



עלון עדכוני תרופות: אוקטובר – דצמבר 2023

תוכן עניינים:

עמוד	שם התרופה	חברת התרופות
1	Forxiga - Dapagliflozin	אסטרזניקה
2-4	Finerenone -Kerendia	באייר
5	Inclisiran – Leqvio	נוברטיס
6	Tafamidis (Vyndamax)	פייזר
7	Vazkepa® (icosapent ethyl)	נאופארם
8	Semaglutide	נובונורדיסק
9	PCSK9I and Praluent	סאנופי
10	Repatha	מדיסון
11-13	Adempas	באייר
14-16	Camzyos (Mavacamten)	BMS
17	VELTASSA	כצט

Forxiga – Dapagliflozin

ביולי 2023, הורחבה ההתוויה של FORXIGA (Dapagliflozin) לטיפול בחולים עם אי ספיקת לב (HF) כרונית סימפטומטית לכל טווח מקטע הפליטה (LVEF). ההחלטה להרחיב את ההתוויה התבססה על מחקר ה-DELIVER שמצא כי Dapagliflozin מפחיתה את הסיכון לאשפוז עקב HF או תמותה מגורם קרדיו-וסקולרי בחולים עם HFmEF ו-HFpEF. התוצאות החיוביות ממחקר ה-DELIVER ומהמטה-אנליזה שבדקה תוצאות מחולים מה-DELIVER וגם ממחקר ה-DAPA-HF קיבלו התייחסות נרחבת בגידליינז המעודכנים ESC 2023.

דאפאגליפלוזין נמצאה כמפחיתה סיכון ל-MACE, אשפוזים עקב HF ומוות מגורם CV בחולי אי ספיקת לב ללא תלות במקטע פליטה שלהם. מדובר בתרופה הראשונה שהוכיחה הפחתה של 14% בסיכון לתמותה קרדיווסקולרית והפחתה של 10% בסיכון לתמותה מכל סיבה באוכלוסייה רחבה של חולים עם אי ספיקת לב, ללא תלות במקטע הפליטה.

התוצאות החיוביות הללו הובילו את כותבי guidelines להמליץ על טיפול ב SGLT2i במטופלי HF ללא תלות במקטע פליטה, כקו ראשון. חוזק הראיות באפקטיביות של SGLT2i בטיפול ב HF הוביל לדירוג ההמלצה כ class 1A. הרחבת ההתוויה של SGLT2i לכל קשת מקטע הפליטה ב HF היא בשורה חשובה לחולים עם HF בעיקר אלו עם מקטע פליטה שמור, שסובלים ממחסור בתרופות אפקטיביות. ובכלל הופכת את ה SGLT2i לכלי דומיננטי בארסנל התרופות של הרופא המטפל.

התוויה זו מצטרפת להתוויות הקיימות של FORXIGA:

סל סוכרת T2D FORXIGA / XIGDUO XR*	סל קרדילוגיה HF FORXIGA	סל נפרולוגיה CKD FORXIGA
<p>$A1c \geq 7\%$ ואחד מהבאים:</p> <p>$UACR \geq 30 \text{ mg/g}$</p> <p>$30 < eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ** <u>1A</u></p> <p><u>או</u> מחלת לב מוכחת (אוטם, CABG, מחלת לב איסכמית)</p>	<p>$EF \leq 40\%$ וגם NYHA class II-IV</p> <p>לאחר מיצוי טיפול מיטבי (ACEi/ARB & BB)</p>	<p>$eGFR 25-75 \text{ mL/min/1.73m}^2$ וגם $UACR \geq 200 \text{ mg/g}$</p> <p>מטופלים ב ACEi /ARB</p>



Finerenone-Kerendia

התוויה רשומה בארץ:

Kerendia is indicated to reduce the risk of sustained eGFR decline, end-stage kidney disease, cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes (T2D).

קרנדיה כלולה במסגרת סל הבריאות לפי הקריטריונים הבאים:

התרופה תינתן לטיפול במחלת כליה כרונית הקשורה בסוכרת סוג 2 שלב 3 ו- 4 עם יחס אלבומין/קראטינין בשתן של 300 מ"ג/גרם ומעלה ו- eGFR בין 25 ל- 60 מ"ל/דקה, בחולים העונים על אחד מאלה:

1. בחולים המטופלים במעכבי SGLT2i ולא השיגו את ערכי המטרה של פרוטאינוריה מעל 300 (בתוך ארבעה שבועות).
2. בחולים שלא יכולים לקבל טיפול ב-SGLT2i, לעניין זה חולים שלא יכולים לקבל טיפול ב-SGLT2i יוגדרו כאחד מאלה:
מטופלים הנושאים קטטר שתן קבוע, bladder outlet obstruction מטופלים שחוו אירוע של קטואצידוזיס, זיהומים גניטליים חמורים או חוזרים למרות טיפול מניעתי, מטופלים עם מחלת כלי דם פריפרית חמורה הנמצאים בסיכון לכריתה

