

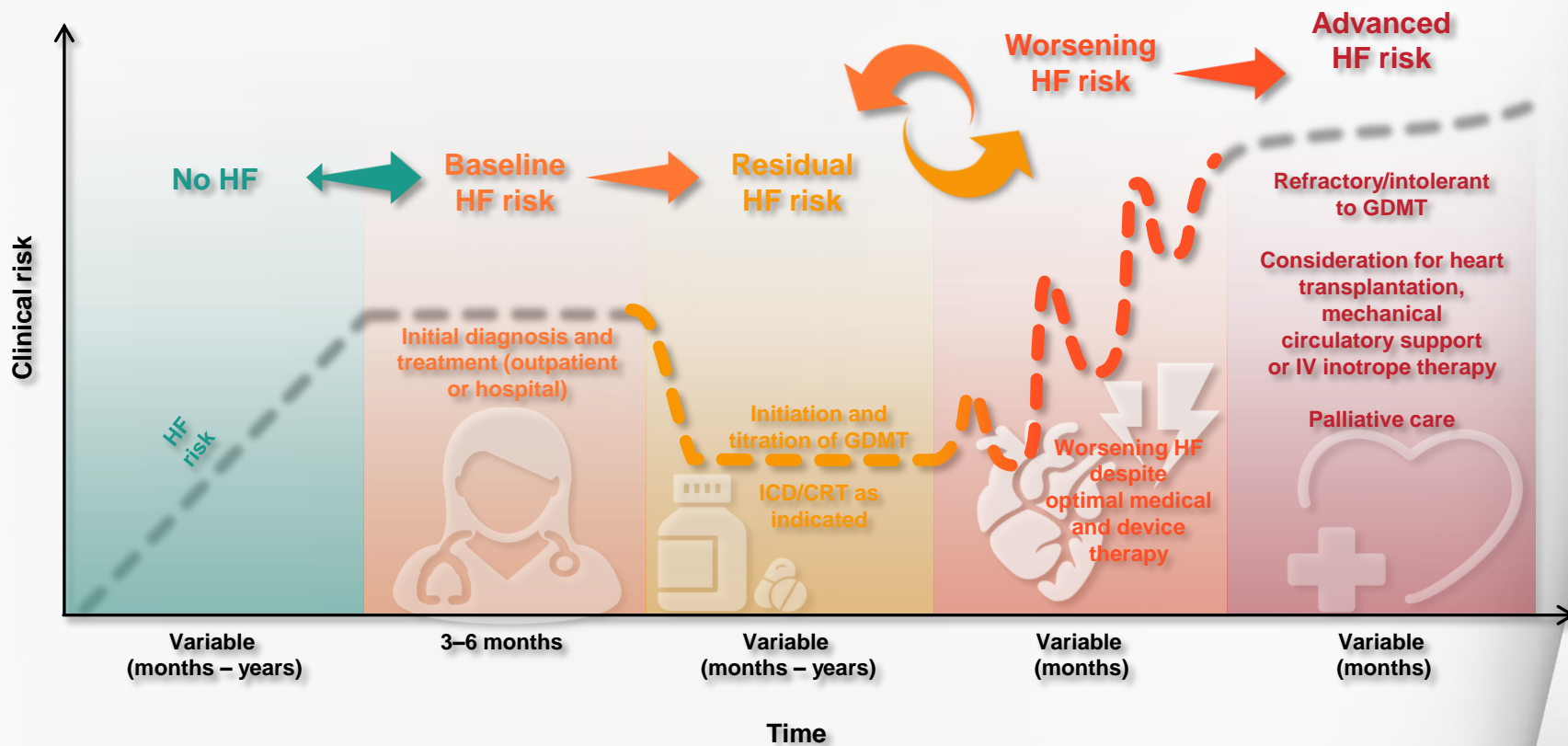
Symposium BAYER s. r. o.
Jak zlepšit osud pacientů s pokročilým srdečním selháním
Výroční sjezd ČKS, Brno, 14. května 2023

RIZIKOVÍ PACIENTI ZE STUDIE VICTORIA POD DROBNOHLEDEM

Radek Pudil
1.interní kardiologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové



Trajektorie vývoje srdečního selhání

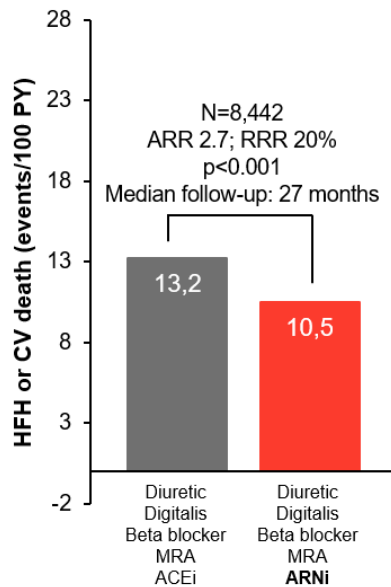


Cowie MR et al. *ESC Heart Fail* 2014;1:110–145. Greene SJ et al. *JAMA Cardiol* 2018;3:252–259. Warraich HJ et al. *J Palliat Med* 2018;21:1646–1650.

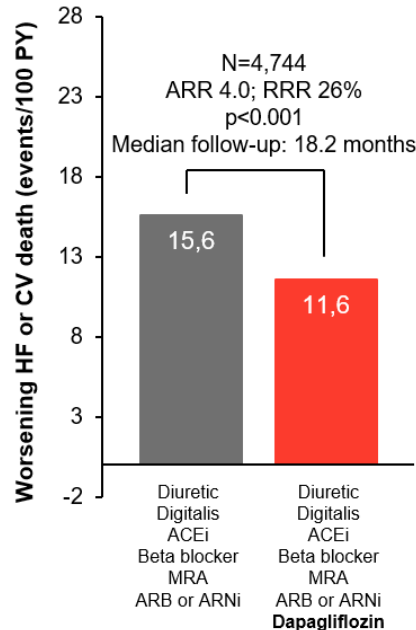
Reziduální riziko HF

I přes intenzivní farmakoterapii přetrvává tzv. reziduální riziko (úmrť + HFH)

