

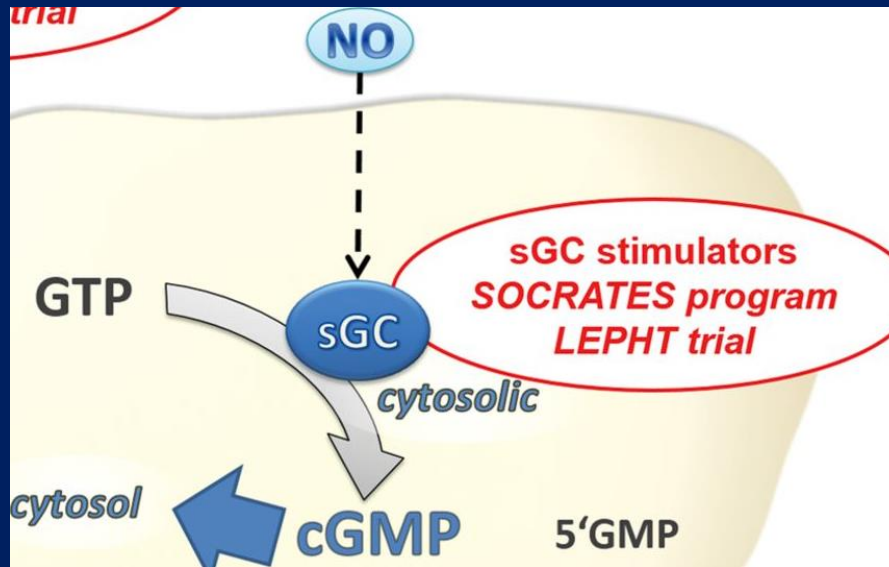
The Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat in Worsening Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Dose Finding Phase II Study

Mihai Gheorghiade MD

Center for Cardiovascular Innovation,
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Česká republika: Jan Belohlavek, Josef Bis, Ondrej Cermak, Pavel Cervinka, Gabriela Dostalova, Jaroslav Dusek, Lumir Francek, Marketa Hegarova, Tomas Hnatek, Jiri Knot, Tomas Kolouch, Ales Kral, Eva Krcova, Petr Kuchynka, Jan Macha, Vojtech Melenovsky, Ivana Marusincova, Pavla Nadenickova, Adrian Reichenbach, Jana Rudolecka, Radovan Stancik, Jiri Teply, Pavel Trestik, Renata Valentikova, Zdenek Vavera, Jan Vojacek, Jevgenija Vymetalova;

Podklad studie



- ▶ **Stimulace solubilní GC nabízí nový přístup ke zvýšení tvorby cGMP nezávisle na NO^2**

1, Gheorghiade et al. JACC 2013;61:391-403

2, Gheorghiade et al. Heart Fail Rev 2013;18:123-134

Cíle studie



- ▶ **Primární cíl: Určit dávku vericiguatu ve studii II fáze, která byla přidána ke standardní léčbě ChSS**
 - určit toleranci, farmakodynamický účinek, farmakoinetiku
 - Určit významnou odpověď v závislosti na velikosti dávky ve vztahu k NT-ProBNP za 12 týdnů
- ▶ **Výzkumné cíle:**
 - Klinický stav, včetně KV úmrtí a hospitalizace pro SS
 - Echo parametry: LVEF, LVEDV, LVESV

Výběrová kritéria

Zařazovací kritéria

- ▶ **NYHA II-IV; LVEF $\leq 45\%$;
standardní léčba SS s
episodou zhoršení SS:**
- ▶ **Zhoršení symptomů s
nutností buď hospitalizace
nebo iv diuretika ambulantně**
- ▶ **NT-proBNP ≥ 1000 or BNP
 ≥ 300 u s.r.;**
- ▶ **NT-proBNP ≥ 1600 or BNP
 ≥ 500 u fi.si.**
- ▶ **Známky/symptomy městnání**