מנגנון פרמקולוגי

פינרנון היא מולקולה באלקית סלקטיבית מסוג (MRA) Nonsteroidal Mineral Corticoid Antagonist, כלומר אנטגוניסט סלקטיבי לרצפטור המינרל-קורטיקואיד. רצפטור זה מאוקטב באופן טבעי על ידי אלדוסטרון וקורטיזול ואחראי על תיווך שיעתוק גנים. פינרנון חוסם את הרצפטור ובכך מונע תיווך ספיגה מחדש של נתרן ואקטיבצית יתר של רצפטור ה-MR בתאים אפיתליאליים (כמו תאי הכליה) ותאים לא אפיתליאליים (כמו תאי הלב וכלי הדם). לפינרנון סקלטיביות ופוטנטיות גבוהה לרצפטור ה-MR והוא איננו אפיני לאנדרוגנים, פרוגסטרון, אסטרוגן ולרצפטורים גלוקוקורטיקואידיים. הקישור לרצפטור מפוזר באופן מאוזן בין תאי הכליה לתאי הלב (ביחס של 1:1) ועל פי מידע פרה קליני פינרנון אינו חדיר למערכת העצבים המרכזית.

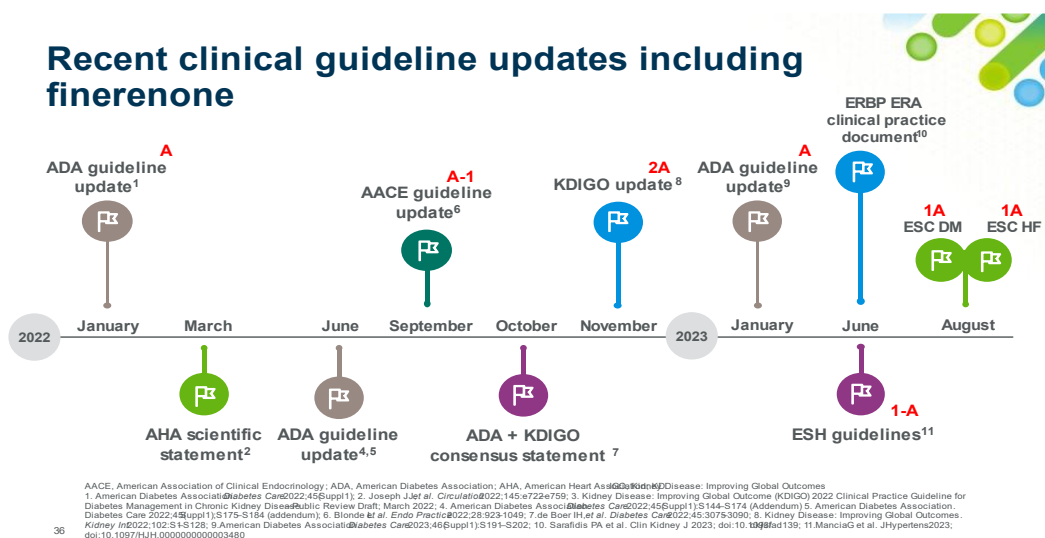
תוצאות מחקרים

יעילות ובטיחות פינרנון בחולים עם DKD בהפחתת אירועים קרדיו-רנלים נבדקה בשני מחקרי פאזה שלישית גדולים: FIDELIO-DKD ו-FIGARO DKD על סמך שני מחקרים אלו בוצעה אנליזה בשם FIDELITY שבחנה את פרופיל היעילות והבטיחות של פינרנון על פני טווח רחב של חומרת מחלת הכליות הכרונית ובקרב מספר משתתפים רב שעמד על 13,026 חולי T2D ו-CKD. התוצאים שנבדקו במטה אנליזה כללו:

1. זמן עד למוות קרדיוסקולרי, התקף לב או שבץ שאינם פאטאליים, או אשפוזים על רקע אי ספיקת לב.
2. זמן עד לכשל כלייתי*, ירידה עקבית של $eGFR \geq 57\%$ מהבסיס לאורך 4 שבועות לפחות או מוות כלייתי.

הממצאים הראו כי טיפול בפינרנון כתוספת ל-SoC מפחית ב-23% באופן משמעותי סטטיסטי את הסיכון להתדרדרות כלייתית לעומת פלצבו ($P=0.0002$). בנוסף, פינרנון הפחית ב-14% באופן משמעותי סטטיסטי את הסיכון לאירוע קרדיוסקולרי לעומת פלצבו ($P=0.0018$). פרופיל הבטיחות הדגים כי קיימת סבילות גבוהה לטיפול בפינרנון עם פרופיל תופעות לוואי דומה לפלצבו. עם זאת, נצפה במחקרים כי שכיחות היפרקלמיה בקבוצת פינרנון היתה גבוהה יותר מקבוצת הפלצבו (תואם מנגנון התרופה של עיכוב רצפטור ה-MR). לציין כי שכיחות של היפרקלמיה שהובילה לאשפוזים או הפסקת טיפול היתה בשיעורים נמוכים וכן לא דווחו מקרים של היפרקלמיה שגרמו למוות.

