

# Komentarz do opinii ekspertów Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego pt. „Sakubitril/walsartan w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową. Czy dla wszystkich chorych?”

dr n. med. Paweł Balsam, prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



W marcowym numerze „Kardiologii Polskiej” ukazało się stanowisko ekspertów Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) na temat miejsca sakubitrilu/walsartanu w terapii chorych z niewydolnością serca (HF) z obniżoną frakcją wyrzutową (EF) lewej komory (LVEF) [1], które zostało zaprezentowane w niniejszym suplemencie w wersji polskojęzycznej. Wśród współautorów, wybitnych polskich ekspertów, znalazł się prof. Piotr Ponikowski — współprzewodniczący grupy roboczej, która opracowała nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania z pacjentami z HF, co nadaje szczególną rangę temu dokumentowi [2].



Zasadniczym celem niniejszego komentarza jest przedstawienie praktycznych aspektów dotyczących kwalifikacji do stosowania sakubitrilu/walsartanu, z określeniem wymaganych badań, sposobu włączania leku i zwiększania dawki w celu osiągnięcia optymalnej terapii oraz monitorowanie bezpieczeństwa w trakcie przewlekłego leczenia w kontekście stanowiska ekspertów, z uwzględnieniem sytuacji w zakresie opieki nad pacjentem z HF w Polsce.

## WPROWADZENIE

Niewydolność serca jest ciężką chorobą, w której rokowanie pacjentów jest podobne do rokowania w większości nowotworów, a co drugi z nich umiera w ciągu 5 lat od postawienia diagnozy [3]. W ciągu ostatnich dekad, pomimo postępu

w zakresie modyfikacji czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, wzrasta częstość występowania przewlekłej HF, która staje się jednym z najistotniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Jest to wynik wydłużenia życia, zwiększenia odsetka osób w podeszłym wieku oraz skutecznego leczenia ostrych zespołów wieńcowych. Zgodnie z wynikami polskiej części rejestru HF Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), roczna śmiertelność pacjentów hospitalizowanych z powodu HF wynosi 10,8%, podczas gdy ryzyko zgonu lub hospitalizacji z powodu HF w ciągu rocznej obserwacji — 55,3% [4].

Uwzględniając powyższe problemy związane z HF, wprowadzenie nowej cząsteczki, jaką jest sakubitril/walsartan, stanowi przełomowe wydarzenie w terapii tej jednostki chorobowej. Badanie **PARADIGM-HF**, którego wyniki były podstawą do wprowadzenia leku do wytycznych postępowania z pacjentami z HF, zostało przerwane przed czasem, po 27 miesiącach, ze względu na korzyści wynikające z terapii połączeniem sakubitril/walsartan w stosunku do enalaprilu [2, 5]. W grupie pacjentów przyjmujących nową cząsteczkę śmiertelność ogólna była niższa (17%) niż w grupie leczonej enalaprilem (19,8%). Redukcja śmiertelności dotyczyła zarówno nagłych zgonów sercowych, jak i śmiertelności wynikającej z progresji HF. Korzystny wpływ sakubitrilu/walsartanu, w porównaniu z enalaprilem, obserwowano bez względu na rodzaj leczenia dodatkowego w punkcie początkowym badania: stosowanie beta-adrenolityku w dawce mniejszej lub przynajmniej równej 50% dawki zalecanej, stosowanie lub brak antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA). Na podkreślenie zasługuje fakt, że zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu było niezależne od wszczepionego wcześniej kardiowertera-defibrylatora. Jednocześnie skojarzenie

sakubitril/walsartan istotnie zmniejszało ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF.

