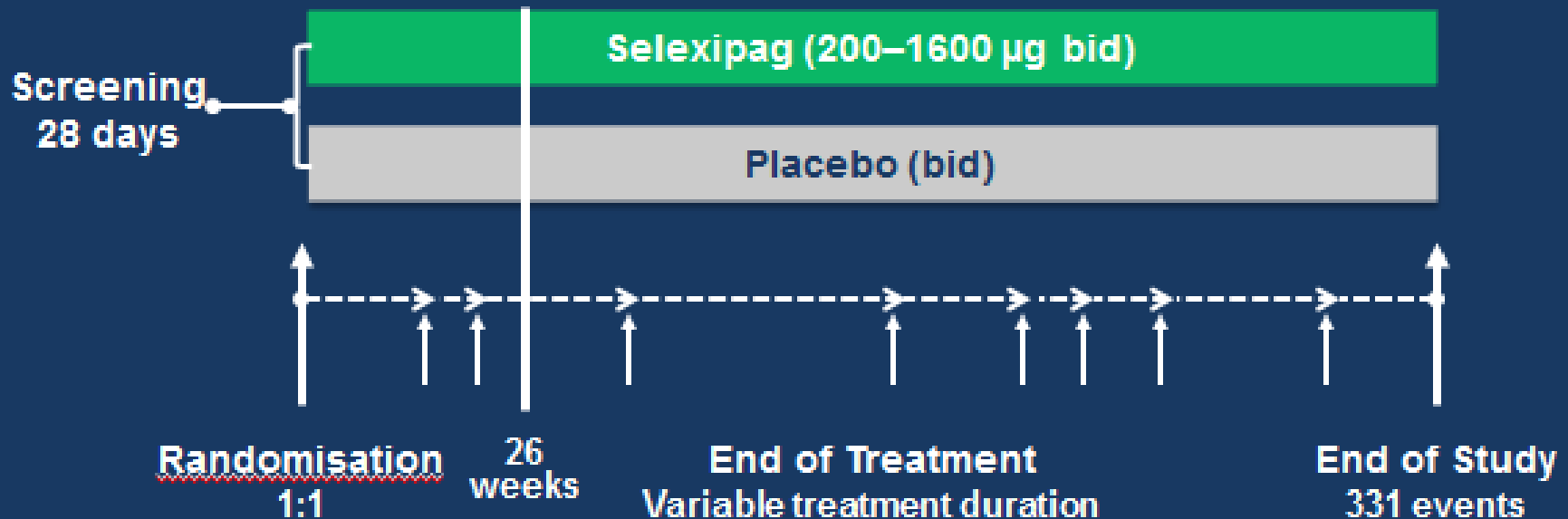
1. iniciálně kombináční léčba

2. časná diagnostika a léčba

3. opakovaná riziková stratifikace

Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

n=1156, PAH bez léčby nebo stabilní na ERA, PDE-5i, nebo ERA+PDE-5i



SROVNÁNÍ BAZÁLNÍCH CHARAKTERISTIK

	Selexipag	Iloprost	Treprostinil	REPLY (CZ)
Muži (%)	20.2	33	22	38.8
Věk (roky)	48.1	52	44.5	55
NYHA I+II (%)	46.6	0	12	22
6MWD (m)	353.2	323	327	319
Předléčení (%)	79.6	0	0	0

N Engl J Med 2002; 347:322-32

N Engl J Med 2015;373:2522-33

Am J Respir Crit Care Med 2002: 800–804

SROVNÁNÍ BAZÁLNÍCH CHARAKTERISTIK

	Selexipag	Iloprost	Treprostinil	REPLY (CZ)
Muži (%)	20.2	33	22	38.8
Věk (roky)	48.1	52	44.5	55
NYHA I+II (%)	46.6	0	12	22
6MWD (m)	353.2	323	327	319
Předléčení (%)	79.6	0	0	0