קווי הנחיה:



2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

ההנחיות הנוכחיות כוללות כעת סעיף ייעודי בנושא ניהול סיכון קרדיו-וסקולרי במטופלים עם מחלת כליות כרונית (CKD) וסוכרת, המתאר היבטים של זיהוי וטיפול.

- חשוב לציין, ההמלצה הגבוהה ביותר (דרגה IA) ניתנה עבור השימוש בפינרון בחולים עם CKD ו-T2D:

– "פינרון מומלץ בנוסף ל (ACEi) או (ARB) בחולים עם T2D וקצב סינון גלומרולרי משוער (eGFR) >60 מ"ל/דקה/1.73 מ"ר עם יחס אלבומינטו-קריאטינין בשתן (UACR) ≥ 30 מ"ג/ממול (≤ 300 מ"ג/ג) או eGFR 25-60 מ"ל/1.73 מ"ר ו UACR ≥ 3 mg/mmol או ≥ 30 mg/g) להפחתת אירועי CV ואי ספיקת כליות"[21]

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

בהתבסס על נתונים שסופקו ממחקרי פאזה III (FIDELIO -DKD ו-FIGARO-DKD), כמו גם התת אנליזה שנקבעה מראש של שני הניסויים הללו, FIDELITY, המראה את ההשפעות המיטיבות של Finerenone על התוצאים הכליתיים והקרדיו-וסקולרים בחולים עם CKD ו-T2D, ניתנה ההמלצה הבאה בדרגה IA עבור Finerenone:

"בחולים עם סוכרת מסוג 2 ו-CKD, פינרון מומלץ להפחית את הסיכון לאשפוז כתוצאה מ-HF".

במסגרת כנס ESC 2023 הוצגו לראשונה תוצאות מחקר ORION-8 כ- late-breaker ע"י RS Wright

ORION-8: Long-term efficacy and safety of twice-yearly* inclisiran in high cardiovascular risk patients¹.

מחקר זה מספק נתוני בטיחות ויעילות ארוכות טווח לאינקליסירן, מעבר ל- 6 שנות נסיון. זהו מחקר הארכה בתוית גלויה ל-3 שנים נוספות למחקרי אוריון 3,9,10,11. נכנסו למחקר 3274 משתתפים, וזהו המחקר הגדול ביותר שנערך על חשיפה לאינקליסירן שפורסם עד כה, עם מעבר ל- 6 שנות חשיפה לטיפול (3.7 שנים בממוצע). 78.4% מהחולים הגיעו לערכי המטרה כפי שהוגדרו מראש, עם הורדה של 49.4% בערכי ה LDL-C עם אינקליסירן בסוף המחקר. יעילות ובטיחות הטיפול עקביות עם תוצאות מחקרי הדגל, ללא סיגנל בטיחות חדש.

Access the abstract of the oral presentation

במחקר שפורסם מוקדם יותר השנה ע"י פרופ' Ray KK ואחרים², הוצג פוטנציאל של 26% הפחתה ב- **MACE בטיפול באינקליסירן בהשוואה לפלצבו** (על טיפול בסטטינים במינון מקסימלי נסבל). תוצאות אלו מ- pooled analysis של מחקרי ORION 9, 10 ו- 11, הציגו MACE שהוגדר מראש במחקרי הדגל על בסיס דיווחי בטיחות של החוקרים. ממצאים אלה ממתנים לאישור מחקרי ה- CVOT הגדולים המתנהלים.

תמיד, ובמיוחד בעת הזו, חשובה לנו התמיכה במטופלים. ברצוננו להזכיר על שירות תמיכה וסיוע שמעמידה נוברטיס עבור מטופלים העולים על הטיפול. השירות ניתן על ידי אחות מוסמכת ובמידת הצורך גם על ידי דיאטנית קלינית לשיחות, לתמיכה והתמודדות עם המחלה**. התכנית בהתאם להנחיות משרד הבריאות.



* לקוויו 284 מ"ג ניתנת בהזרקה בהתחלה, לאחר 3 חודשים, ולאחר מכן כל 6 חודשים **ניתן ע"י אנשי מקצוע שהוכשרו לכך בעלי רקע פרה רפואי

References:

RS Wright, et al. ESC 2023. Oral presentation (Late-breaking science on pharmacology).

Ray KK, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. Eur Heart J. 2023 Jan 7;44(2):129-138.