Powyższe wyniki stały się podstawą wprowadzenia leku do wytycznych ESC z 2016 roku dotyczących postępowania z pacjentami z HF, w których sakubitril/walsartan otrzymał I klasę wskazań przy poziomie dowodów B. Połączenie sakubitril/walsartan jest zalecane jako alternatywa dla inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) w celu dalszego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu u ambulatoryjnych pacjentów z HF z obniżoną EF ( $\leq 35\%$ ), u których występują objawy mimo optymalnej terapii za pomocą ACEI, beta-adrenolityków i MRA; przy czym pacjent powinien mieć podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych (osoczowe stężenie peptydu natriuretycznego typu B [BNP]  $\geq 150$  pg/ml lub osoczowe stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP]  $\geq 600$  pg/ml lub w przypadku hospitalizacji z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy — osoczowe BNP  $\geq 100$  pg/ml lub osoczowe NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml) oraz tolerować dawkę enalaprilu  $2 \times 10$  mg [2].

Claggett i wsp. [6] przedstawili predykcję wpływu długotrwałego stosowania leku na wydłużenie przeżycia na podstawie badania PARADIGM-HF, przy założeniu, że działanie ochronne połączenia sakubitril/walsartan pozostaje stałe podczas długotrwałego stosowania. Przewidywana korzyść w postaci wydłużenia życia pacjentów, takich jak w badaniu PARADIGM-HF, wynosi od 1 do 2 lat.

### AKTUALNY STAN OPIEKI NAD PACJENTEM Z HF W POLSCE

W ostatniej dekadzie nastąpił istotny postęp dotyczący diagnostyki i terapii HF w Polsce, zwłaszcza w zakresie leczenia szpitalnego. Nadal jednak jakość opieki istotnie odbiega od aktualnych wytycznych ESC. Poprawiła się dostępność do badania echokardiograficznego i do wykonywania oznaczenia BNP/NT-proBNP w okresie szpitalnym. Mimo że wg wytycznych dotyczących leczenia HF z 2016 roku badanie NT-proBNP jest zalecanym standardem, to w opiece ambulatoryjnej jest ono praktycznie niedostępne. Wprawdzie przy wypisywaniu ze szpitala ponad 80% chorych otrzymuje ACEI/sartany i beta-adrenolityki, a ponad połowa MRA, to dawki tych leków są niższe od zalecanych w standardach postępowania. Jest to zjawisko powszechnie obserwowane, zwłaszcza w odniesieniu do beta-adrenolityków. W wielu przypadkach ograniczenie dawki jest jednak uwarunkowane przyczynami obiektywnymi, takimi jak rosnący wiek osób z HF i wzrastająca częstość występowania chorób współistniejących [7].

Zwraca uwagę ograniczony dostęp do stosowania innowacyjnych terapii w HF, co wiąże się z brakiem refundacji rekomendowanych w wytycznych ESC form leczenia o udokumentowanej skuteczności (wydłużających przeżycie, zmniejszających częstość hospitalizacji). Dotyczy to przede

wszystkim omawianego połączenia sakubitril/walsartan. Zbyt małe środki finansowe przeznaczone są również na realizację nowoczesnych terapii w HF, np. TAVI, MitraClip, pompy do mechanicznego wspomaganie komór.

Ambulatoryjne leczenie chorych z przewlekłą HF stwarza duże trudności organizacyjno-logistyczne. Wprawdzie rutynowa opieka nad osobami z HF może być realizowana przez lekarzy pierwszego kontaktu, to w przypadku pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą i niestabilnym jej przebiegiem konieczne jest jednak stworzenie w Polsce sieci specjalistycznych ośrodków ambulatoryjnych. Obecnie, w ramach oddolnej, środowiskowej inicjatywy, grupa ekspertów opracowuje model kompleksowej opieki w populacji pacjentów z HF, który ma szansę zostać wdrożony już wkrótce, wzorem kompleksowej opieki nad pacjentem po zawale serca. Ma to szczególne znaczenie w kontekście wdrażania i monitorowania terapii zalecanej w wytycznych ESC.