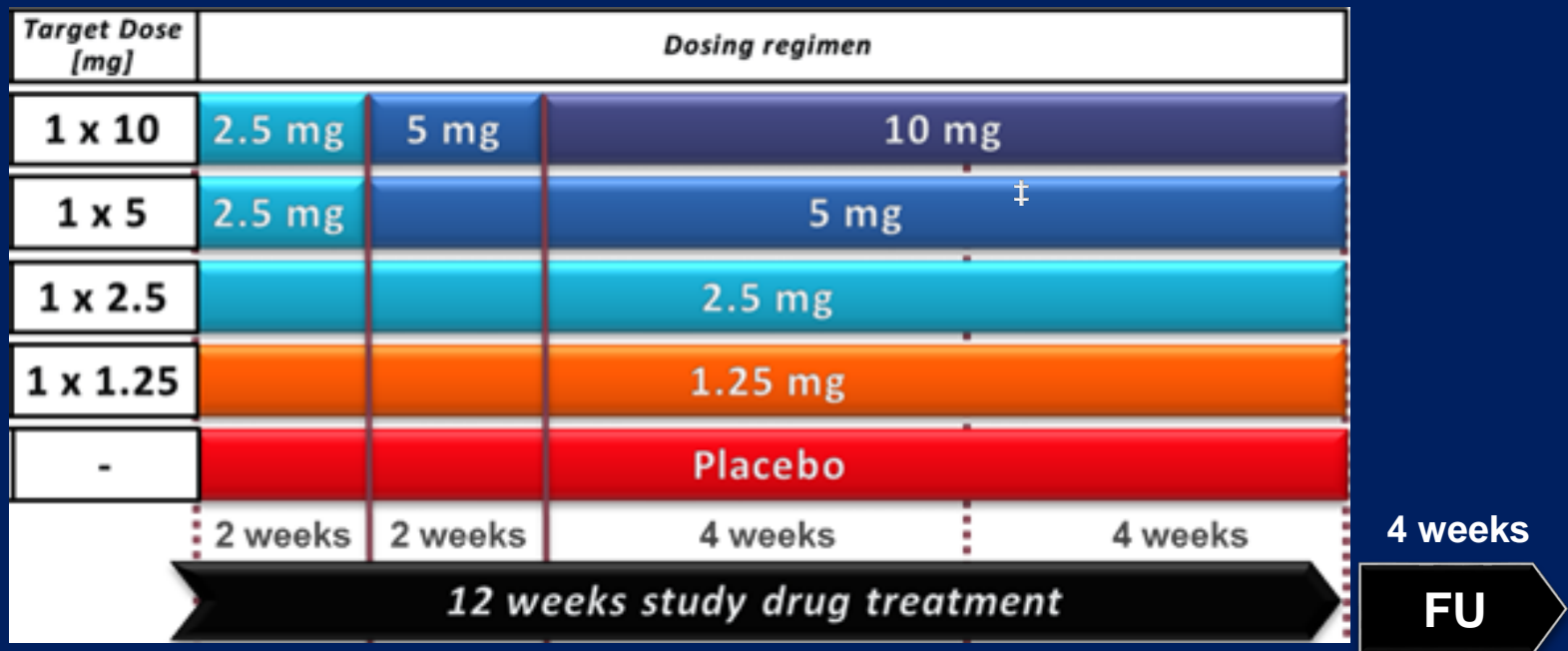
Vyřazovací kritéria

- ▶ **IV inotropika mezi
hospitalizací a randomizací**
- ▶ **Podání nitratů**
- ▶ **Signifikantní chlopenní vada,
infiltrativní či perikardiální
onemocnění**
- ▶ **WL na HTx či LVAD**
- ▶ **eGFR $< 0,5$ l/sec/1.73m²**

Plán studie

Titrace na základě sTK:

- ≥ 100 mmHg: dvojitá dávka
- 90 to <100 mmHg: stávající dávka
- <90 mmHg bez symptomů: poloviční dávka