Tafamidis (Vyndamax®) 61 mg

אנליזה שהעריכה שרידות ארוכת טווח (זמן חציוני 60 חודשים) של חולי ATTR-CM עם אי ספיקת לב חמורה (NYHA class III) המטופלים ב-tafamidis מתחילת המחקר הקליני (ATTR-ACT) ולאורך מחקר ההמשך (Long Term Extension, LTE), לעומת חולי ATTR-CM עם אי ספיקת לב חמורה שקיבלו placebo במחקר הקליני ועברו ל-tafamidis רק במחקר ההמשך לאחר 30 חודשים, מצאה כי אלו שטופלו באופן רציף הראו שרידות גבוהה יותר (HR 0.64; 95% confidence interval 0.41-0.99). **ממצאים אלו ממחישים את חשיבות הטיפול ב-tafamidis לחולים עם ATTR-CM עם אי ספיקת לב חמורה ומדגישים את חשיבות האבחון והטיפול המוקדמים בחולים הללו.**

Elliott, Perry et al. "Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms." *European journal of heart failure*, 10.1002/ejhf.2974. 11 Jul. 2023, doi:10.1002/ejhf.2974

אנליזת post hoc של מחקרי ה-ATTR-ACT וה-LTE (Long term Extension) בחנה את יעילות התרופה tafamidis בחולים בני 80 ומעלה שטופלו בתרופה לעומת בני גילם שטופלו ב-placebo, ומצאה כי לאחר 30 חודשי טיפול פרמטרים דוגמת 6MWT, NT-proBNP ו-KCCQ-OS היו נמוכים באופן מובהק באלו שטופלו ב-tafamidis. מגמה דומה נמצאה גם עבור זמן שרידות חציוני באנליזת interim של מחקר ה-LTE (45 vs 27 months;) (all-cause mortality HR: 0.6828 [95% CI: 0.4048-1.1517]; P=0.1526). ממצאי האנליזה ממחישים את חשיבות ויעילות הטיפול ב-tafamidis גם בחולים מבוגרים בני 80 ומעלה.

6MWT = 6-minute walk test; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; KCCQ-OS Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary

Garcia-Pavia, Pablo et al. "Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study." *JACC. Heart failure*, S2213-1779(23)00617-0. 26 Oct. 2023, doi:10.1016/j.jchf.2023.08.032

Vazkepa® (icosapent ethyl)

❖ חברת ניאופרם ישראל שמחה לבשר שהתכשיר Vazkepa® זמין בישראל. התכשיר כלול בשב"ן של קופ"ח לאומית וניתן גם לרכישה באופן פרטי או דרך חברות הביטוח

❖ Vazkepa® רשום בישראל להתוויה הבאה:

Vazkepa® is indicated to reduce the risk of cardiovascular events in adult statin-treated patients at high cardiovascular risk with elevated triglycerides (≥ 150 mg/dL [≥ 1.7 mmol/L]) and

- established cardiovascular disease, or
- diabetes, and at least one other cardiovascular risk factor

❖ מובהר בזאת, כי בהתאם להוראות הדין בישראל, ניתן לעשות שימוש בתכשיר אך ורק בהתאם להוראות תקנה 29 לתקנות הרוקחים, התשמ"ו-1986.

❖ בכל שאלה ניתן לפנות לד"ר עדי מנחם בטל' 050-7443131 או לשרון אשרי 052-2309818

למידע נוסף אודות התכשיר יש לעיין בעלון לרופא

[Vazkepa SPC Israel](#)

Neopharm Israel is Amarin's authorized distributor of Vazkepa in Israel
For further information and AE reporting, please contact Neopharm's Medical
Affairs Department, Tel: 1-800-250-255,
Fax: 03-9373716, Neopharm Building, 6 Hashiloach st., P.O. Box 7063, Petach
Tikva, Israel 4917001



Semaglutide

- ❖ The **STEP HFpEF trial** was designed to assess the effects of semaglutide 2.4 mg s.c. once-weekly on physical function, symptoms and body weight compared with placebo, both added to SoC, in **people with the obesity phenotype of HFpEF without T2D**. The primary results were presented at the ESC 2023 annual meeting, which showed the mean change in the KCCQ-CSS was 16.6 points with semaglutide and 8.7 points with placebo and the mean percentage change in body weight was -13.3% with semaglutide and -2.6% with placebo.
- ❖ The **SELECT trial** is a landmark trial, which demonstrates the effect of once-weekly semaglutide 2.4 mg on risk reduction of major adverse cardiovascular events (3P-MACE: CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke) in a **population with established CVD and overweight or obesity, without T2D**, compared to placebo, both on top of standard of care for CV risk management. The primary results were presented at the AHA 2023 annual meeting, and it was shown that treatment with semaglutide 2.4 mg delivered a statistically significant 20% risk reduction in 3P-MACE compared to placebo for a mean duration of 33 months. The SELECT trial is the first CVOT in obesity to demonstrate a MACE benefit from an active treatment.
- ❖ In the **PIONEER REAL** Canada study assessing clinical outcomes with **oral semaglutide treatment in routine clinical practice**, presented at the EASD 2023 59th annual meeting, clinically and statistically significant reductions in HbA1c of 1.1% and of 7.2 % of body weight were reported, with improved treatment satisfaction in a real-world setting.