### KWALIFIKACJA DO STOSOWANIA SAKUBITRILU/WALSARTANU U PACJENTÓW Z HF Z OBNIŻONĄ LVEF

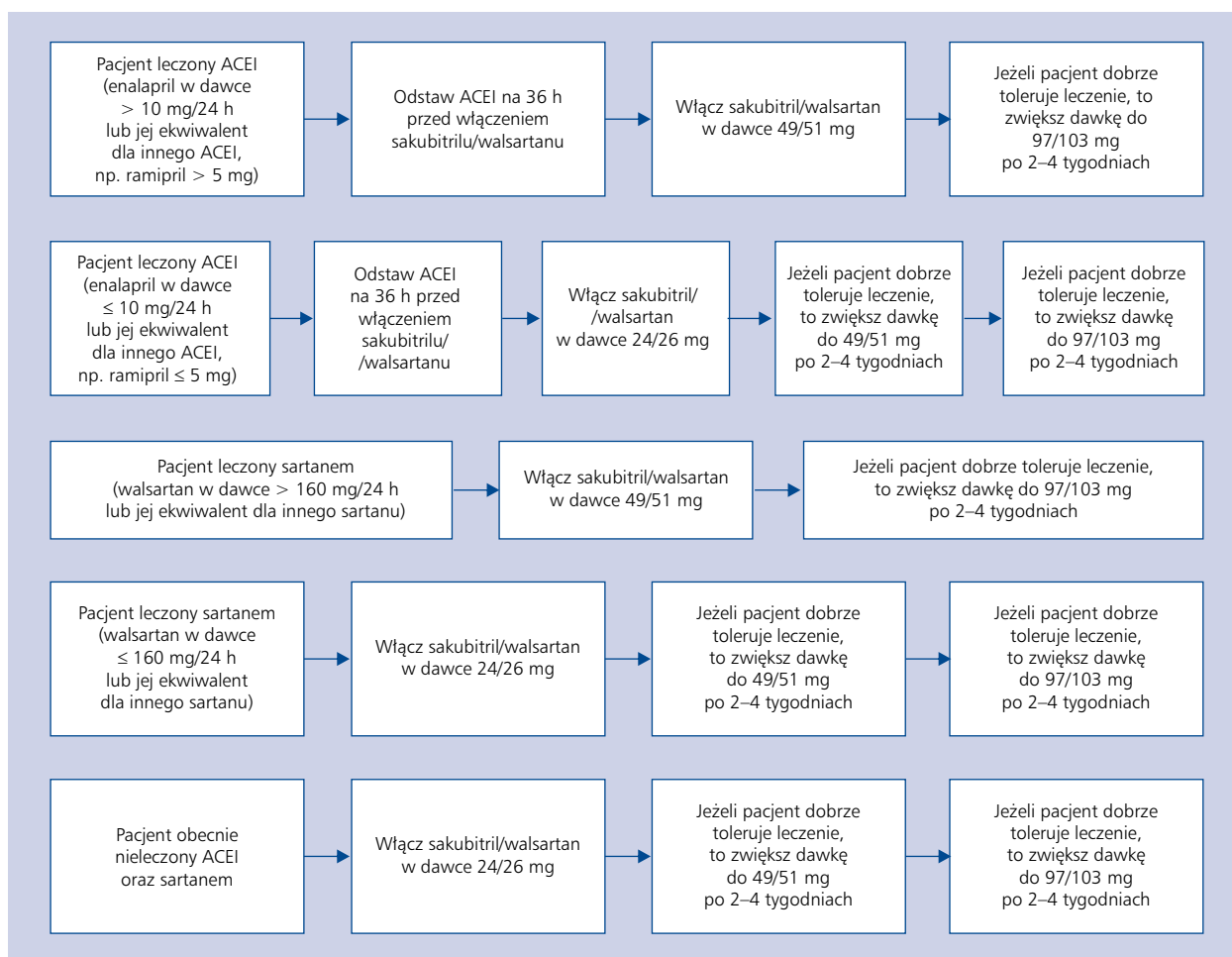
Zgodnie z wytycznymi ESC do podawania leku powinni być zakwalifikowani pacjenci z HF spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- udokumentowana, przewlekła HF w II–III klasie wg *New York Heart Association* (NYHA);
- EF  $\leq 35\%$ ;
- optymalne leczenie HF zgodne z wytycznymi ESC;
- wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy i NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml;
- lub w przypadku braku hospitalizacji z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy, NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml;
- stabilność hemodynamiczna w ciągu ostatnich 4 tygodni (skurczowe ciśnienie tętnicze [SBP]  $\geq 95$  mm Hg).

Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność do wykonywania oznaczeń stężenia hormonów natriuretycznych w codziennej praktyce wydaje się, że jest to warunek, który można pominąć, a podstawą powinno być pewne rozpoznanie HF oraz utrzymywanie się objawów HF pomimo optymalnej terapii ACEI, beta-adrenolitykiem oraz MRA. Przykładem takiego podejścia jest aktualizacja wytycznych amerykańskich, w których wskazano, że sakubitril/walsartan jest alternatywą dla ACEI lub sartanów u pacjentów z HF z LVEF  $\leq 40\%$ , z objawami w II i III klasie wg NYHA, którzy obecnie stosują stałą dawkę ACEI lub sartanu [8, 9].

Przy kwalifikacji do przyjmowania sakubitrilu/walsartanu należy pamiętać o przeciwwskazaniach do jego stosowania, z których najważniejsze to: SBP  $< 100$  mm Hg, schyłkowa niewydolność nerek i wątroby, stężenie  $K^+$  w surowicy  $> 5,4$  mm/l oraz obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z przyjmowaniem ACEI lub sartanu.

Do grupy pacjentów z codziennej praktyki, którzy skorzystają z leczenia, należą chorzy:



**Rycina 1.** Schemat dawkowania połączenia sakubitrylu/walsartanu podczas rozpoczynania terapii; ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny

- z przewlekłą skurczową HF, z EF  $\leq 35\%$ , z objawami HF (II lub III klasa wg NYHA), którzy pomimo standardowej terapii HF wymagali hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF w ostatnich 12 miesiącach;
- po implantacji kardiowertera-defibrylatora optymalnie leczeni ACEI, beta-adrenolitykiem i MRA, u których nadal utrzymują się objawy HF, z EF  $\leq 35\%$ ;
- przed implantacją kardiowertera-defibrylatora optymalnie leczeni ACEI, beta-adrenolitykiem i MRA, u których nadal utrzymują się objawy HF, z EF  $\leq 35\%$ ;
- po implantacji urządzenia do resynchronizacji pracy serca, leczeni ACEI, beta-adrenolitykiem i MRA, u których nadal utrzymują się objawy HF, z EF  $\leq 35\%$ .