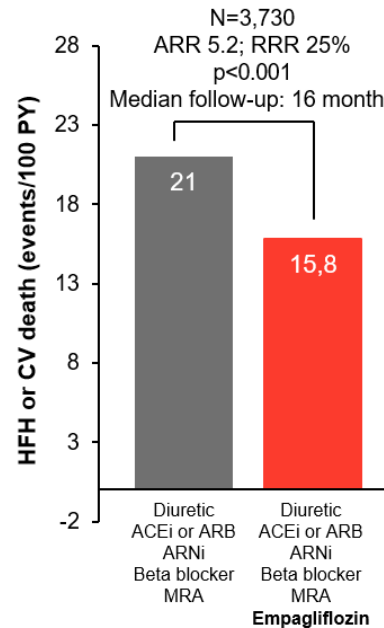
PARADIGM-HF (2014)^{1,2}



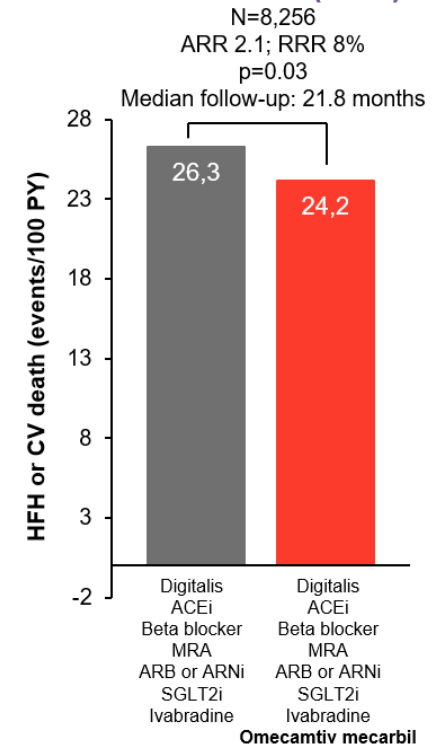
DAPA-HF (2019)^{2,3}



EMPEROR-Reduced (2020)^{2,4}



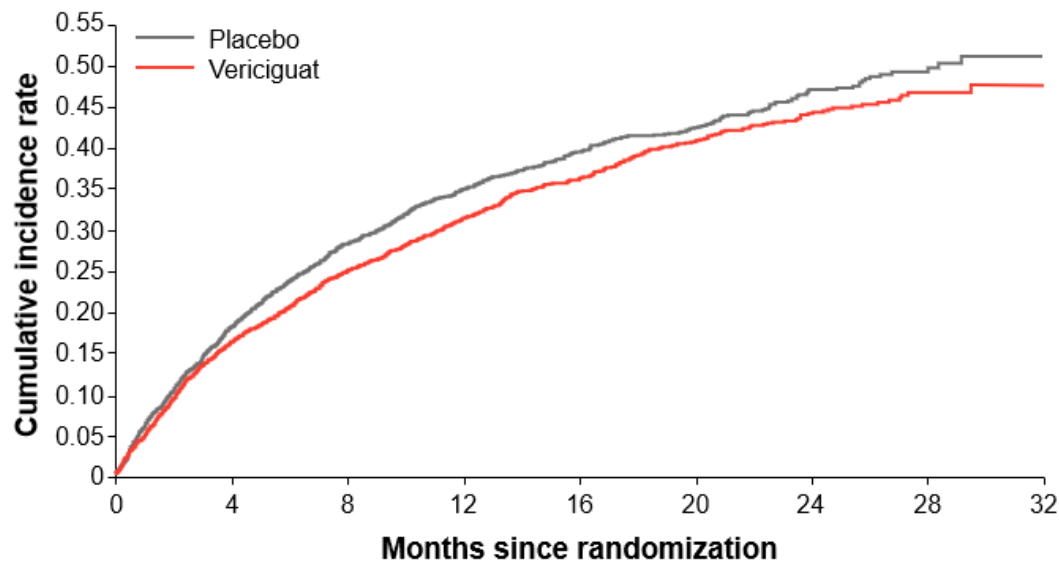
GALACTIC-HF (2020)^{5,6}



1. McMurray JJV et al. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004; 2. Butler J et al. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1991–1993; 3. McMurray JJV et al. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008; 4. Packer M et al. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424; 5. Teerlink JR et al. *N Engl J Med* 2021;384:105–116; 6. Teerlink JR et al. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2160–2171.

Studie VICTORIA - výsledky

Vericiguat významně snížil primární kompozitní endpoint studie – první HFH nebo KV úmrtí



Number of patients at risk

Vericiguat	2,526	2,099	1,621	1,154	826	577	348	125	1
Placebo	2,524	2,053	1,555	1,097	772	559	324	110	0

Median treatment duration for primary endpoint: 10.8 months

Annual event rate per 100 PY:

Vericiguat 33.6

Placebo 37.8

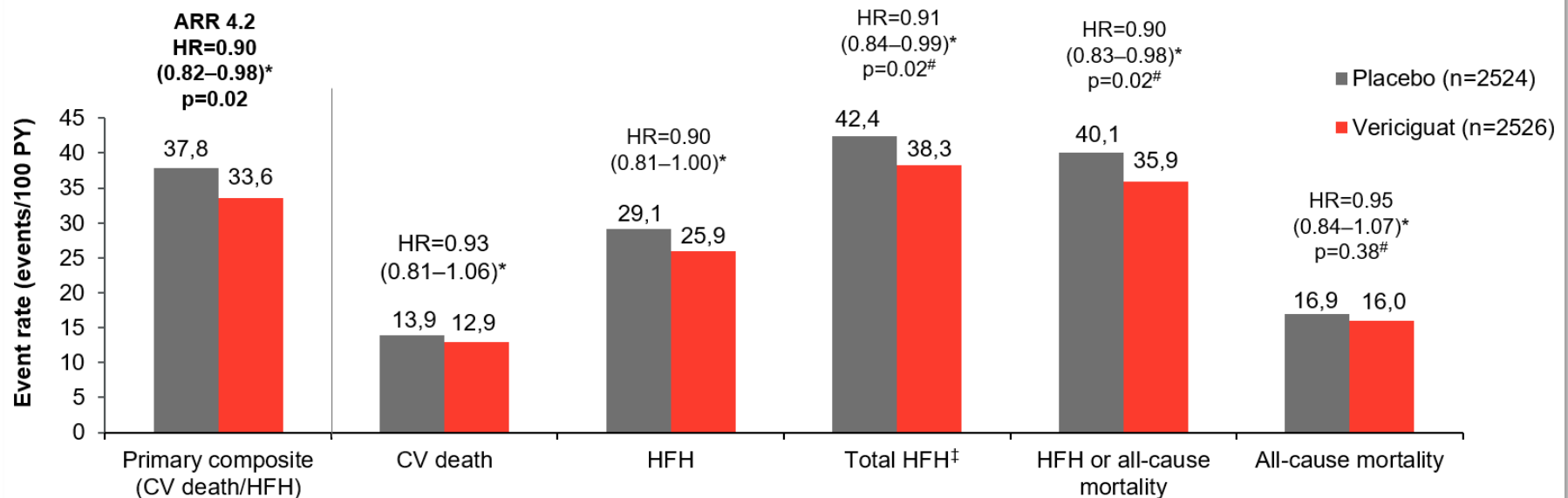
**HR=0.90 (95% CI 0.82–0.98);
p=0.02**

ARR 4.2 events/100 PY

Annual NNT = 24*

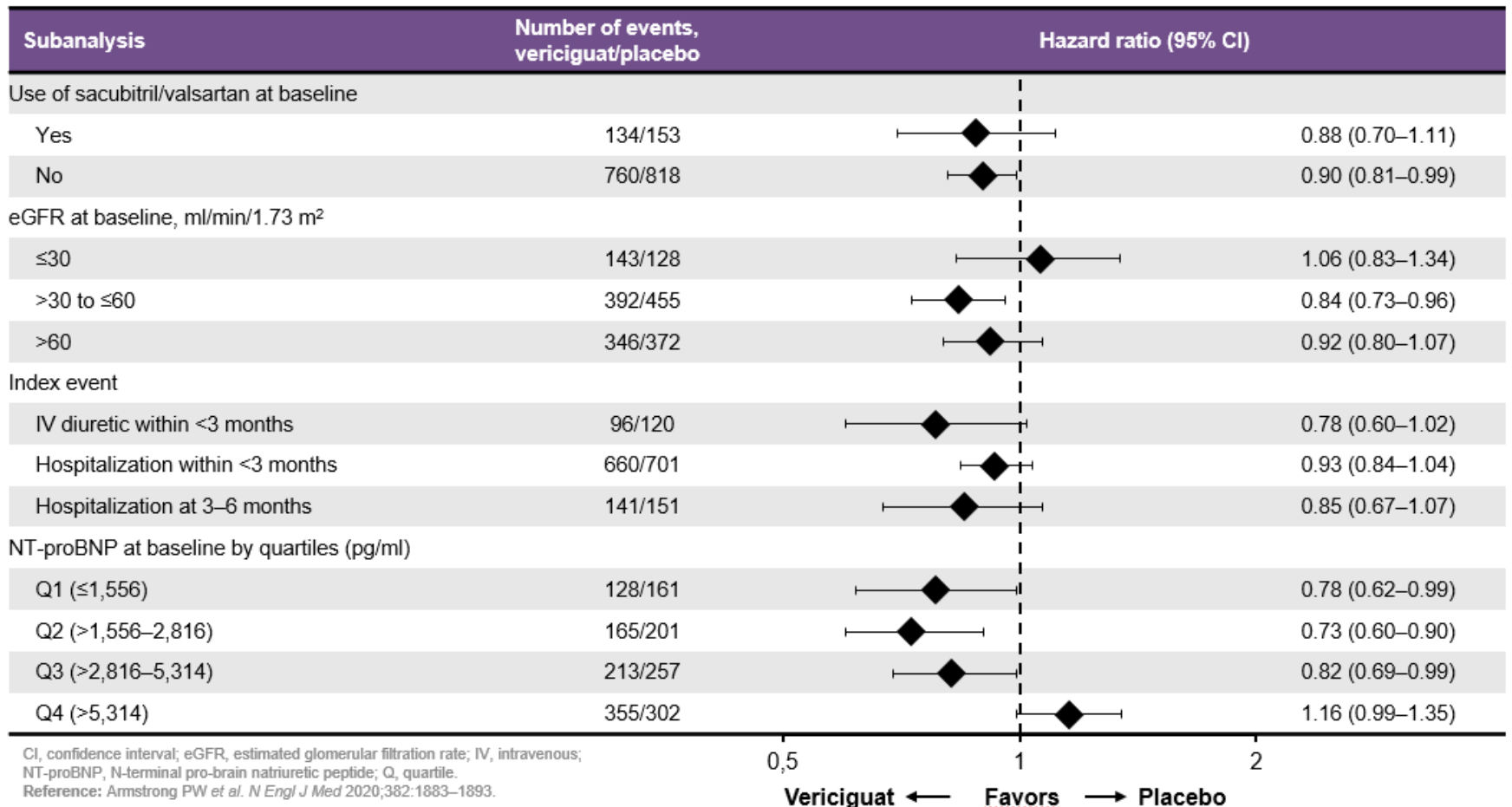
Studie VICTORIA - výsledky

Vericiguat significantně snížil primární i sekundární end-pointy studie



Studie VICTORIA - výsledky

Analýza podskupin studie: konzistentní výsledky



Vericiguát farmakokinetika a farmakodynamika

Žádné klinicky relevantní mezilékové interakce vericiguátu s léky používanými v terapii HF a jeho komorbidit

