

Zpráva ze symposia společnosti Actelion na kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC), Amsterdam, 2. 9. 2013.

Macitentan snižuje morbiditu a mortalitu pacientů s plicní arteriální hypertenzí

Výsledky první dlouhodobé studie morbidit a mortalit u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (SERAPHIN) byly prezentovány 2. září 2013 na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Amsterdamu (Nizozemsko). Macitentan, nový dosud neregistrovaný duální antagonist receptorů pro endotelin, významně snížil morbiditu a mortalitu pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH) v průběhu více než dvou let. Vedl rovněž ke zlepšení funkční kapacity pacientů (test šestiminutovou chůzí, funkční třída NYHA dle WHO) v porovnání s placebem. Výsledky také ukázaly, že mezi změnou kapacity zátěže, která byla primárním sledovaným parametrem v dosavadních studiích, a dlouhodobým klinickým výsledkem léčby plicní arteriální hypertenze nemusí být vzájemná spojitost. Přínos macitentanu byl zjištěn také z hlediska zlepšení hemodynamických parametrů (plicní cévní rezistence, srdeční index). Výsledky nebyly závislé na předchozí léčbě PAH ani na funkční třídě dle WHO. V současné době probíhá v Evropské unii i v dalších státech registrační řízení s macitentanem.

Macitentan a studie SERAPHIN

S výsledky studie SERAPHIN seznámil účastníky kongresu dr. Nazzareno Galié z Istituto di Cardiologia, Università di Bologna v Itálii. Šlo o dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii 3. fáze, která proběhla ve 151 centrech 39 zemí v letech 2008–2012. Hodnotila vliv macitentanu na morbiditu a mortalitu pacientů s PAH jako primárním sledovaným parametrem. Macitentan, nový duální antagonist endotelinových receptorů (ERA), je výsledkem výzkumného programu společnosti Actelion. V preklinických studiích *in vivo* prokázal lepší účinnost v porovnání s dostupnými léky ze své skupiny (ERA) díky několikanásobně déle přetrvávající vazbě na receptory a lepší penetraci do tkání a menší lékové interakce. Studie SERAPHIN byla základní studií 3. fáze v rámci vývoje macitentanu a spolu s dalšími výsledky byla 22. listopadu 2012 předložena Evropské lékové agentuře jako součást žádosti o udělení registrace.

Léčba plicní arteriální hypertenze

PAH je chronické život ohrožující onemocnění. Trvale zvýšená rezistence plicních cév při PAH vede neodvratně

k pravostrannému srdečnímu selhání a smrti. K progresi choroby dochází i při dostupné léčbě (ERA, inhibitory fosfodiesterázy typu 5, prostacyklin a jeho analoga). Tato terapie byla schválena k léčbě PAH na základě krátkodobých 12- až 16týdenních studií, které prokázaly zlepšení kapacity zátěže měřené pomocí testu šestiminutovou chůzí. Současné standardy vyžadují, aby studie 3. fáze s novou léčbou PAH hodnotily její dlouhodobou účinnost na progresi choroby. Studie SERAPHIN byla první dlouhodobou studií u této diagnózy, jejímž primárním sledovaným parametrem byla morbidita a mortalita pacientů.

Design studie

Do studie SERAPHIN byli zařazeni pacienti starší 12 let s idiopatickou nebo dědičnou PAH, PAH související s chorobami pojivových tkání, s operačně korigovaným levostranným zkratem u vrozené srdeční vady, s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo s expozicí toxinům, s funkční třídou NYHA II–IV dle Světové zdravotnické organizace (WHO). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání placebo nebo macitentanu v dávce 3 mg nebo 10 mg vždy jednou denně. Byla povolena průvodní léčba perorálními inhibitory fosfodiesterázy typu 5, perorálními nebo inhalačními prostanoidy, blokátory Ca kanálů nebo L-argininem, která byla stabilní nejméně tři měsíce před randomizací. Nebylo povoleno podávání intravenózních nebo subkutánních prostanoidů ani jiných ERA. Primárním sledovaným parametrem byla doba od zahájení hodnocené léčby do první příhody související s plicní arteriální hypertenzí definované jako: zhoršení PAH, zahájení léčby i.v. nebo s.c. prostanoidy, transplantace plic, atriální septostomie nebo úmrtí z jakýchkoliv příčin. Za zhoršení PAH bylo považováno splnění všech tří následujících faktorů: zkrácení vzdálenosti testu šestiminutovou chůzí nejméně o 15 % od vstupu do studie potvrzené opakovaným testem ve dva odlišné dny během dvou týdnů, zhoršení příznaků PAH a potřeba přidat další terapii. Pacienti byli sledováni za dvojitě zaslepených podmínek, dokud nedošlo k výskytu první příhody z primárního sledovaného parametru. Poté mohli pacienti pokračovat v léčbě macitentanem v dávce 10 mg denně v odslepené fázi klinické studie. Sekundární sledované parametry zahrnovaly změnu vzdálenosti v testu šestiminutovou chůzí po šesti měsících léčby oproti vstupní hodnotě, procento pacientů se zlepšením funkč-



ní třídy NYHA dle WHO po šesti měsících léčby, výskyt úmrtí z důvodu PAH nebo hospitalizace z důvodu PAH do ukončení léčby a celkovou mortalitu do konce léčby a do konce studie.