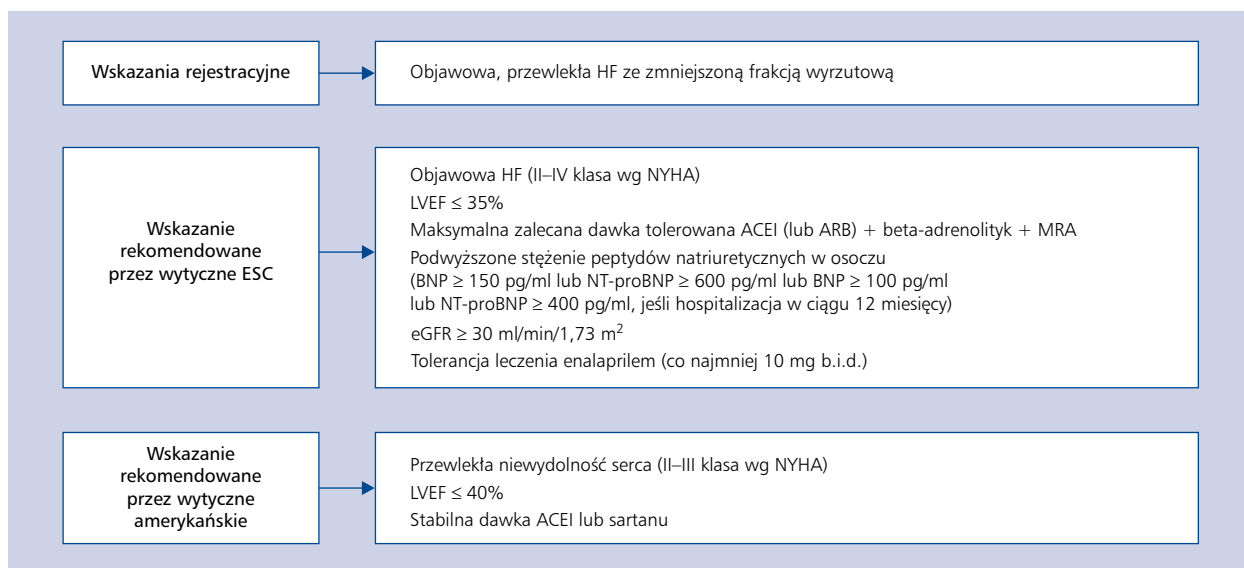
#### ROZPOCZĘCIE LECZENIA I ZWIĘKSZANIE DAWKI SAKUBITRYLU/WALSARTANU

Przy włączaniu sakubitrylu/walsartanu do terapii należy pamiętać o odstawieniu ACEI na 36 godzin przed podaniem nowego leku. Jeżeli pacjent nie stosował wcześniej

ACEI/sartanu lub przyjmował małą dawkę tych leków, należy pierwotnie włączyć małą dawkę sakubitrylu/walsartanu (24/26 mg). Z kolei, jeżeli pacjent przyjmował dużą lub średnią dawkę ACEI/sartanu, można zastosować większą dawkę sakubitrylu/walsartanu (49 mg/51 mg). W przypadku innych wątpliwości, np. granicznych wartości ciśnienia krwi, możliwe jest rozpoczęcie zmiany terapii na nowy lek od mniejszej dawki.

Na rycinie 1 przedstawiono schemat dawkowania połączenia sakubitrylu/walsartanu podczas rozpoczynania terapii.

Rozpoczynając leczenie lub podczas zwiększania dawki leku należy rutynowo kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego dla połączenia sakubitrylu/walsartanu, jeśli u pacjenta wystąpią problemy z tolerancją leku (SBP  $\leq 95$  mm Hg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowywanie jednocześnie podawanych leków (np. hipotensyjnych lub diuretyków), czasowe obniżenie dawki lub przerwanie podawania. W trakcie wizyt kon-



**Rycina 2.** Wskazania rejestracyjne rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) oraz wskazania rekomendowane przez amerykańskie towarzystwa kardiologiczne; ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; b.i.d. — dwa razy dziennie; BNP — peptyd natriuretyczny typu B; NT-proBNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; eGFR — oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HF — niewydolność serca; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA — antagonist receptorów mineralokortykoidowych; NYHA — *New York Heart Association*

trólnych pacjent przyjmujący sakubitryl/walsartan, oprócz pomiaru ciśnienia tętniczego, wymaga oceny stężenia kreatyniny i potasu w surowicy krwi.

#### ANALIZA KOSZTOWO-EFEKTYWNOŚCIOWA LECZENIA SAKUBITRILEM/WALSARTANEM

Przy wprowadzaniu nowych cząsteczek do terapii nie sposób pominąć tematu kosztowo-efektywności. Już dzisiaj HF stanowi ogromne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej i generuje znaczne koszty społeczno-ekonomiczne. Zgodnie z raportem pt.: „Niewydolność serca — analiza kosztów ekonomicznych i społecznych” przygotowanym przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na realizację świadczeń szpitalnych z zakresu kardiologii wzrosły z poziomu 1,05 mld zł w 2004 roku do szacowanego poziomu 2,83 mld zł w 2013 roku, przy czym koszty hospitalizacji z powodu HF wyniosły 635 mln zł [10]. Koszt świadczeń opieki zdrowotnej, opłaconych przez NFZ w 2012 roku, związanych z leczeniem w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej 93 356 pacjentów z HF wyniósł ponad 10 mln zł. Wskazuje to na drastyczną dysproporcję między wydatkami na hospitalizację a wydatkami na opiekę ambulatoryjną, przy czym większość hospitalizacji z rozpoznaniem HF w Polsce miało charakter nagły, czyli związany z zaostrzeniem choroby (83% ogólnej liczby przyjęć). Hospitalizacja w tym przypadku jest również negatywnym czynnikiem prognostycznym. Mediana przeżycia po pierwszej hospitalizacji wynosi 2,5 roku,

a po czwartej spada poniżej 1 roku. Dlatego tak ważne jest wprowadzanie zmian, których skutkiem jest redukcja ryzyka hospitalizacji.

