



*XXII Reunión  
Sociedad Canaria de  
Reumatología*



# **HIPERTENSION PULMONAR: CLAVES EN EL DIAGNÓSTICO Y NOVEDADES TERAPÉUTICAS**

**Dra. Purificación Ramírez  
Unidad Multidisciplinar Neumología-  
Reumatología  
HUNSC**

# GUION

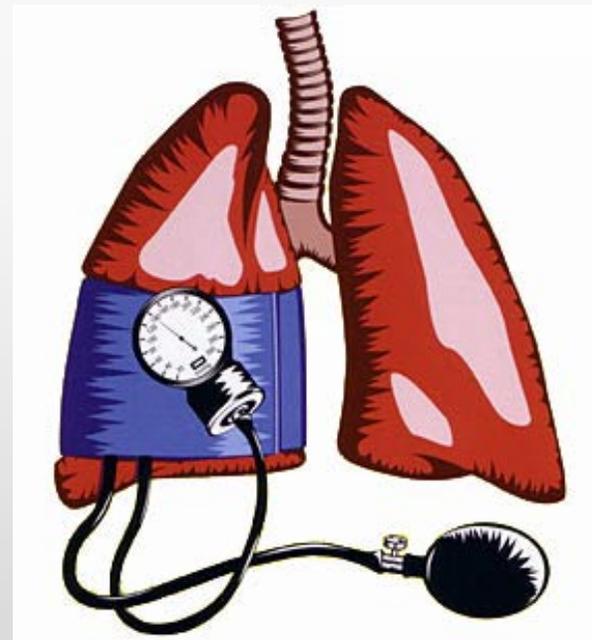


- APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA
- PROGRAMAS DE SCREENING
- TRATAMIENTO
  - NUEVOS FÁRMACOS
  - POR OBJETIVOS
  - SECUENCIAL Vs COMBINACIÓN DE INICIO



## DEFINICION Y CONCEPTO

- La hipertensión pulmonar (HP) se define como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media  $> 25$  mmHg en reposo calculada por el **cateterismo cardiaco derecho (CCD)**.
- **RVP  $>3$  UW\***
- PAPm normal  $< 20$  mmHg.
- PAPm entre 21 y 24 mmHg no está clara su implicación.



# 5<sup>o</sup> WORLD SYMPOSIUM NICE 2013: CLASIFICACION

## ○ 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Heredable
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK-1, endoglina, ENG, SMAD 9, CAV1, KCNK3

1.2.3. Desconocido

1.3. Inducida por fármacos y toxinas

### 1.4. Asociado a HAP

- 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
- 1.4.2. Infección por el VIH
- 1.4.3. Hipertensión portal
- 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
- 1.4.5. Esquistosomiasis

## ○ 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

## ○ 1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

## ○ 2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda

- 2.1. Disfunción sistólica
- 2.2. Disfunción diastólica
- 2.3. Enfermedad valvular
- 2.4. Cardiopatías congénitas con

obstrucciones congénitas o adquiridas en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas

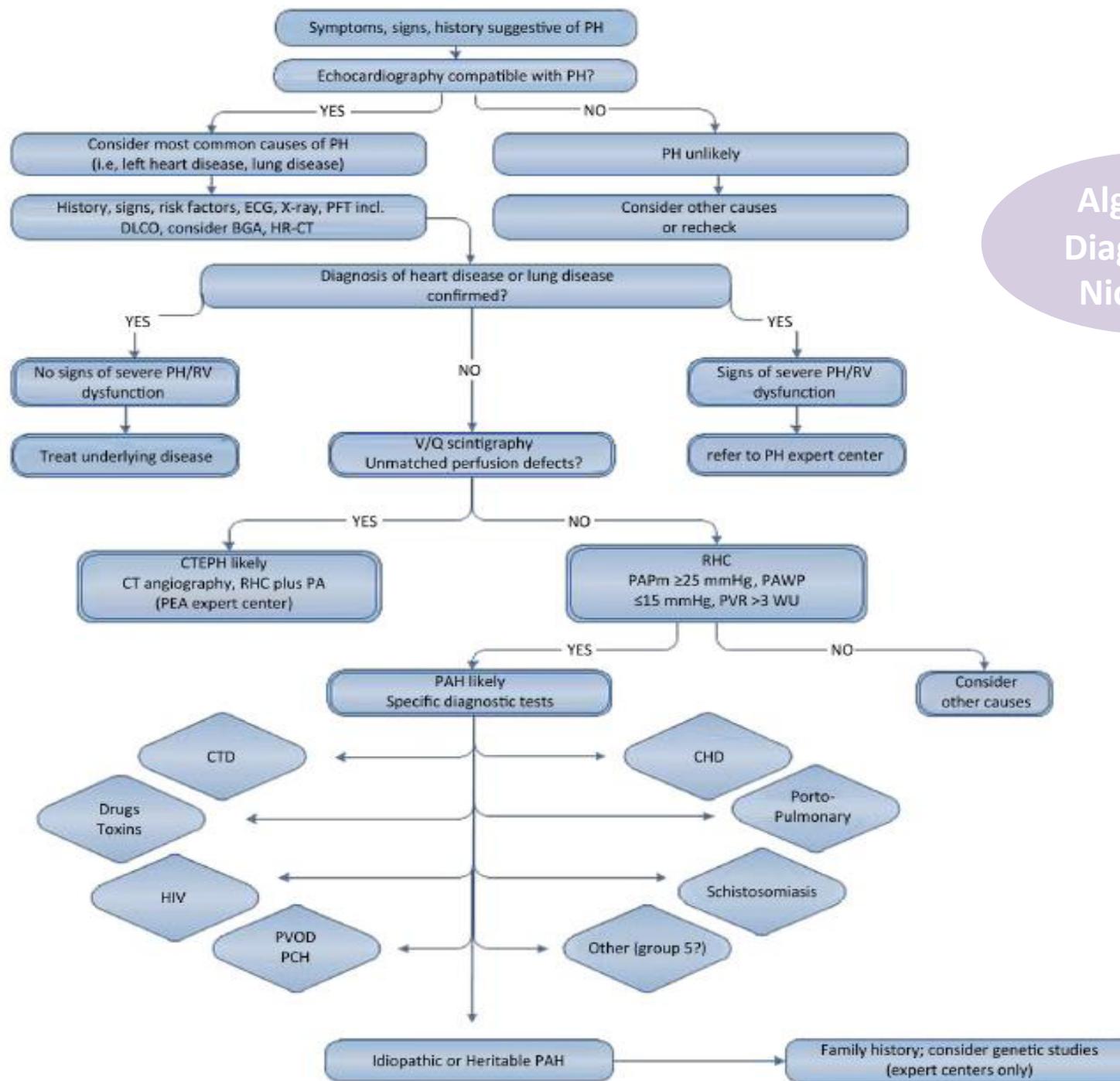
## ○ 3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
- 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
- 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a la alta altitud
- 3.7. Anomalías del desarrollo