ADME profil (absorbce, distribuce, metabolismus, eliminace)		Co-medikace	Efekt na farmako kinetiku/dynamiku
Absorpce	<ul style="list-style-type: none">rychlé vstřebání<ul style="list-style-type: none">konzistentní mezi 0,5-10mgjídlo zpožďuje absorpci a zvyšuje biologickou dostupnost (5 mg: ze 77.5% na 93%; 10 mg: ze 66.4% na 93%)AUC se zvyšuje proporčně s dávkou	Sacubitril/valsartan²	<ul style="list-style-type: none">Žádné klinicky relevantní farmakokinetické a PD interakce
Distribuce	<ul style="list-style-type: none">především plazma	Warfarin a aspirin	<ul style="list-style-type: none">Žádné klin.relevantní farmakokinetické(dynamické) interakceŽádná úprava dávky warfarinuŽádná úprava dávky aspirinu
Metabolismus	<ul style="list-style-type: none">N-glukuronidace (hlavní cesta), pouze 9% vyloučeno močí	Nitráty	<ul style="list-style-type: none">Žádný významný účinek na TK nebo TF při Th SL nitráty (studie VENICE)Žádný významný účinek na TK nebo TF při současném dlouhodobém působení nitrátů
Eliminace	<ul style="list-style-type: none">plazmatický $t_{1/2}$ ~24 hVyrovnaná eliminace: moč (53,1%) a stolice (45,2%)	Efekt vericiguatu na farmakokinetiku (digoxin, midazolam)¹	<ul style="list-style-type: none">Žádné klinicky relevantní farmakokin/dyn interakceŽádná úprava dávky digoxinuŽádná úprava dávkování souběžné medikace metabolizované CYP3A4
		Effekt ostatních léků na PK vericiguatu (ketokonazol, rifampicin, mefenamová kyselina)	<ul style="list-style-type: none">Žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakceŽádná úprava dávky vericiguátu

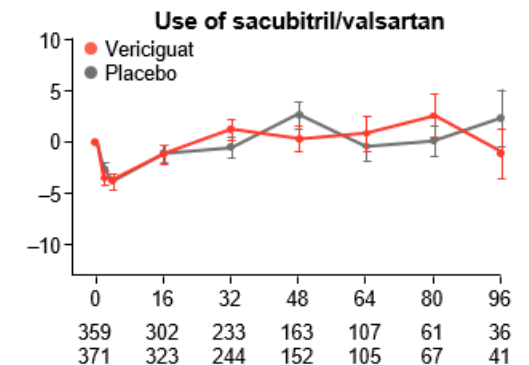
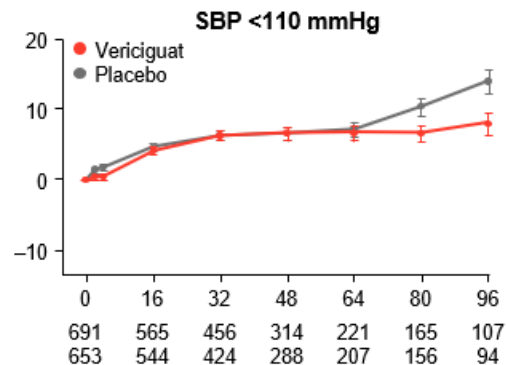
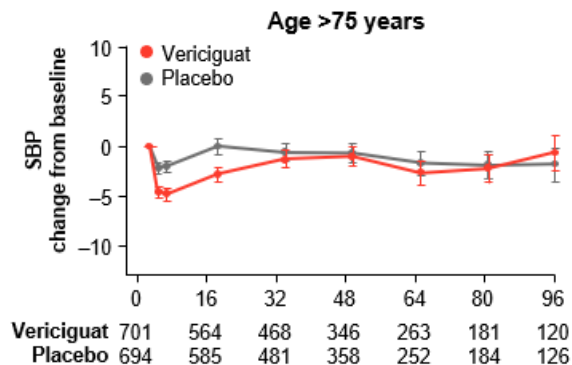
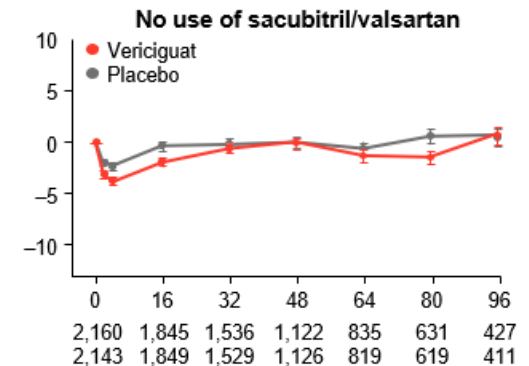
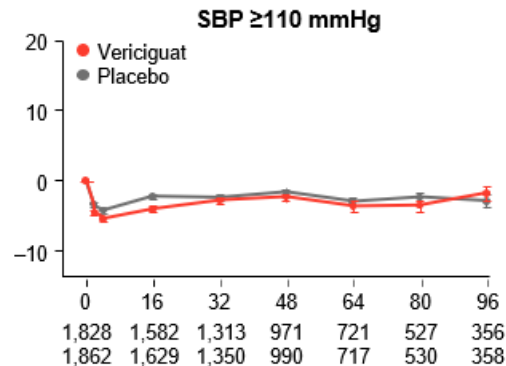
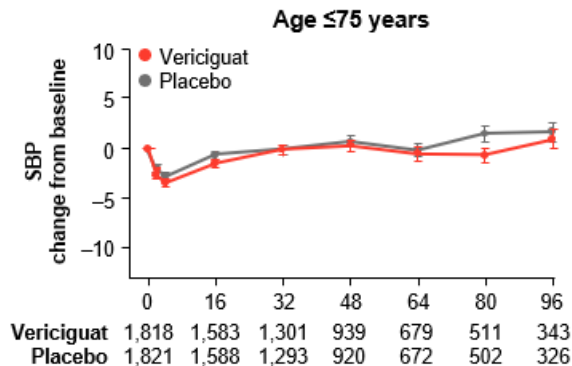
1. Lobmeyer M et al. ESC-HF 2019. Abstract# P1706. 3. Boettcher et al. ESC-HF 2019. Abstract # P1183.
3. Boettcher et al. ESC-HF 2019. Abstract # P1182. 4. Duengen AHA 2018. Abstract #T1152;
5. Boettcher ESC-HF 2019. Abstract #1184