היענות לטיפול:

מעכבי PCSK9 הוכחו כמפחיתים אירועי מחלות לב וכלי דם טרשתיות (ASCVD) בניסויים קליניים אקראיים בחולים שטופלו בטיפול בסטטינים. מטרת מחקר זה הינה להעריך במחקר העולם אמיתי את שיעור החולים בעלי היענות גבוהה לטיפול במעכבי ה-PCSK9 ב-365 ימים לאחר התחלת הטיפול. המחקר כלל 16,588 מטופלים שהחלו טיפול במעכבי PCSK9 או באזטמיב בין יולי 2015 עד דצמבר 2019 והשווה את אחוז המטופלים בטיפול, היענות והתמדה (1.20, [1.18, 1.21], 1.22, [1.20, 1.24], ו-1.16, [1.14] בהתאמה). לסיכום מטופלים שהחלו טיפול במעכבי PCSK9 מסוג נוגדנים היו בסבירות גבוהה יותר לקבל טיפול, מתמשך ועם דבקות גבוהה לאחר 365 ימים בהשוואה למטופלים שטופלו באזטמיב.

Circulation. 2023 Nov;148:A14720

בטיחות קוגניטיבית:

הבטיחות הקוגניטיבית של מעכבי ה-PCSK9 מסוג נוגדנים הוכחה בניסויים קליניים, אך עדיין לא נבדקה במחקרים תצפיתיים בעולם האמיתי. מחקר זה העריך את התפקוד הקוגניטיבי בחולים שהחלו טיפול במעכבי PCSK9 ובדק שונות בתפקוד מערכים קוגניטיביים על פי ערכי ה-LDLc שהושגו. כמו כן, נעשתה השוואה בין השפעות אלירוקומאב אל מול אבולוקומאב. המחקר בדק 158 מטופלים מ-12 בתי חולים בספרד במעקב חציוני של 99 שבועות. 52% מהמטופלים נטלו אבולוקומאב ו-48% נטלו אלירוקומאב. המחקר הדגים כי טיפול במעכבי PCSK9 לא משפיעים על תפקוד נירוקוגניטיבי במשך 24 חודשי טיפול. לא נמצאה השפעה על הציון במבחן Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ולא על תחומים קוגניטיביים שונים. בנוסף, הוצג שיפור ב- delayed recall memory + 0.44 (p = 0.001). כמו כן, המחקר לא הראה הבדלים בקרב חולים ברמות ה-LDLc השונות אף לא ברמות LDLc נמוכות מאוד. ולא נצפו הבדלים בין אלירוקומאב לאבולוקומאב.

Am J Cardiovasc Drugs. 2023 Sep;23(5):583-593.

Repatha

- בהמשך לפרסום ה-FOURIER OLE, מחקר ההמשך ל-FOURIER אשר בחן את היעילות והבטיחות של רפאטה למשך עד 8 שנים, יצא במהלך 2023 תת אנליזה אשר מוכיחה את היעילות של רפאטה בהורדת LDL והבטיחות לאור רמות LDL מאוד נמוכות לאורך זמן. ניתן לראות במחקר כי ככל שרמות ה-LDL נמוכות יותר כך הבטיחות הקרדיוסקולרית גבוהה יותר (מצ"ב המחקר המלא)
- בהתבסס על מחקר ה-FOURIER אשר הראה את היעילות והבטיחות הגבוהים מאוד של רפאטה באוכלוסיות מיוחדות כגון, חולי CKD, PAD, Stroke ועוד, ניתן לראות את החשיבות הגבוהה מאוד של מחקר המשך ארוך טווח דוגמת ה-FOURIER OLE, לבחינת המשך היעילות והבטיחות לאורך שנים רבות.
- בשנה האחרונה, רפאטה רשומה במדינת ישראל בהתוויה לילדים הטרוזיגוטים מעל גיל 10 – בהתבסס על נתוני מחקר HAUSER-OLE שפורסם בשנת 2022. בהתאם לכך, הוגשה ההתוויה החדשה לסל הבריאות לשנת 2024.



Adempas

התוויות:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (**CTEPH**) Adempas is indicated for the treatment of adult patients with WHO Functional Class (FC) II to III with • inoperable CTEPH. • persistent or recurrent CTEPH after surgical treatment, to improve exercise capacity

במצב זה קריש דם חוסם או מצר את כלי הדם בריאות. ניתן לטפל עם אדמפאס ב אנשים הסובלים מ –CTEPH שאינם יכולים לעבור ניתוח או שעברו ניתוח אך יתר לחץ הדם הריאתי נותר ללא שינוי או חזר

התוויה זמינה בסל הבריאות

Pulmonary arterial hypertension (PAH) Adempas, as monotherapy or in combination with endothelin receptor antagonists, is indicated for the treatment of adult patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) with WHO Functional Class (FC) II to III to improve exercise capacity. Efficacy has been shown in a PAH population including etiologies of idiopathic or heritable PAH or PAH associated with connective tissue disease.

ניתן ליטול אדמפאס כטיפול יחיד או בשילוב עם תרופות אחרות המטפלות ביתר לחץ דם ריאתי עורקי

בסל קופות: כללית, מכבי, לאומית (חדש) מעודכן ל11.23

יעל פי קווי ההנחיה של ה ESC /ERS לשנת - 2022 במטופלים עם דרגת סיכון נמוכה עד בינונית low-intermediate לאחר טיפול דואלי והערכה מחדשת של החולה ניתן להחליף בין PDE5 ל Adempas או לחילופין להוסיף למטופל PRA.