## ○ 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

## ○ 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales

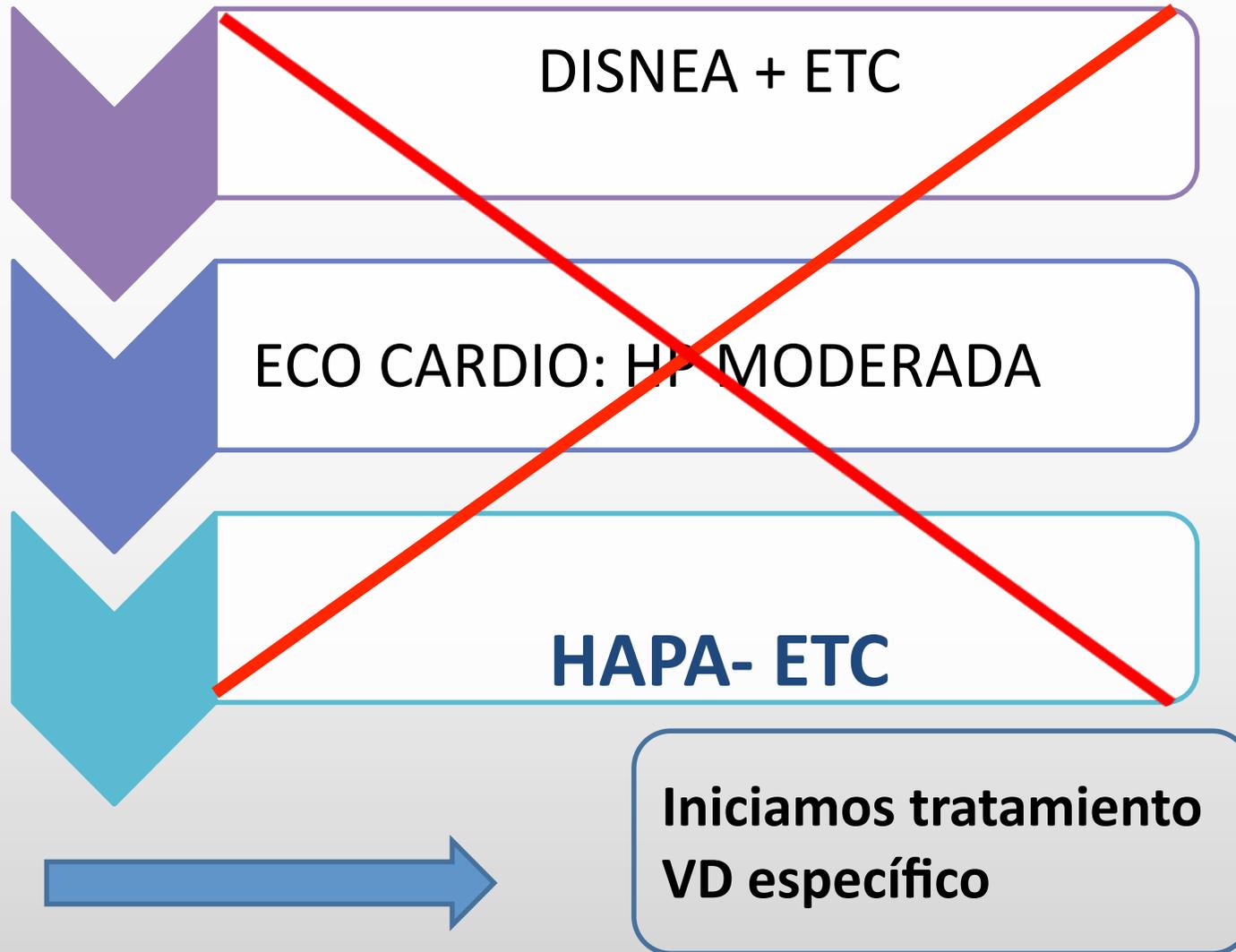
- 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía, anemia hemolítica crónica
- 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis,
- 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
- 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis, HP segmentaria



Algoritmo  
Diagnóstico  
Nice 2013



## ¿PODEMOS SIMPLIFICAR EL ALGORITMO?



# 5<sup>o</sup> WORLD SYMPOSIUM NICE 2013: CLASIFICACION

## ○ 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Heredable
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK-1, endoglin, ENG, SMAD 9, CAV1, KCNK3
  - 1.2.3. Desconocido
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 1.4. Asociado a HAP**
  - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
  - 1.4.2. Infección por el VIH
  - 1.4.3. Hipertensión portal
  - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
  - 1.4.5. Esquistosomiasis

## ○ 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

## ○ 1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

## ○ 2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda

- 2.1. Disfunción sistólica
- 2.2. Disfunción diastólica
- 2.3. Enfermedad valvular
- 2.4. Cardiopatías congénitas con

obstrucciones congénitas o adquiridas en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas

## ○ 3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia

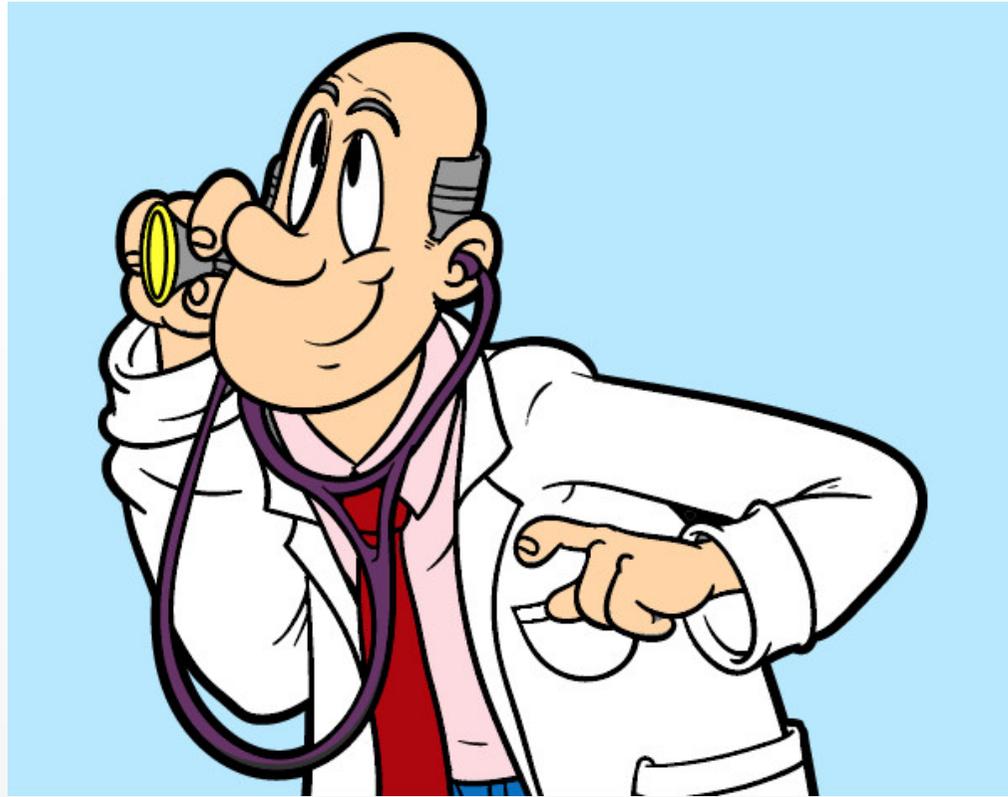
- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
- 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
- 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a la alta altitud
- 3.7. Anomalías del desarrollo

## ○ 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

## ○ 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales

- 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía, anemia hemolítica crónica