Subanalýzy studie Victoria

- **krvní tlak v průběhu léčby**
- **renální funkce**
- **NT-proBNP**
- **konkomitantní medikace**

Subanalýzy studie Victoria – krevní tlak

- současná účinná terapie [inhibice systému RAAS (ACEi/ARNi/MRA), betablokátory, diuretika] je často spojena se snížením TK, které může vést ke snížení dávek či k přerušení medikace
- krevní tlak v průběhu léčby vericiquatem se významně nemění

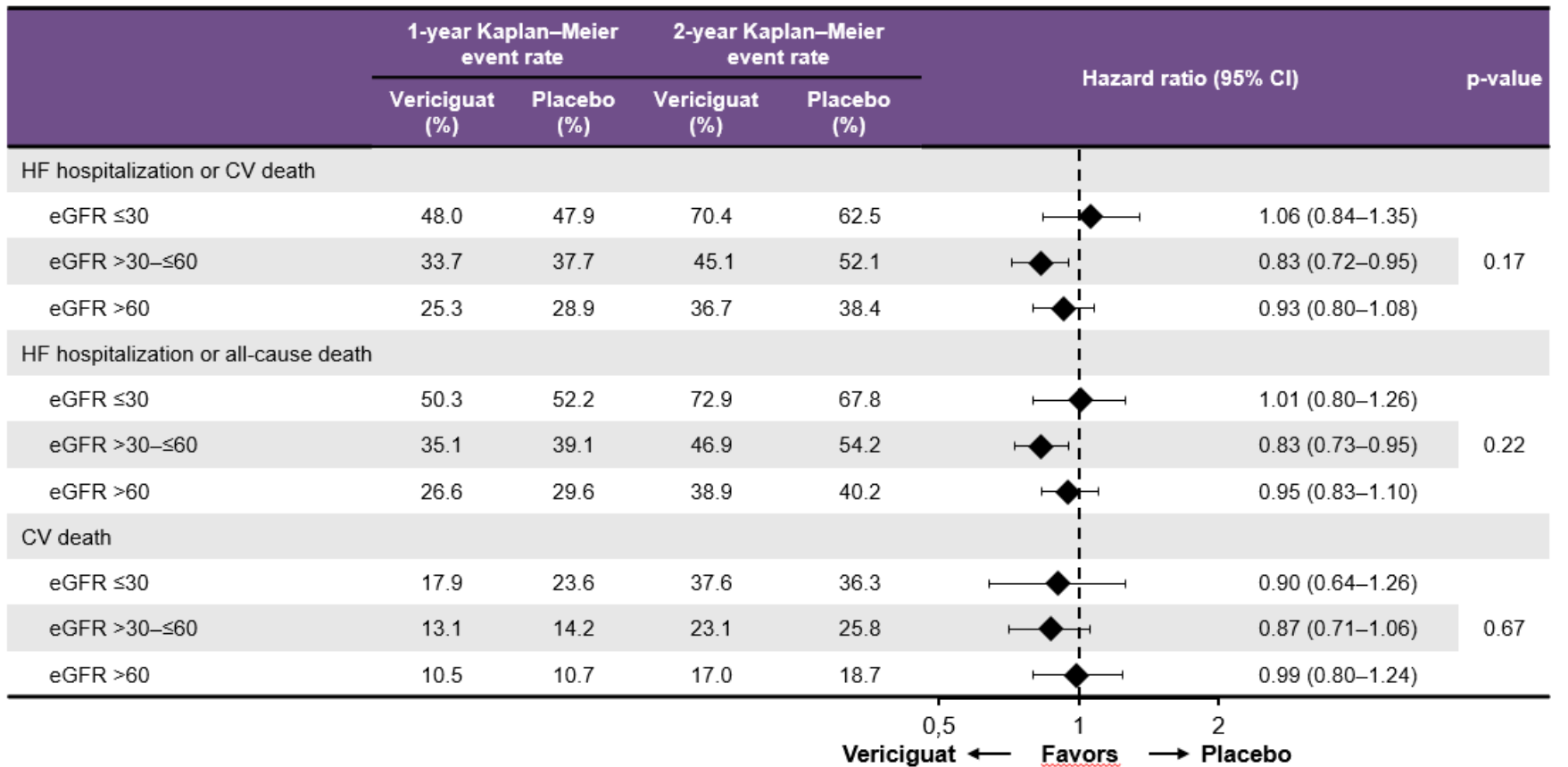


ARNi, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; SBP, systolic blood pressure.
Reference: Lam CSP et al. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021094.



Subanalýzy studie Victoria – renální funkce

- do studie zařazeni pacienti s eGFR ≥ 15 ml/min/1.73 m²
- 53% pacientů mělo eGFR ≤ 60 ml/min/1.73 m²
- výsledky studie byly konzistentní bez ohledu na tíži poškození ledvin