Stosowanie połączenia sakubitryl/walsartan wiąże się z wydłużeniem przeżycia i zmniejszeniem częstości ponownych hospitalizacji z powodu HF, ale również zwiększonymi kosztami wynikającymi z ceny leku. Dla większości pacjentów kombinacja ta może się okazać opłacalną opcją opieki, zależnie od „woli do płacenia” płatnika (WTP, *willingnes to pay*). W większości krajów europejskich lek jest obecnie refundowany dla pacjentów z HF, zgodnie ze wskazaniami ESC, co świadczy o spełnieniu kryterium WTP. Koszty związane z wprowadzeniem leku zależą również od wskazań do leczenia wykorzystanych w parametrach refundacji. Producent leku zaproponował dla Polski wskazania poszerzone o konieczność hospitalizacji z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy, co zawęży docelową populację do chorych, których leczenie generuje najwyższe koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Szacunkowa liczba pacjentów ze skurczową HF spełniająca powyższe kryteria refundacyjne nie przekroczyłaby 25 tysięcy. Na rycinie 2 zamieszczono wskazania rejestracyjne rekomendowane przez ESC oraz wskazania rekomendowane przez amerykańskie towarzystwa kardiologiczne.

#### PODSUMOWANIE

Połączenie sakubitryl/walsartan to pierwszy od ponad 15 lat lek nowej klasy, który zmniejsza śmiertelność w HF. Ponadto

istotnie redukuje ryzyko kolejnych hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF. Dlatego też u chorych z HF z obniżoną EF, którzy kwalifikują się do terapii połączeniem lekowym sacubitril/walsartan, należy rozważyć zastosowanie tej nowej skutecznej terapii. Pozytywna ocena farmako-ekonomiczna i pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT oraz potwierdzone korzyści kliniczne wskazują, że ten innowacyjny lek powinien zostać jak najszybciej objęty refundacją.

**Konflikt interesów:** Paweł Balsam: honoraria za wykłady, udział w badaniach klinicznych — Novartis; Grzegorz Opolski: honoraria za wykłady, udział w Komitecie Doradczym oraz w badaniach klinicznych — Novartis.

### Piśmiennictwo

1. Straburzynska-Migaj E, Nessler J, Gruchala M, et al. Sacubitril/valsartan for treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction. Can all patients benefit? A position statement paper of experts of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2017; 75: 286–293, doi: 10.5603/KP.2017.0056.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol. (Engl Ed)*. 2016; 69: 1167.
3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: 315–322.
4. Balsam P, Tyminska A, Kaplon-Cieslicka A, et al. Predictors of one-year outcome in patients hospitalized for heart failure: results from the Polish part of the Heart Failure Pilot Survey of the European Society of Cardiology. *Kardiologia Polska* 2016; 74(1): 9–17; doi: 10.5603/KP.a2015.0112.
5. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015; 131: 54–61.
6. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2289–2290.
7. Fedyk-Lukasik M, Wizner B, Opolski G, et al. Quality of care of hospitalized patients with heart failure in Poland in 2013 — the results of the second nationwide survey. *Kardiologia Polska*. 2017; 75(6), doi: 10.5603/KP.a2017.0040.
8. Jessup M, Marwick TH, Ponikowski P, et al. 2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update — what is new and why is it important? *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13: 623–668.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 1476–1488.
10. Gierczynski J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Zalewska H. Niewydolność serca — analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łazarskiego; 2013.