- 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis,
- 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
- 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis, HP segmentaria

*ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2*



## CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

# ¿Cuándo debemos sospechar una HP?

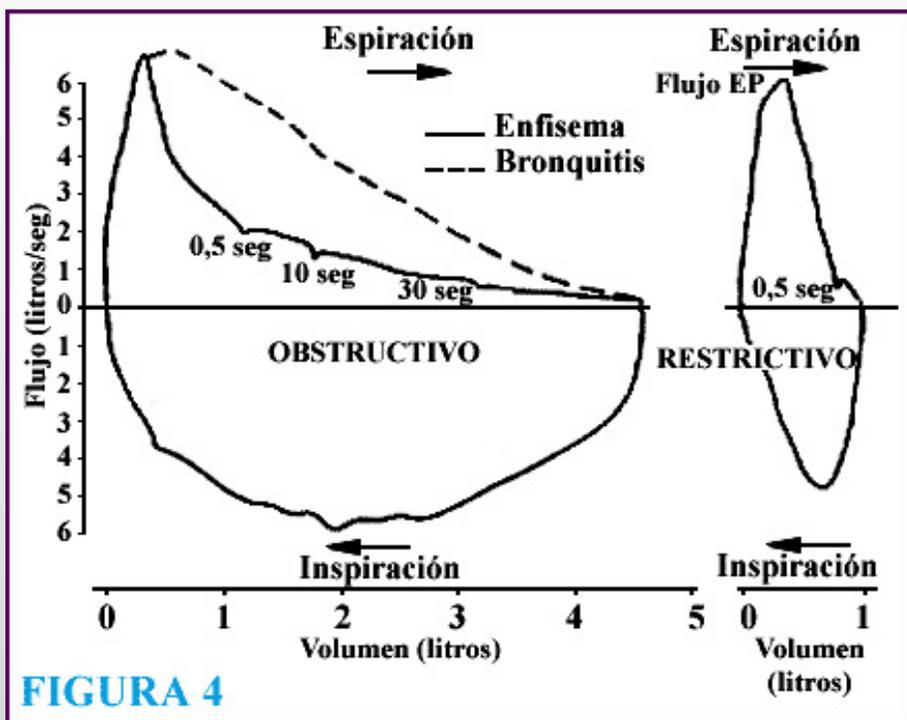
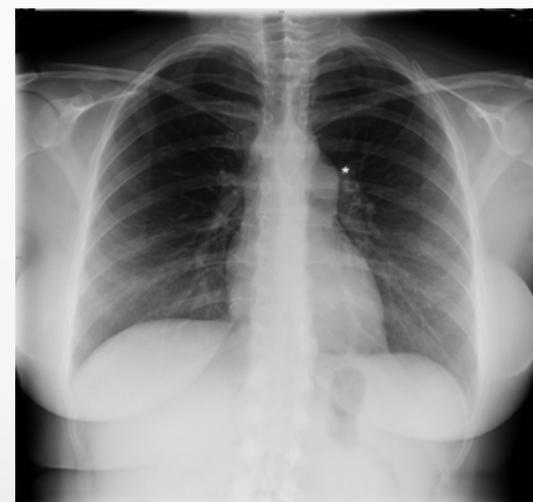
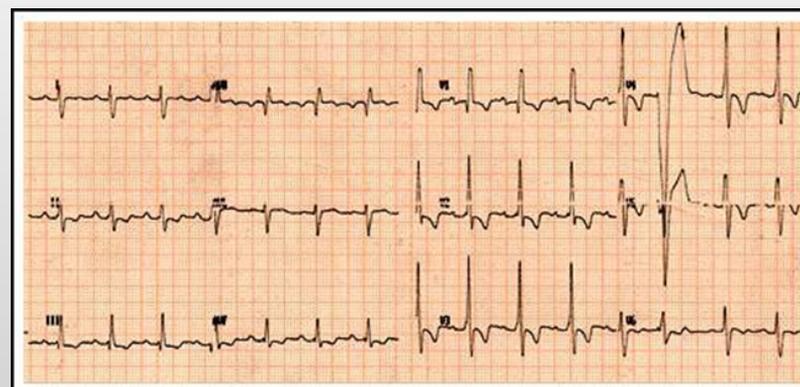
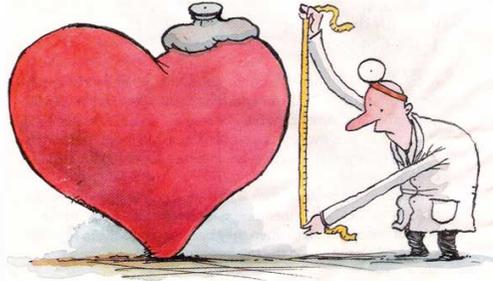