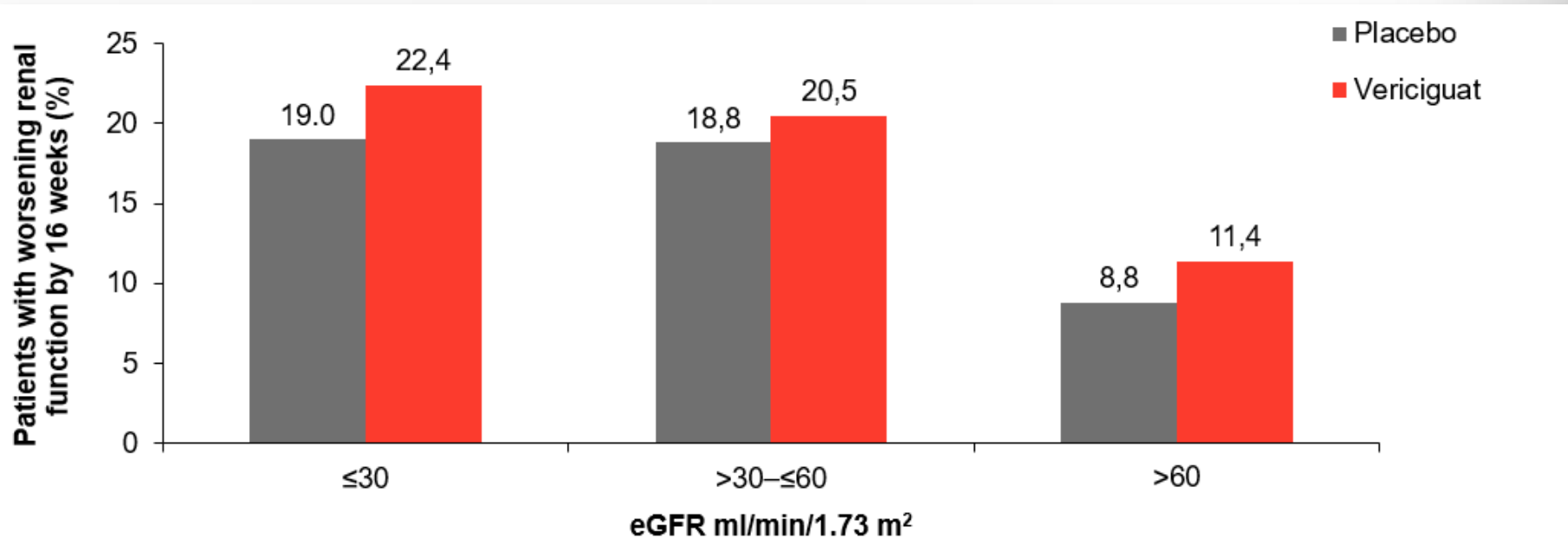
Subanalýzy studie Victoria – renální funkce

- ačkoliv mezi pacienty s eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m² byla hyperkalemie a hypotenze mírně častější než u pacientů s vyšší eGFR, nebyl zjištěn rozdíl mezi vericiguatem a placebem

AE	eGFR ≤ 30 (ml/min/1.73 m ²)		eGFR >30 – ≤ 60 (ml/min/1.73 m ²)		eGFR >60 (ml/min/1.73 m ²)		Overall (N=4,956)
	Vericiguat (n=261)	Placebo (n=246)	Vericiguat (n=1,060)	Placebo (n=1,070)	Vericiguat (n=1,153)	Placebo (n=1,166)	
Syncope, n (%)	11 (4.2)	10 (4.1)	48 (4.5)	38 (3.6)	41 (3.6)	37 (3.2)	185 (3.7)
Symptomatic hypotension, n (%)	29 (11.1)	22 (8.9)	109 (10.3)	98 (9.2)	86 (7.5)	72 (6.2)	416 (8.4)
Hyperkalemia, n (%)	21 (8.0)	25 (10.2)	71 (6.7)	84 (7.9)	29 (2.5)	39 (3.3)	269 (5.4)
Worsening renal function by 16 weeks,* n/n (%)	47/210 (22.4)	35/184 (19.0)	183/892 (20.5)	173/921 (18.8)	116/1,016 (11.4)	92/1,041 (8.8)	646/4,264 (15.2)

Subanalýzy studie Victoria – renální funkce

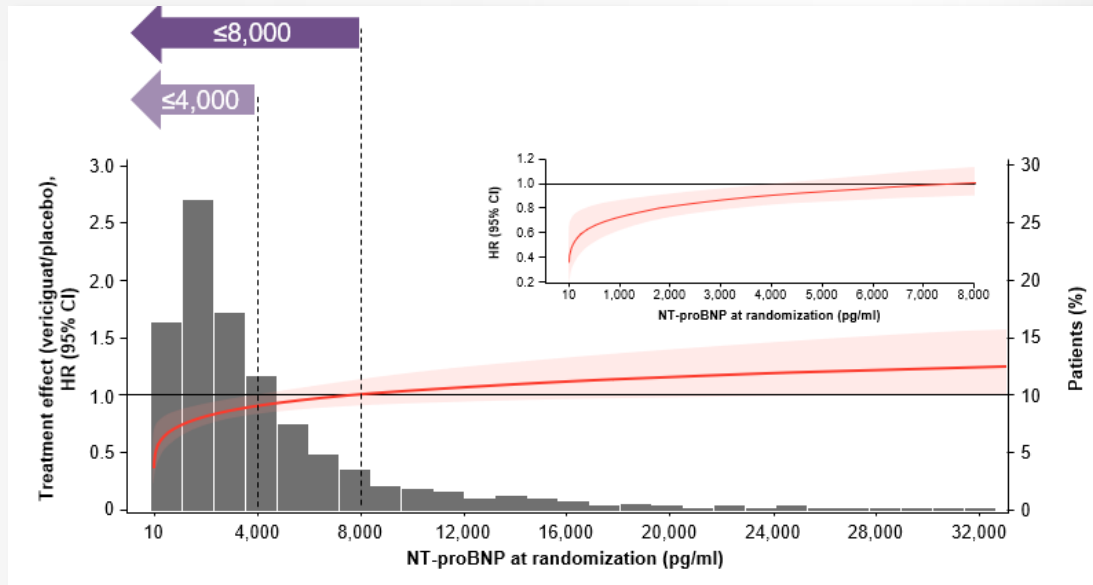
- léčba vericiguatem nebyla spojena s poklesem renálních funkcí ($\Delta \geq 0,3\text{mg/dl}$)



Subanalýzy studie Victoria – NT-proBNP

Pozitivní účinek vericiguátu oproti placebu na primární cílový parametr:

- **signifikantní u pacientů s NT-proBNP $\leq 8\ 000$ pg/ml (86 % populace)**
- **velmi silný u pacientů s NT-proBNP $\leq 4\ 000$ pg/ml (65 % populace studie VICTORIA)**



NT-proBNP at baseline by quartiles (pg/ml)	Number of event, vericiguat/placebo	Hazard ratio	95% CI
Q1 ($\leq 1,556$)	128/161	0.78	0.62–0.99
Q2 ($>1,556$ – $2,816$)	165/201	0.73	0.60–0.90
Q3 ($>2,816$ – $5,314$)	213/257	0.82	0.69–0.99
Q4 ($>5,314$)	355/302	1.16	0.99–1.35