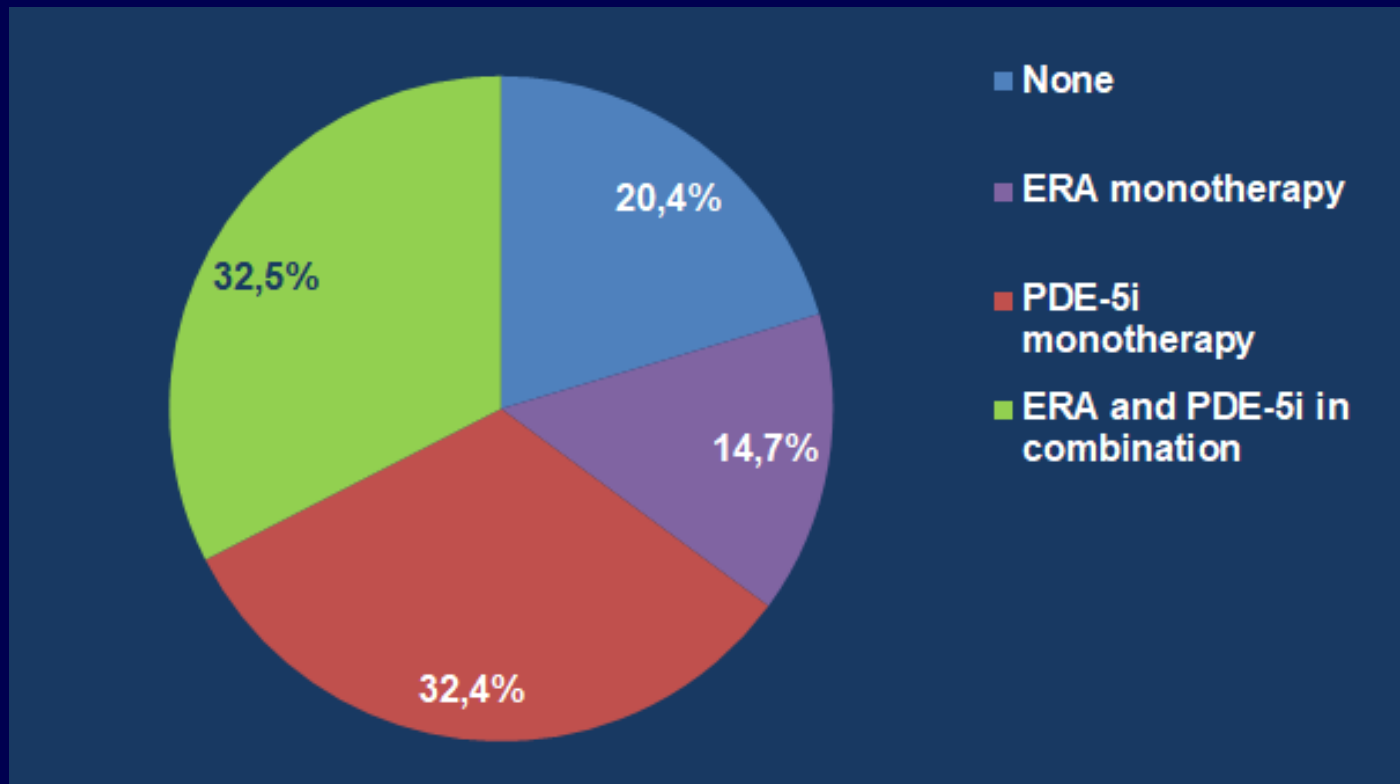
N Engl J Med 2002; 347:322-32

N Engl J Med 2015;373:2522-33

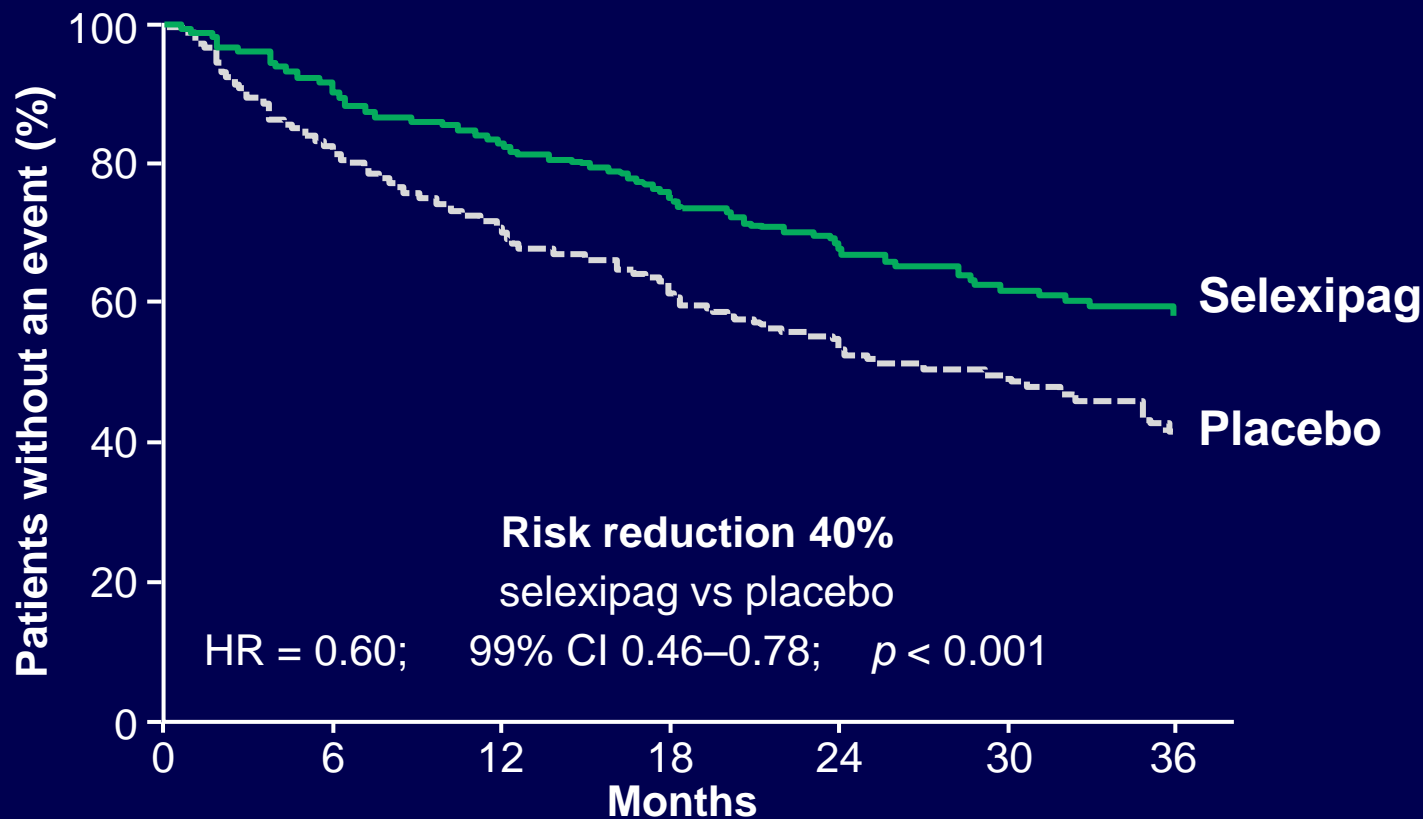
Am J Respir Crit Care Med 2002: 800–804

Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

n=1156, PAH bez léčby nebo stabilní na ERA, PDE-5i, nebo ERA+PDE-5i

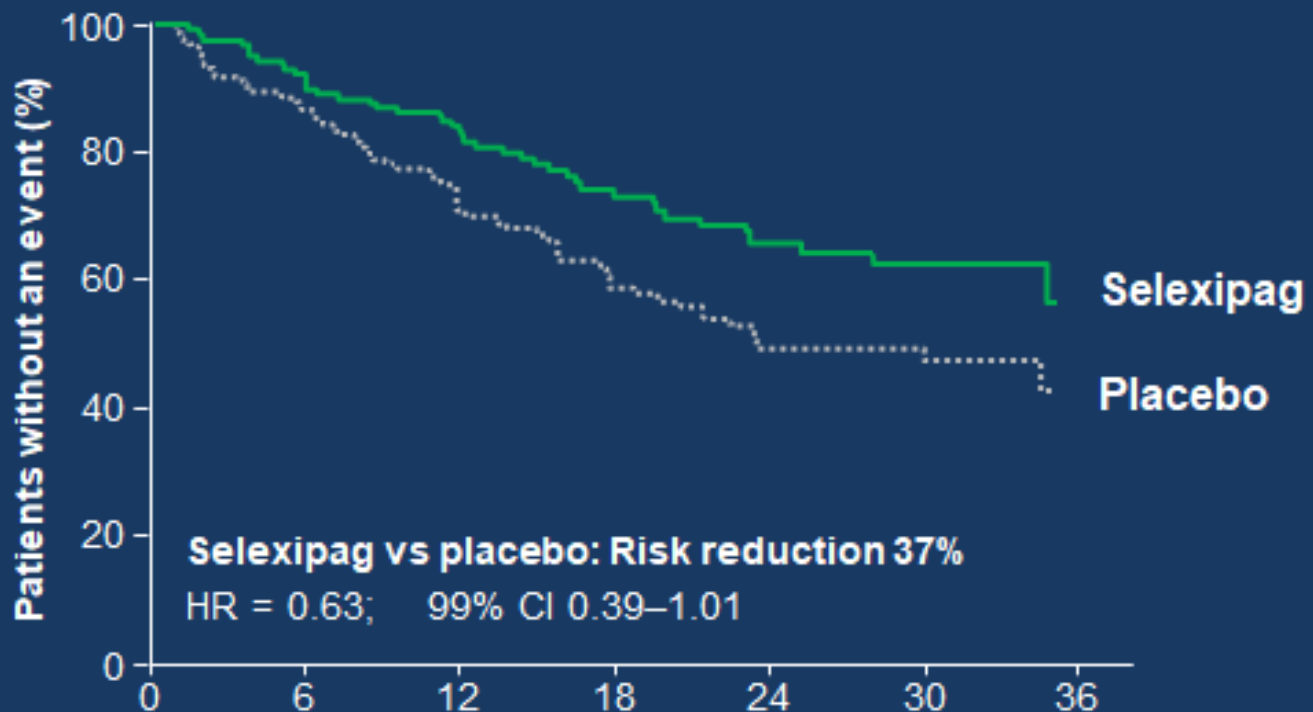


Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension



Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

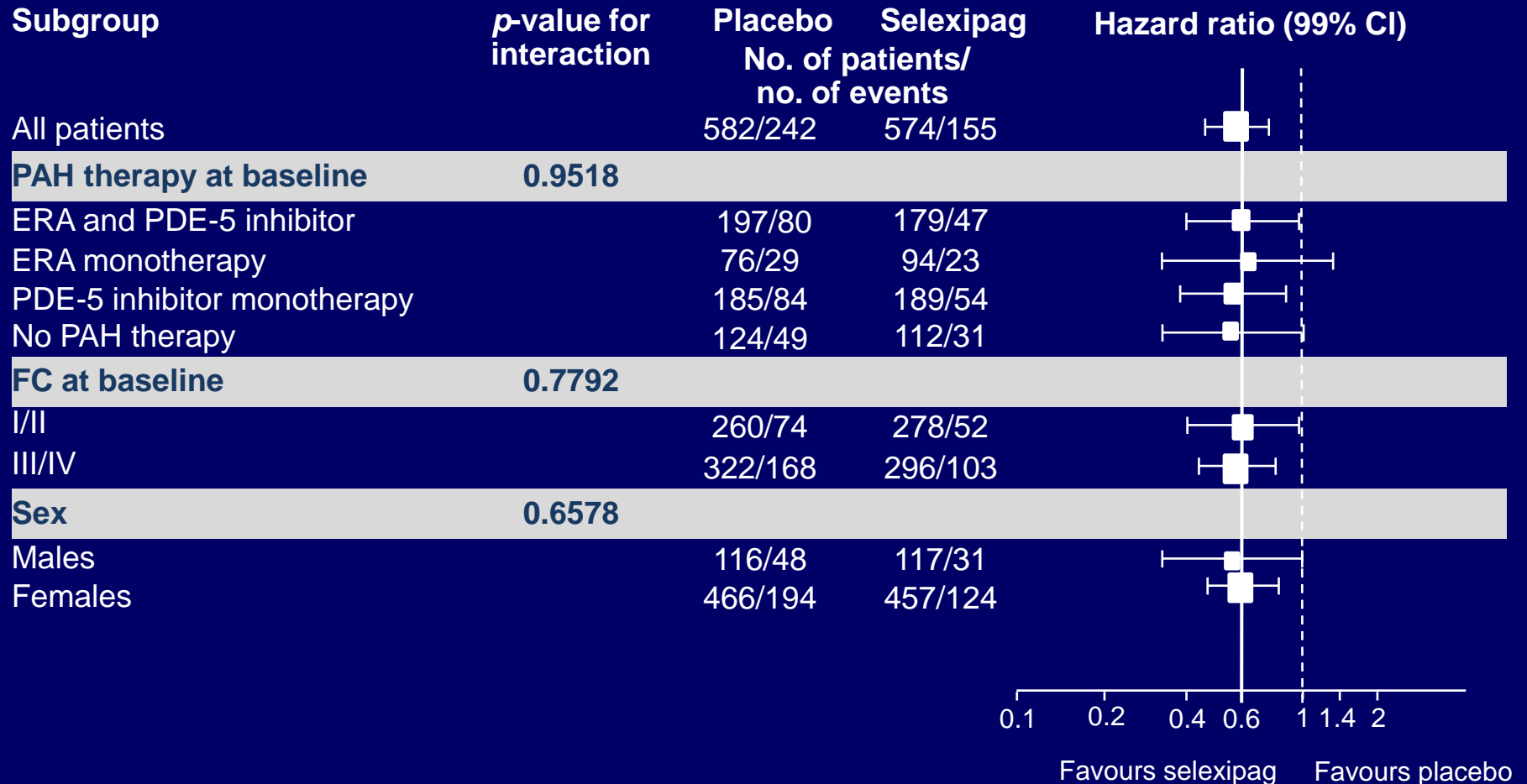
ERA and PDE-5i combination