V1

V2

V3

V4

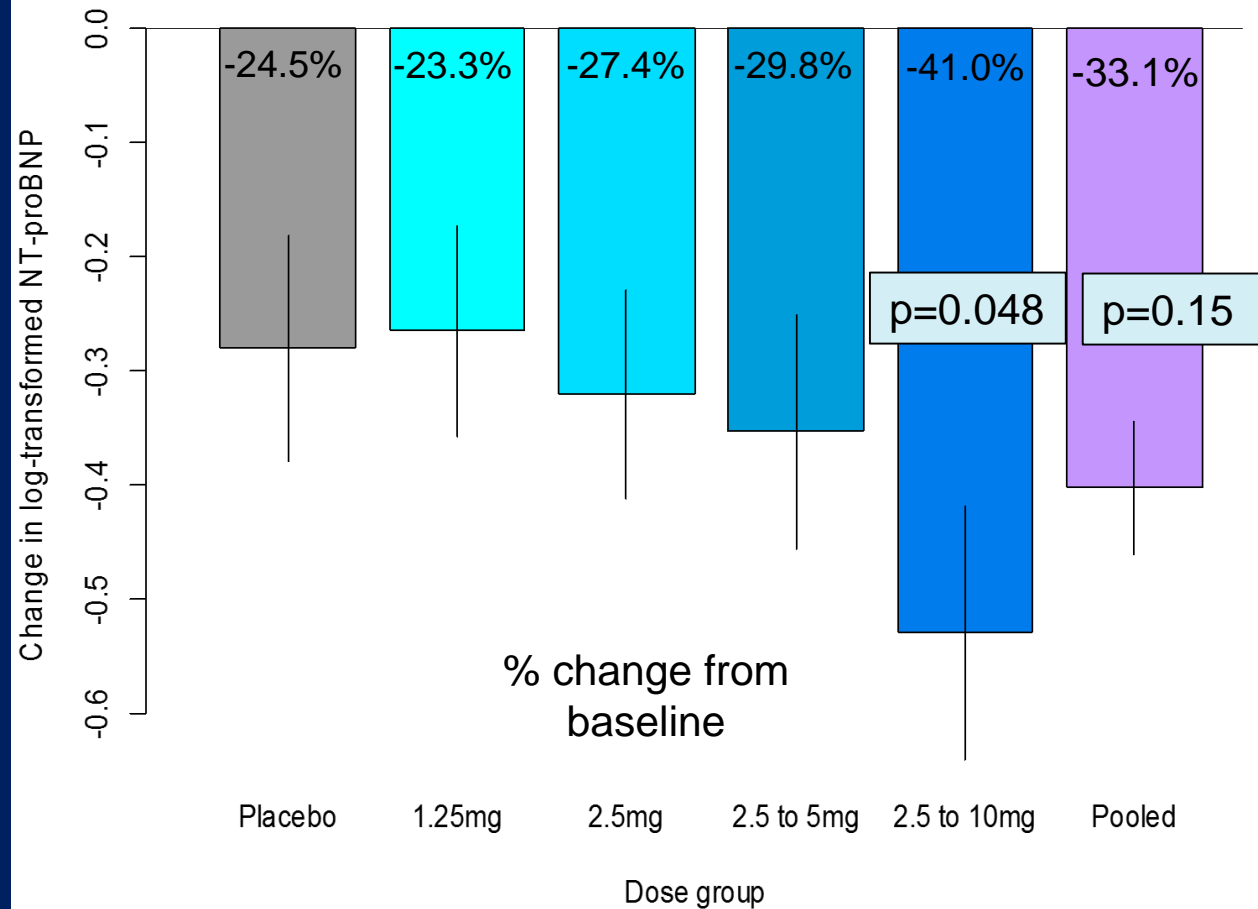
V5

FU

Primární cíl



Change in NT-proBNP at 12 weeks (per protocol analysis)



► **Primary analysis:** NT-proBNP reduction in pooled 2.5/5/10 mg dose groups > reduction in placebo (NS, $p=0.1506$)