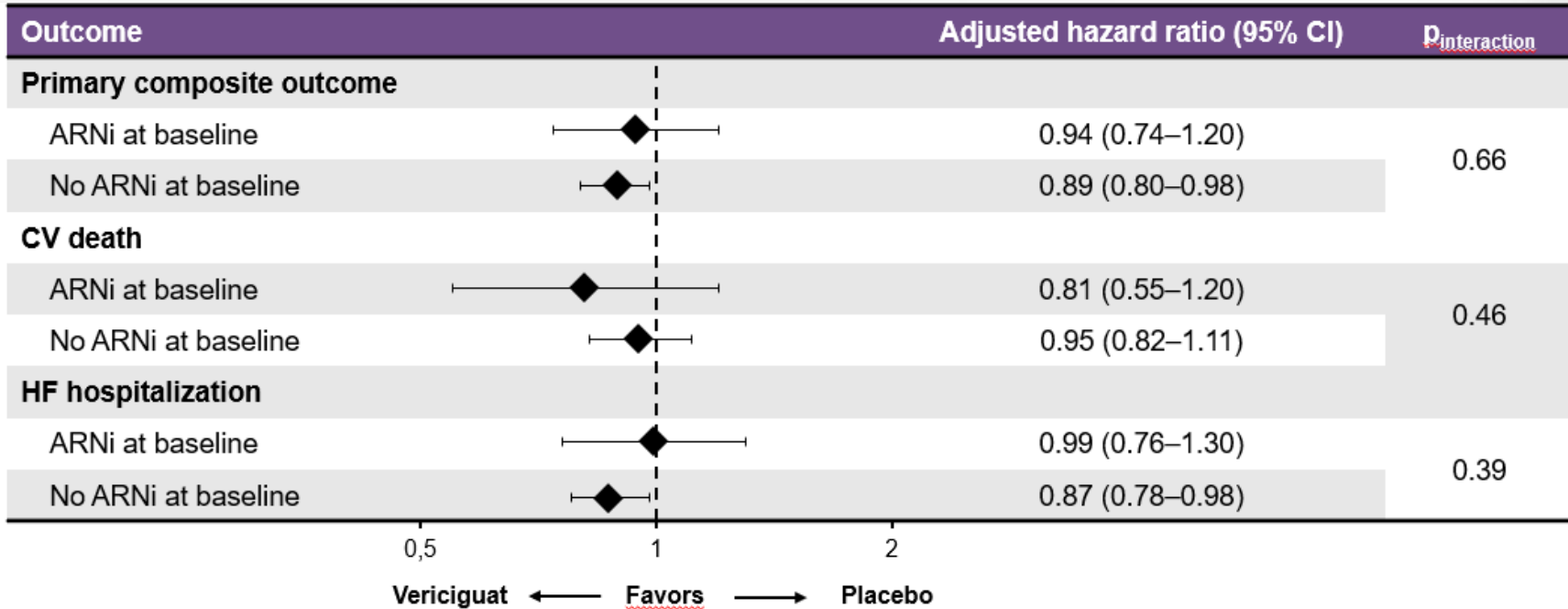
Vericiguat ← Favours → Placebo

Armstrong PW et al. *N Engl J Med* 2020;382:1883–1893. Ezekowitz JA et al. *JACC Heart Fail* 2020;8:931–939; Ezekowitz JA et al. *JACC Heart Fail* 2020;8(suppl 1–17):931–939

Subanalýzy studie Victoria – interakce

Analýza vztahu k ARNi:

- nezjištěna interakce mezi ARNi a vericiguatem



Senni M et al. ESC. 27–30 August 2021. Poster.

Vericiguat v doporučeních

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
AHA/ACC/HFSA 2022 guidelines²		
U vybraných vysoce rizikových pacientů s HFrEF a nedávným zhoršením HF již na GDMT lze zvážit perorální sGC stimulátor (vericiguat) ke snížení HFH a CV úmrtí	2b	B–R*
ESC 2021 guidelines³		
Vericiguat může být zvážen u pacientů třídy II–IV podle NYHA, u kterých došlo ke zhoršení HF navzdory léčbě ACEi (nebo ARNi), betablokátořem a MRA ke snížení rizika CV mortality nebo HFH	IIb	B
CCS/CHFS 2021 guidelines¹		
Doporučujeme zvážit medikaci vericiguatem jako doplněk k optimální terapii HF u pacientů s HFrEF se zhoršujícími se příznaky a HFH v posledních 6 měsících pro snížení mortality a následné HFH		

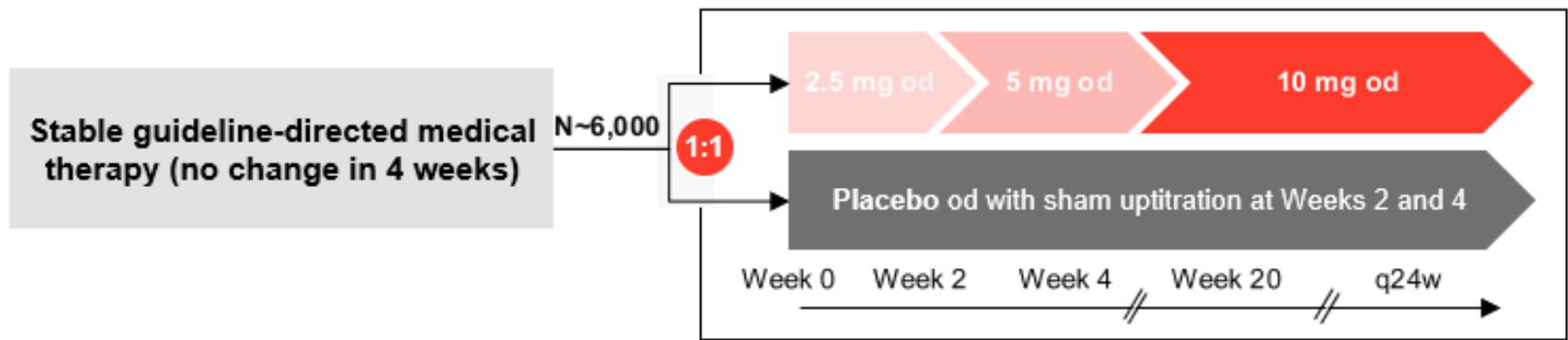
1. McDonald M et al. Can J Cardiol 2021;37:531–546; 2. Heidenreich PA et al. Circulation 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>; 3. McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021;42:3599–3726.