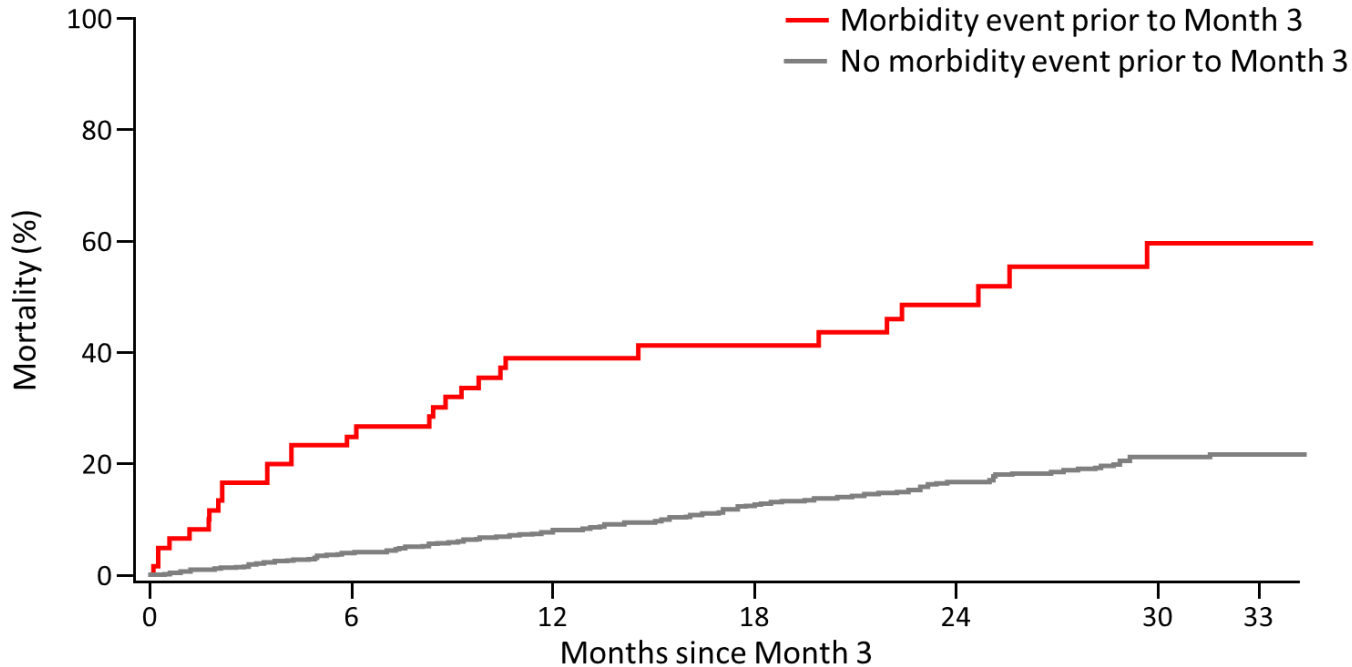
No. at risk

	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	197	158	119	70	44	27	7
Selexipag	179	140	105	70	43	31	8

Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension



LANDMARK ANALÝZA: zhoršení do M3 zhoršuje prognózu



At risk:	0	6	12	18	24	30	33
—	62	45	30	25	15	10	7
—	1065	1009	808	585	421	217	127

**Morbidity event vs no
prior morbidity event
HR (95% CI)**

Main analysis	4.48 (2.98, 6.73)
Sensitivity analysis*	3.05 (2.01, 4.61)

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

MONOTERAPIE

Measure/treatment			Class ^a -Level ^b						Ref. ^c		
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV				
Calcium channel blockers			I	C ^d	I	C ^d	-	-	84,85		
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C	194		
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C	196–200		
	Macitentan ^e		I	B	I	B	IIb	C	201		
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C	205–208		
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C	211		
	Vardenafil ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C	212		
Guanylate cyclase stimulators			Riociguat		I	B	I	B	IIb	C	214
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A	220–222		
	Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C	229–231		
		Intravenous ^g	-	-	IIa	C	IIb	C	232		
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C	233		
		Inhaled ^g	-	-	I	B	IIb	C	237		
		Intravenous ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	234		
		Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-	238–240		
Beraprost ^g		-	-	IIb	B	-	-	218			
IP receptor agonists			Selexipag (oral) ^g		I	B	I	B	-	-	241,248

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

SEKVENČNÍ KOMBINACE

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Macitentan added to sildenafil ^d	I	B	I	B	IIa	C	201
Riociguat added to bosentan	I	B	I	B	IIa	C	214
Selexipag ^e added to ERA and/or PDE-5i ^d	I	B	I	B	IIa	C	241, 248
Sildenafil added to epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B	209
Treprostinil inhaled added to sildenafil or bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Iloprost inhaled added to bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230, 231
Tadalafil added to bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Bosentan added to epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Bosentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Sildenafil added to bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Other double combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Other triple combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Riociguat added to sildenafil or other PDE-5i	III	B	III	B	III	B	215

VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU SELEXIPAGEM

VFN, PRAHA

Pohlaví, narození	NYHA	PAMP (mmHg)	CI (L/min/m²)	PVR (WU)	6MWD	Jiná spec. léčba	Měsíce na léčbě	FU
F, 1991	II	35	2.46	6.62	324	0	25	+
F, 1941	III	53	2.6	8.73	344	bose, silde	49	Trepro
F, 1953	III	65	3.14	8.9	175	silde	40	Epo
F, 1941	III	54	2.18	11.4	329	bose	84	Pokračuje
F, 1939	II	46	3.07	6.28	380	silde	48	+
F, 1933	II	40	4.74	3.94	220	0	97	Pokračuje
F, 1949	III	49	2.3	10.9		bose, silde	78	+
M, 1946	III	51	2.3	8.8	135	silde	36	Trepro
F, 1947	III	63	1.77	18.4		bose	52	Trepro
F, 1956	III	41	2.5	6.44	285	bose, silde	87	Pokračuje
F, 1955	II	67	3.39	8.79	230	0	84	Pokračuje
<i>Prům., SD</i>		<i>52.9±9.5</i>	<i>2.76±1.33</i>	<i>8.42±4.3</i>	<i>233±83</i>		<i>61±24.6</i>	

F, 1955	II (10/11)	67	3.39	8.79	230	
	II (6/15)	34	3.5	3.17	330	
	II (10/18)	35	3.13	3.37	292	

SHRNUTÍ

- I přes dostupnost specifické léčby je prognóza PAH nepříznivá
- Zlepšení je možné kombinační a časnou léčbou, sledováním rizikového profilu
- Selexipag redukuje klinická zhoršení, u PAH je indikován v monoterapii a sekvenční kombinaci