FIGURA 4





## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

HP por patología intersticial



HP por cardiopatía izquierda

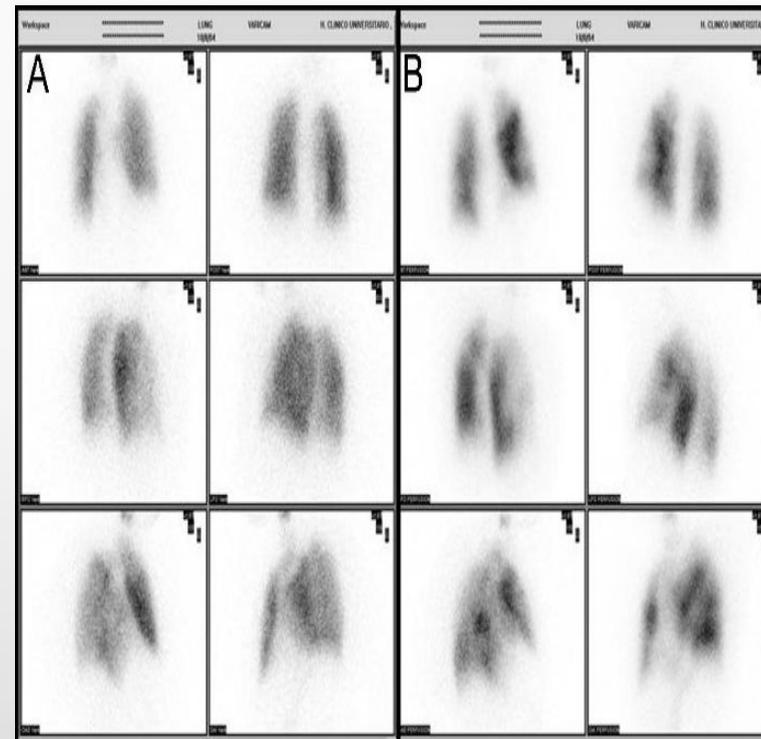
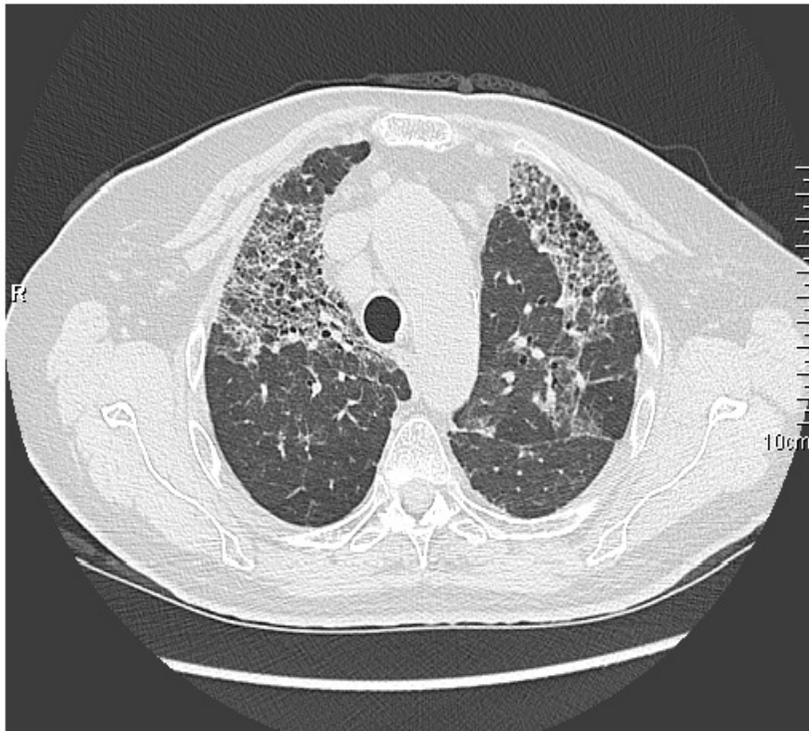