Vericiguat v probíhajících studiích

VICTOR was designed to investigate vericiguat in patients with chronic HFrEF without a recent HF event^{1,2}

Design: International, parallel-group, event-driven, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial

Objective: Evaluate the effect of vericiguat in patients with symptomatic chronic HFrEF without a recent WHF event



Primary endpoint: Time to first occurrence of the composite of CV death and HFH

Titration schedule identical to VICTORIA
Anticipated follow-up ~22.5 months

MSD Corp. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05093933> [accessed 25 Nov 2021];

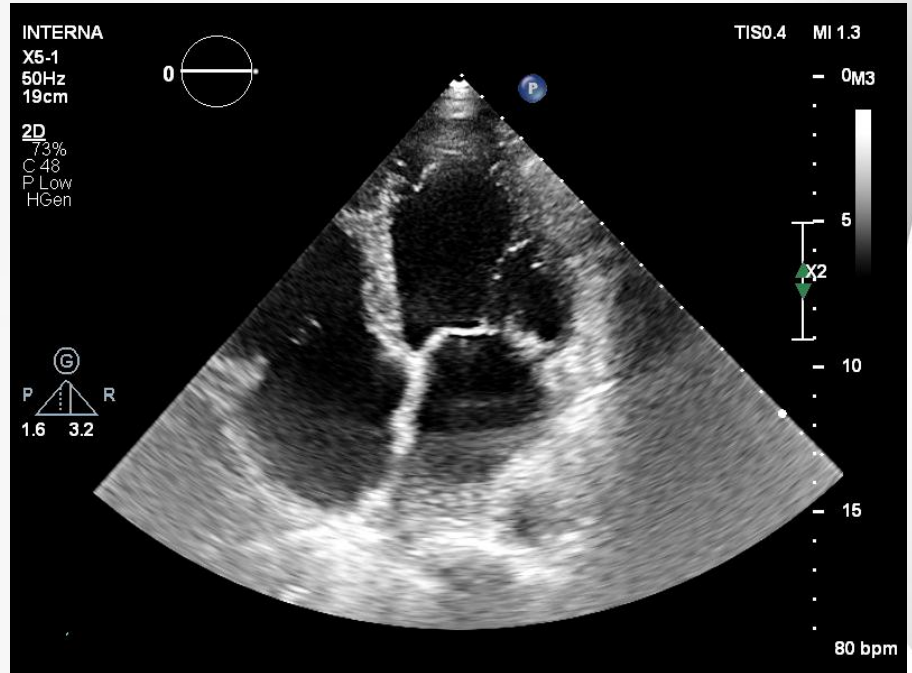
Merck and Bayer AG. [Data on file].

Vericiguat podmínky úhrady

- vericiguat v kombinaci se OMT je hrazen u dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním (NYHA třída II-III), s $LVEF \leq 40\%$ a $eGFR \geq 15$ ml/min/1,73 m², u kterých došlo k epizodě dekompenzace srdečního selhání:
 - nutnost hospitalizace pro srdeční selhání nebo ambulantní aplikace i.v. diuretika, kdy k poslední hospitalizaci pro srdeční selhání došlo během 6 posledních měsíců nebo byla pacientovi ambulantně aplikována i.v. diuretika během 3 posledních měsíců
 - standardní optimalizovanou léčbou (OMT) se rozumí léčba ACEi nebo ARNI, betablokátořem a MRA v optimalizovaných, tzn. maximálních tolerovaných dávkách
- preskripční omezení: internista, kardiolog

Kazuistika z praxe - pan T.S. (45 let):

- **2020** – dg. srdeční selhání na podkladě dilatační kardiomyopatie
- UZ LVEF 15-20% (LVEDVi 115ml, TAPSE: 11 mm)
- sKG: norm. nález na věnčitých tepnách
- CMR: dilatace LK s difúzně ↓ kinetikou, postkontrastně (LGE) malý okrsek opacifikace v insertion points, MR obraz odpovídá dg. DCM
- poslední terapie: ARNi (49/51mg 2x1), bisoprolol 5mg/den, spironolakton 25mg/den, furosemid 40mg/den



2/2023: rehospitalizace pro dekompenzaci HF vyžadující iv. aplikaci diuretika,

- **4/2023: Verquovo 2,5mg/den s plánem titrace**
- **předběžně stabilní stav. cítí se velmi dobře**

„ take home messages“

Nový patofyziologický cíl pro populaci symptomatických pacientů se srdečním selháním (HFrEF)



Nový patofyziol. cíl u HF

Vericiguat:

- cíl - nevyužitý patofyziologický mechanismus
- zlepšuje funkci myokardu a cév
- jednoduchá titrace
- bezpečné podání s ostatními léky pro HF a komorbidity



Nová populace pacientů

Terapie zaměřena:

- symptomatické pacienty s chronickým srdečním selháním (LVEF <45 %), kteří prodělali epizodu zhoršení HF



Zlepšený KV outcome

Významně snížené riziko hospitalizace s HF nebo CV úmrtí



Dobrá tolerance

Bezp. profil srovnatelný s placebem:

- výskyt hypotenze či synkop podobný placebové větvi
- nezjištěna významnější hyperkalémie či ovlivnění renálních funkcí

1. Armstrong PW et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1883–1893;
2. Armstrong PW et al. *JACC Heart Fail.* 2018;6:96–104;
3. Butler J et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:935–944;
4. Greene SJ et al. *JAMA Cardiol.* 2018;3:252–259.

Děkuji za pozornost....