Snížení morbidit a mortality

Zařazeno bylo celkem 742 pacientů. Do skupiny s placebem bylo randomizováno 250 pacientů, k léčbě macitentanem v dávce 3 mg/den 250 pacientů a k léčbě macitentanem v dávce 10 mg/den 242 pacientů. Vstupní demografické a klinické charakteristiky pacientů byly ve všech skupinách podobné.

Příhody zařazené do primárního sledovaného parametru dosáhlo během průměrné délky sledování 115 týdnů 116 pacientů (46,4 %) ze skupiny s placebem, 95 (38,0 %) pacientů ze skupiny s macitentanem v dávce 3 mg/den a 76 (31,4 %) ze skupiny s macitentanem v dávce 10 mg/den. Nejčastěji šlo o zhoršení PAH. V porovnání s placebem snížil macitentan v dávce 3 mg/den riziko výskytu primárního sledovaného parametru o 30 % (poměr rizik [HR] = 0,70, $p = 0,01$) a v dávce 10 mg/den o 45 % (HR = 0,55, $p < 0,001$). Výsledky analýz senzitivity provedené z důvodu předčasného ukončení léčby u 12,7 % pacientů z celé populace ve studii se shodovaly s výsledky primární analýzy. Riziko sekundárního složeného parametru zahrnujícího úmrtí a hospitalizaci z důvodu PAH snížil macitentan v dávce 3 mg/den v porovnání s placebem o 33 % (HR = 0,67, $p = 0,01$) a macitentan v dávce 10 mg denně o 50 % (HR = 0,50, $p < 0,001$).

Zlepšení funkční kapacity

Průměrná vzdálenost, kterou pacienti urazili při testu šestimínutovou chůzí, se ve skupině s placebem snížila po prvních šesti měsících o 9,4 m. Naopak ve skupině s macitentanem 3 mg/den vzrostla průměrně o 7,4 m (terapeutický efekt + 16,8 m, $p = 0,01$) a ve skupině s macitentanem 10 mg/den vzrostla o 12,5 m (terapeutický efekt + 22,0 m, $p = 0,008$). Funkční třída NYHA dle WHO se během prvních šesti měsíců zlepšila u 13 % pacientů s placebem v porovnání s 20 % pacientů léčených macitentanem v dávce 3 mg/den a u 22 % pacientů, kteří užívali macitentan v dávce 10 mg/den. Změna ve výsledku testu šestimínutovou chůzí po šesti měsících oproti vstupní hodnotě nekorelovala s rizikem úmrtí a hospitalizace z důvodu PAH. Jak zdůraznil dr. Galié: „Výsledky studie potvrzují, že i když je změna výsledku testu šestimínutovou chůzí užitečným markerem funkčního zlepšení, není odpovídajícím ukazatelem, pokud chceme zhodnotit vliv léčby na dlouhodobou morbiditu a mortalitu. Naše pozorování zdůraznila význam volby vhodných

parametrů pro hodnocení výsledku léčby při výzkumu nových terapeutických možností pro naše pacienty.“

Zlepšení kardiopulmonální hemodynamiky

Dr. Adam Torbicki z Europejskie Centrum Zdrowia Otwock v Polsku prezentoval na kongresu výsledky podstudie studie SERAPHIN, která hodnotila vliv podávání macitentanu na kardiopulmonální hemodynamiku. Této podstudie se zúčastnila část pacientů, kteří podstoupili katetrizaci pravého srdce při vstupu do studie a po šesti měsících. V obou skupinách s macitentanem bylo dosaženo významného poklesu plicní cévní rezistence a zvýšení srdečního indexu v porovnání se skupinou s placebem. Jak uvedl dr. Torbicki: „V naší podstudii bylo s macitentanem dosaženo konzistentního zmírnění plicní cévní rezistence a srdečního indexu nezávisle na dříve podávané léčbě a funkční třídě NYHA dle WHO při vstupu do studie.“

Bezpečnost

Macitentan prokázal ve studii velmi dobrý bezpečnostní profil. Počet pacientů, kteří ukončili studii z důvodu nežádoucího účinku, byl ve všech třech terapeutických skupinách srovnatelný: 12,4 % ze skupiny s placebem, 13,6 % ze skupiny s macitentanem 3 mg/den a 10,7 % ze skupiny s macitentanem 10 mg/den. Ve všech skupinách byla rovněž zjištěna podobná incidence periferních edémů a zvýšení koncentrace alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) na více než trojnásobek horní hranice normálního rozmezí. Nežádoucí příhody, které se častěji objevily v terapeutických skupinách s macitentanem než u placeba, zahrnovaly nasofaryngitidu, bolest hlavy a anemii.

Závěr

Studie SERAPHIN byla první studií dlouhodobého vlivu perorální léčby na morbiditu a mortalitu pacientů s PAH. Jak uvedl dr. Galié: „Je to také první studie, která hodnotila souvislost mezi testem šestimínutovou chůzí a dlouhodobými výsledky léčby PAH. Tato data potvrzují účinnost macitentanu při zlepšení funkční kapacity pacientů s PAH, ale také významné zlepšení výsledného stavu pacienta.“ Účinnost ostatních perorálních léků k léčbě PAH na dlouhodobou morbiditu a mortalitu není známa.

Zdroje: Tisková zpráva z 2. září 2013. Actelion. New macitentan efficacy data in pulmonary arterial hypertension from SERAPHIN study presented at European Society of Cardiology Congress 2013.

(red)