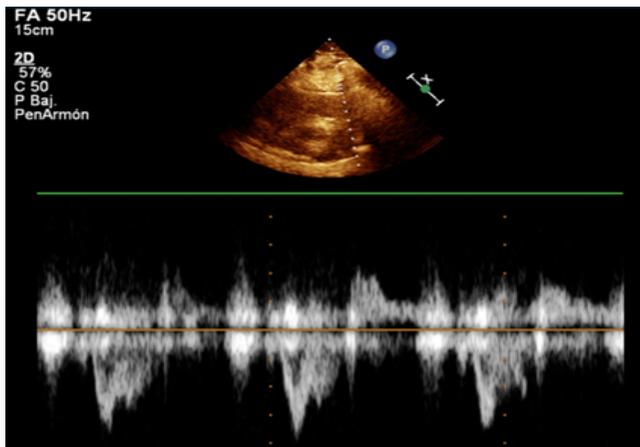
# ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA



TC AR: EPID /EVOP

V/Q: HPTEC



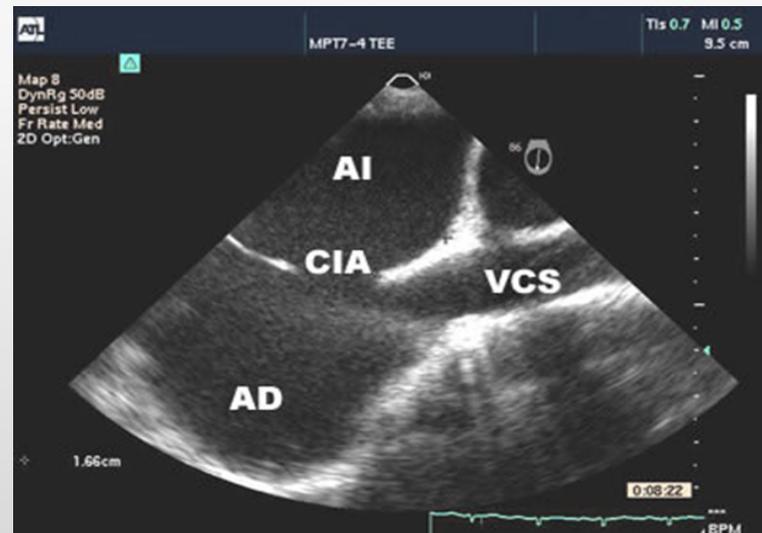


## ECOCARDIOGRAFIA

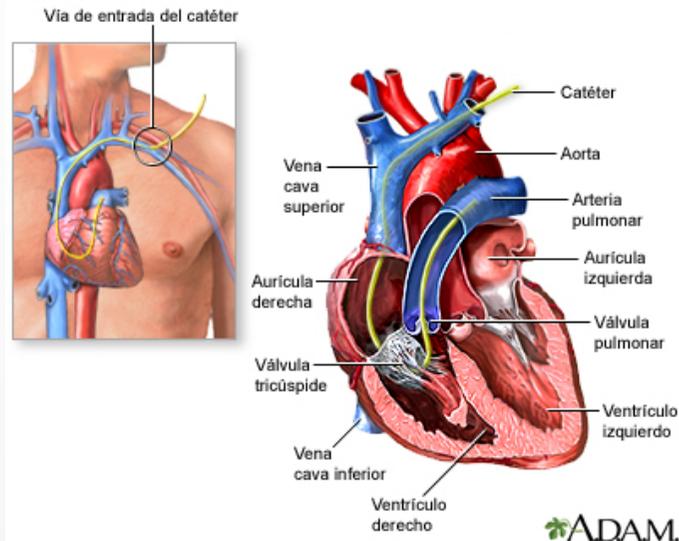
<b>HP IMPROBABLE</b>	<b>Velocidad IT <math>\leq 2.8</math> m/sg, PAPs <math>\leq 36</math> mmHg sin signos indirectos ecocardiográficos</b>
<b>HP POSIBLE</b>	<p>Velocidad IT <math>\leq 2.8</math> m/sg, <b>PSP <math>\leq 36</math> mmHg</b> pero signos indirectos ecocardiográficos .</p> <p>Velocidad IT entre 2.8 y 3.4 m/sg, <b>PSP entre 36-50 mmHg</b> independientemente de signos indirectos ecocardiográficos.</p> <p>Imposibilidad de determinar la PSP (ausencia de insuficiencia tricúspide) pero presencia de signos indirectos ecocardiográficos .</p>
<b>HP PROBABLE</b>	<b>Velocidad IT <math>\geq 3.4</math> m/sg , PAPs <math>&gt;50</math> mmHg</b> independientemente de signos indirectos ecocardiográficos .

## SIGNOS INDIRECTOS: ADAPTACIÓN DEL VD A LA SOBRECARGA CRÓNICA DE PRESIÓN

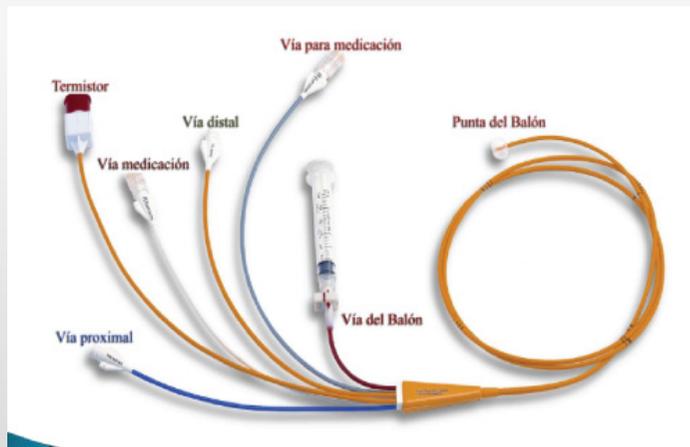
- Dilatación y/o hipertrofia del VD
- Disfunción sistólica del VD : TAPSE <16mm
- Aplanamiento del SIV
- Tiempo de aceleración del flujo de AP acortado ( $T_{ac} < 80$ ), índice de rendimiento miocárdico (Tei) del VD  $> 0.4$
- Dilatación de AP