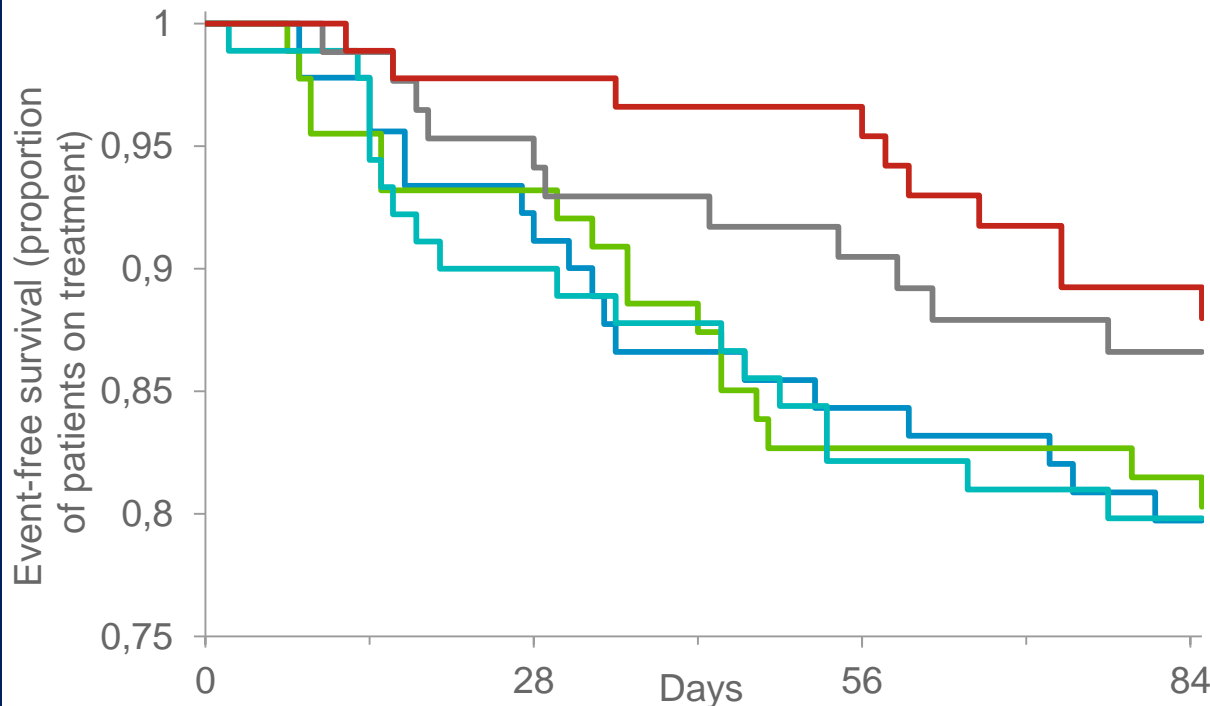
► **Secondary analyses:** Dose-response relationship in primary endpoint NT-proBNP ($p=0.0174$, exploratory only)

NT-proBNP reduction in 10 mg group > placebo ($p=0.0483$; pre-specified pairwise comparison, exploratory only)

Výzkumné klinické cíle



Time to composite of HF hospitalization and CV death



Treatment Group	HR ¹ (95% CI)
Placebo	
1.25 mg	0.97 (0.50-1.88)
2.5 mg	1.01 (0.52-1.94)
2.5 to 5 mg	0.63 (0.30-1.34)
2.5 to 10 mg	0.53 (0.25-1.16)
Pooled (2.5/5/10 mg)	0.72 (0.41-1.26)

Observation period	Number of subjects with clinical event	Placebo (N=92)	1.25 mg (N=91)	2.5 mg (N=91)	2.5 to 5 mg (N=91)	2.5 to 10 mg (N=91)
Until week 12	CV death or HF hospitalization	18 (19.6%)	17 (18.7%)	18 (19.8%)	11 (12.1%)	10 (11.0%)
End of F/U	Death (all-cause)	6 (6.5%)	6 (6.6%)	5 (5.5%)	3 (3.3%)	4 (4.4%)

Hazard Ratio (HR) and CI derived from Cox Proportional Hazard model. Hazard ratio and CIs are calculated, if minimum number of 5 events in total and 1 event in each treatment arm exist. Hospitalization and deaths are adjudicated by an independent adjudication committee and classified as CV or non-CV. ¹ Vericiguat/ Placebo. FAS, full analysis set

Závěry

- ▶ Primární cíl změny NT-proBNP po vericiguatu ve srovnání s placebem nebyly statisticky významné.
- ▶ U pre-specifikované sekundární analýzy, byl pozorován účinek zvyšující se dávky na změny NT-proBNP. U dávky 10 mg vericiguatu byl pokles NT-proBNP významný.
- ▶ Nebyly pozorovány nežádoucí účinky po vericiguatu na srdeční frekvenci, krevní tlak, renální funkce či zvýšení troponinu
- ▶ Pokles NT-proBNP u nejvyšší dávky byl pozorován i vzestup LVEF.