מחקרים קליניים מצביעים כי כמות בלתי מבוטלת של מטופלים ב PDE5i שלא מגיעים ליעד הטיפול³.

לדוגמא -במחקר 73% AMBITION מהמטופלים עם PAH אשר נטלו Tadalafil כטיפול יחיד ו 61% מהמטופלים אשר טופלו בשילוב של Tadalafil ו Ambrisentan לא הגיעו לתגובה קלינית מספקת בשבוע 24 למחקר .

יתרה מכך , במחקר ה- 4SERAPHIN תוצאה של – event-free survival במטופלי PDE5i monotherapy הייתה כ 50% ב 3 שנים במטופלים ללא תגובה ממושכת ל PDE5i מטופלים עם תגובה קלינית בלתי מספקת ל PDE5i ורוויחו מהחלפת הטיפול לאדמפס בשילוב תרופות מקבוצת ERAs, מידע זה נתמך במחקרים קליניים.

Riociguat (Adempas) (הינו סטימולטור ישיר ל GC ו"ע"כ מעודד יצור GMP ככלי הדם הריאתיים החלקים. ללא תלות בכמות NO הנמצאת בחסר בחולי יתר ל"ד ריאתי עורקי- בשונה מ (Phosphodiesterase (PDE5i) 5- אשר מעכב פירוק GMP במחזור הפולמוני ותלוי בכמות NO לפעילותו

במטופלים עם PAH ישנה ירידה בזמינות ה, NO שמה שיפחית את אפקטיביות הטיפול ב, PDE5i על כן ישנו רציונל ביולוגי בהחלפה לטיפול ב, Adempas שהינו סטימולטור ישיר ל GC ו אינו תלוי ברמות No בשונה מ. PDE5i.

במחקר ה 5REPLACE נצפה כי מעבר לטיפול ב Riociguat בהשוואה להמשך טיפול ב PDE5i, במטופלים עם סיכון בינוני לתמותה תוך שנה -הדגימה שיפור מובהק בתוצא היעילות העיקרי -שילוב של של שיפור קליני וחוסר אירוע החמרה . כמו כן נצפה שיפור משמעותי בתוצאי היעילות השניוניים כמו , 6MWD:ירידה ברמות NT-pro-BNP ושיפור בדרגה תפקודית ללא אירוע החמרה בזרוע

PDE5i. בהשוואה לזרוע Riociguat

על כן החלפה בין טיפול ב PDE5i לטיפול ב Riociguat הינה אופציה אסטרטגית לאסקלציית טיפול בחולי PAH עם דרגת סיכון נמוכה -בינונית (2-3 WHO FC) אשר אינם מראים שיפור קליני מספק².

מעבר לטיפול ב Adempas יכול לדחות את הטיפול ב - PCA על סמך מחקר ה Replace 41% מהחולים שעברו Adempas הראו שיפור ב FC ולא היה צורך בהתחלת טיפול בפרוסטטיציקלינים, משך המחקר 24 חודשים

על כן חולה PAH, בסיוע נמוך-בינוני המטופל בטיפול דואלי עם PDE5i בשילוב תרופה מקבוצת ERA ולא מראה שיפור קליני מספק, בהערכת מצב ניתן לשקול החלפת הטיפול ב PDE5i אדמפאס Adempas אשר הראה יעילות קלינית גבוהה יותר בהשוואה לטיפול משולב עם PDE5i.⁵

7משטר טיפול:

ימינון ההתחלתי המומלץ הינו 1מ"ג 3פעמים ביום בהפרש של 6-8 שעות לערך בין מנה למנה למשך שבועיים.⁷

יש להעלות את המינון ב 0.5-מ"ג 3פעמים ביום כל שבועיים עד להשגת מנת יעד מקסימלית של 2.5מ"ג 3פעמים ביום, בהתאם לסבילות המטופל (במידה ול"ד הסיסטולי <95 mmhg והמטופל אינו חווה סימנים או סימפטומים של תת לחץ דם.

1. Stasch JP, et al. Handb Exp Pharmacol 2009;191:277–308
2. Humbert M et al. *Eur Heart J* 2022
3. Chockalingam A, et al. *Int J Cardiol* 2005;99:91–95
4. Leuchte HH, et al. *Chest* 2004;125:580–6
5. Hoepfer MM, et al. *Lancet Respir Med* 2021;9:573–584
6. Ghofrani HA, et al. *Future Cardiol* 2010;6:155–166
7. Adempas SMPC approved by the Israeli MOH.

Camzyos (Mavacamten)

התכשיר Camzyos (Mavacamten) הינו מעכב מיוזין קרדיאלי פומי, אשר מותווה לטיפול במבוגרים עם קרדיומיופטיה היפרטרופית חסימתית (HOCM) עם דרגת סימפטומים NYHA בדרגה II-III לשיפור סימפטומים ותפקוד.

מנגנון פעולה של Mavacamten: מחלת HOCM מאופיינת בבקרה לא תקינה ועודף גשרים צולבים של אקטין-מיוזין בשריר הלב. Mavacamten הינו מעכב אלוסטרי רברסבילי סלקטיבי של מיוזין קרדיאלי, שמחזיר את מאזן הגשרים הצולבים ובכך מוריד את כיווציות היתר של שריר הלב. מחקרים הראו כי הטיפול עם קמזיוס מוריד את מפל הלחץ, LVOT מוריד חסימה דינמית של מוצא חדר שמאל ומשפר את דרגת הסימפטומים והתפקוד.

סיכונים עיקריים הקשורים לטיפול בקמזיוס (נא לפנות לעלון לרופא למידע מלא על הסיכונים הכרוכים בתכשיר): • אי ספיקת לב כתוצאה מתפקוד סיסטולי לקוי • אי ספיקת לב כתוצאה מתגובה עם תרופות מסוימות או תוספים צמחיים • רעילות עוברית • תופעות לוואי אפשריות נוספות הקשורות לטיפול בקמזיוס מצוינות בעלון המידע של התכשיר • על פי הנחיות משרד הבריאות מיושמת תוכנית ניהול סיכונים לתכשיר, הכוללת מדריך לצוות הרפואי וכן חוברת וכרטיס

מידע למטופל: ניתן להזמין את המדריך והחוברות ע"י פניה לחברת BMS

לפני התחלת טיפול :

• לוודא בדיקת הריון שלילית ולייעץ למטופלות להשתמש באמצעי מניעה במהלך הטיפול ובמשך 4 חודשים מתום הטיפול עם קמזיוס. בנוסף, קמזיוס עלול להוריד את היעילות של אמצעי מניעה הורמונליים. יש לייעץ למטופלים להשתמש באמצעי מניעה נוסף שאיננו מושפע מ CYP450 או להשתמש באמצעי מניעה שאיננו הורמונלי.

• יש להעריך left ventricular ejection fraction (LVEF) (באמצעות בדיקת Echo לפני תחילת הטיפול. אין להתחיל טיפול במטופלים עם LVEF מתחת ל-55%.

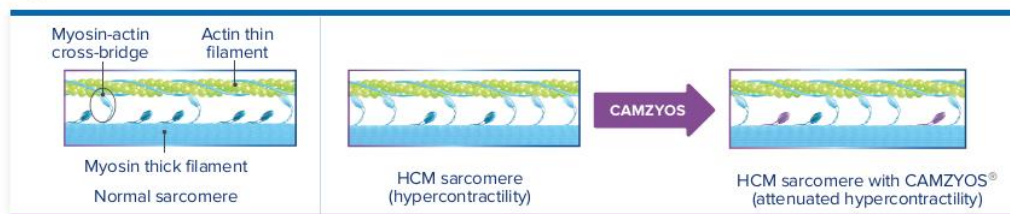
• יש לבדוק האם המטופל מקבל או עתיד לקבל טיפול עם תכשירים המהווים מעכבים או מאקטבים של CYP450. יש להתאים את הטיפול על פי ההוראות בעלון לרופא.

במהלך הטיפול

המינון ההתחלתי המומלץ הינו 5מ"ג קמזיוס פעם ביום. יש להעריך את התגובה לטיפול באמצעות בדיקת Echo כולל בדיקה של מפל הלחץ ב LVOT בוולסלבה, LVEF בשבוע 4,8,12 ולאחר מכן כל 12 שבועות.

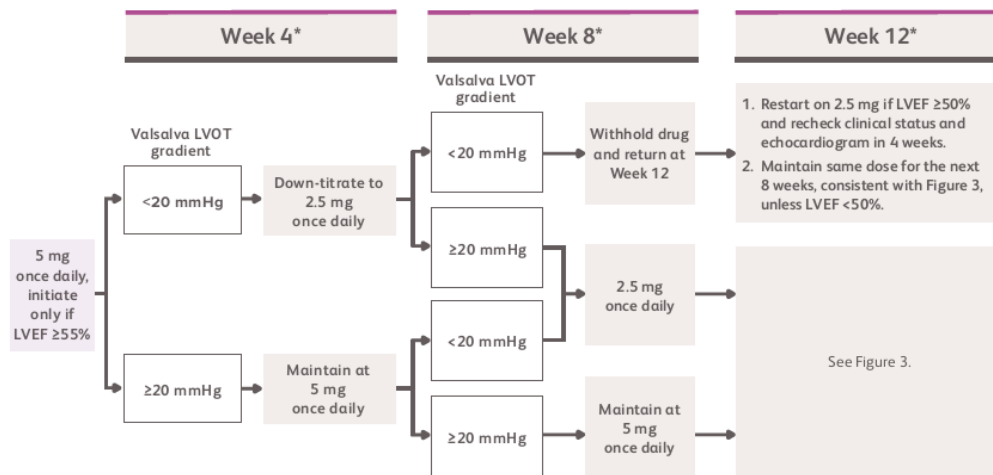
מטופלים עלולים לפתח אי ספקית לב בעת הטיפול בקמזיוס ולכן יש לבצע בדיקות Echo רוטיניות של מפל הלחץ LVOT בוולסלבה ו LVEF-על מנת להתאים את המינון היעיל הנדרש ולוודא כי $LVEF \geq 50\%$. LVEF $\geq 50\%$ לא ניתן לבצע העלאת מינון בתדירות העולה על פעם ב 12-שבועות. אין להעלות מינון של קמזיוס במטופלים עם $LVEF < 55\%$ או כאלה שסובלים

ממחלות אינטרקורנטיות, כגון זיהום או אריתמיה. יש להשהות טיפול עם קמזיוס במטופלים עם $LVEF < 50\%$ ו LVEF 50% -ומעלה. ניתן לחדש את הטיפול אחרי 4שבועות במידה ו LVEF 50% -ומעלה.



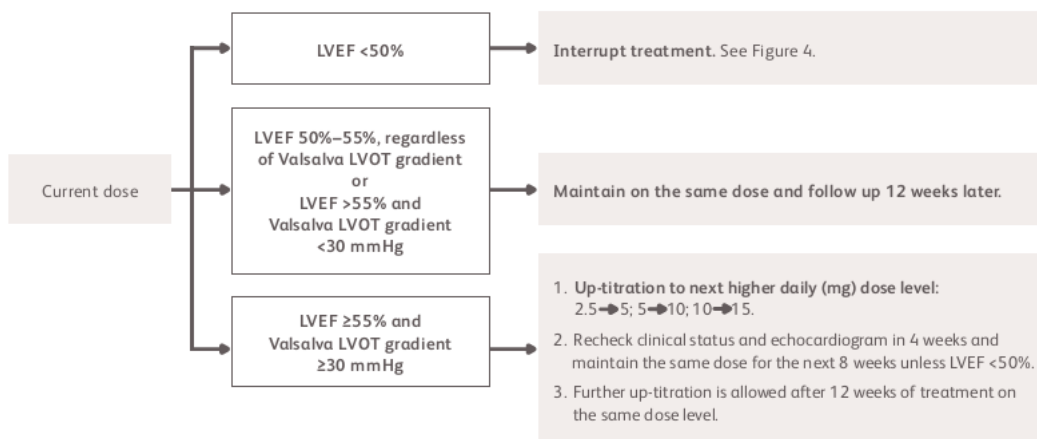
* התכשיר הוכלל בשב"ן של קו"ח מכבי - זהב/שלי. הבקשה מוגשת בדומה לתכשירים אחרים בסל שעבורם יש צורך באישור הקופה. יש צורך לצרף מכתב המלצה של קרדיולוג ובדיקת אקו מפורטת.

סכמת טיטרציה של קמזיוס :



*Interrupt treatment if LVEF $< 50\%$ at any clinic visit; restart treatment after 4 weeks if LVEF $\geq 50\%$.

Week 12 + every 12 weeks



Interrupt treatment if LVEF is $< 50\%$ at any visit



References:

1. Green EM et al. *Science*. 2016; 351:617–621
 2. USPI, Israeli PI **BMS Israel**. 18 Aharon Bart St., PO BOX 3361 Kiryat Arye Petah Tikva 4951448. Tel: +972-3-5231021, Fax: 972-3- 9018118 CV-IL-2300015

ולטסה הינה קושר אשלגן מהדור החדש אשר מיועדת לטיפול בהיפרקלמיה במבוגרים.

ולטסה (Patiromer) VELTASSA הינו פולימר שאינו נספג, הקושר אשלגן, לטיפול בהיפרקלמיה.

פטרומר הוא חומר כימי חדש, השייך למשפחת קושרי אשלגן, ומיועד לשימוש יומי מתמשך בכל חולה עם היפרקלמיה.

ולטסה פועלת על ידי קשירת אשלגן במערכת הגסטרואינטסטינלית ומיועדת לשימוש יומיומי כרוני, בנטילה חד-יומית.

כיום, למטופל הסובל מאי ספיקת לב ואינו מאובחן כסובל מאי ספיקת כליות, אשר נוטל מעכבי RAAS הגורמים לעלייה ברמות האשלגן בדם, מעבר לרמת הנורמוקלמיה, יופחת או יופסק לחלוטין הטיפול במעכבי RAAS ובכך יוגבר הסיכון להידרדרות המחלה הלבבית ותמותה.

הראציונל לטיפול בתכשיר עבור חולי אי ספיקת לב המטופלים כיום במעכבי RAAS, שמיצו טיפול במשתנים מפרישי אשלגן ודיאטה דלת אשלגן, אשר רמות האשלגן שלהם בסרום שווה/מעל $5.5 \leq \text{mEq/L}$ לפני הפסקת טיפול או שינוי מינון במעכבי RAAS, הינו שמירה על מינון אופטימלי של RAASi וניהול משק אשלגן תקין, מניעת הידרדרות המחלה הלבבית וירידה באשפוזים ובתמותה.