# DIAGNOSTICO: CATETERISMO CARDIACO DERECHO

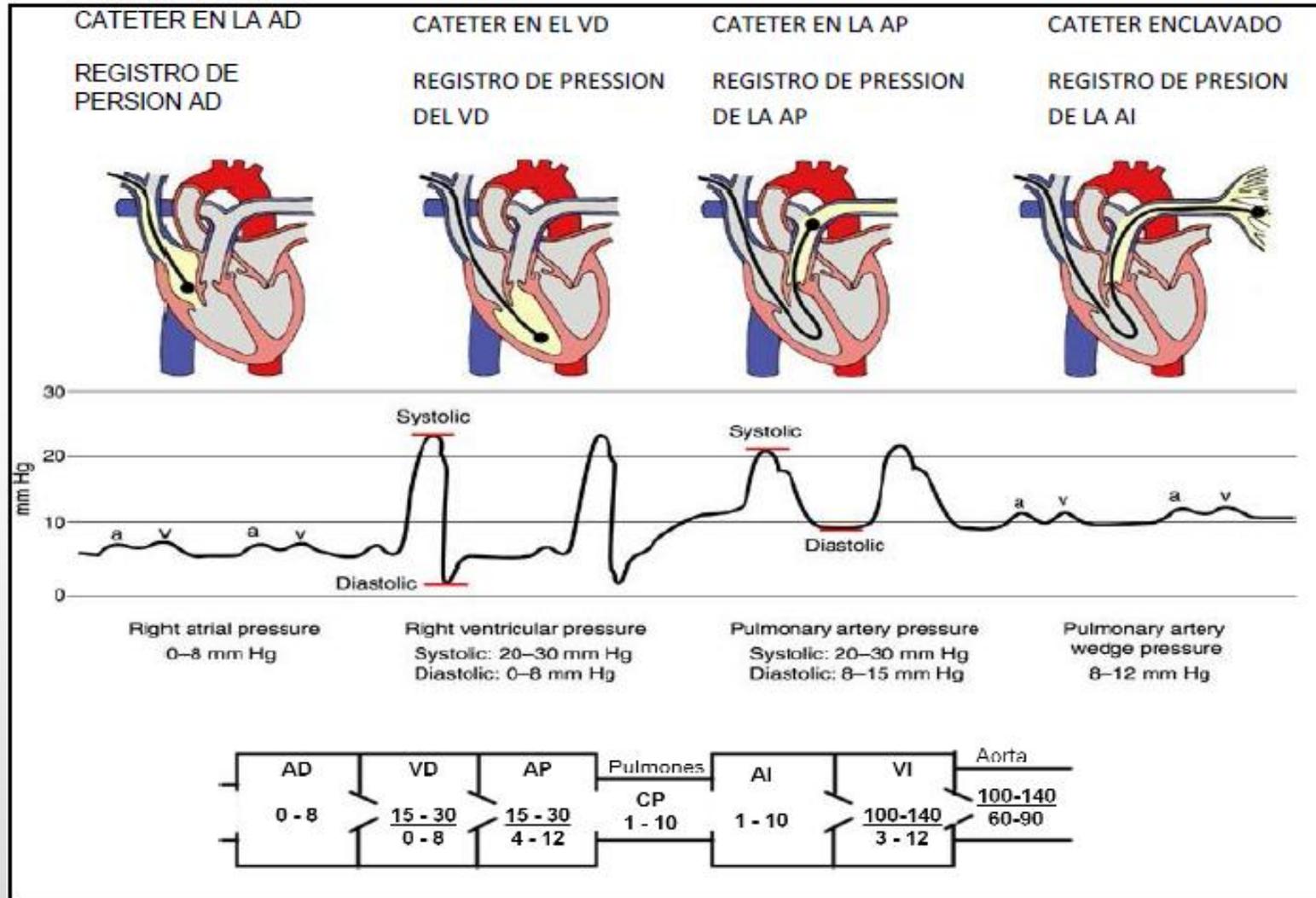


- Catéter Swang-Ganz
- Monitorizado
- Decúbito supino
- Línea Z: punto Cero
- Medidas al final de la espiración.
- Curvas AD, VD, AP, PCP.
- SatO2 sistémica, Venosa mixta.
- GC por termodilución/ método de Fick
- RVP





# CATETERISMO CARDIACO DERECHO





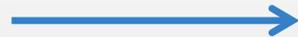
# HIPERTENSION PULMONAR

## PRECAPILAR

PAPm > 25 mmHg

PECP < 15 mmHg

SOBRECARGA  
DE VOLUMEN



HPFEVIN

## POSTCAPILAR

PAPm > 25 mmHg

PECP > 15 mmHg

GTD ( PAPd – PECP)

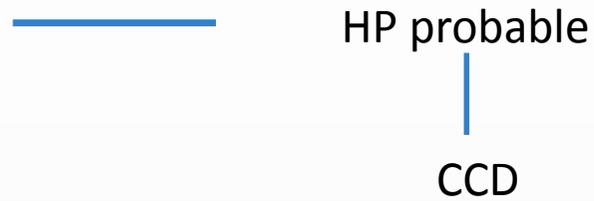
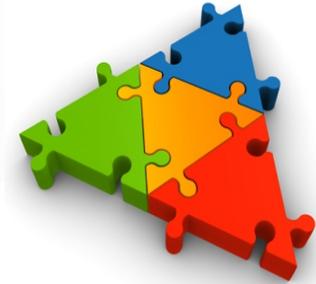
≥ 7 HP **combinada**

< 7 HP postcapilar aislada.

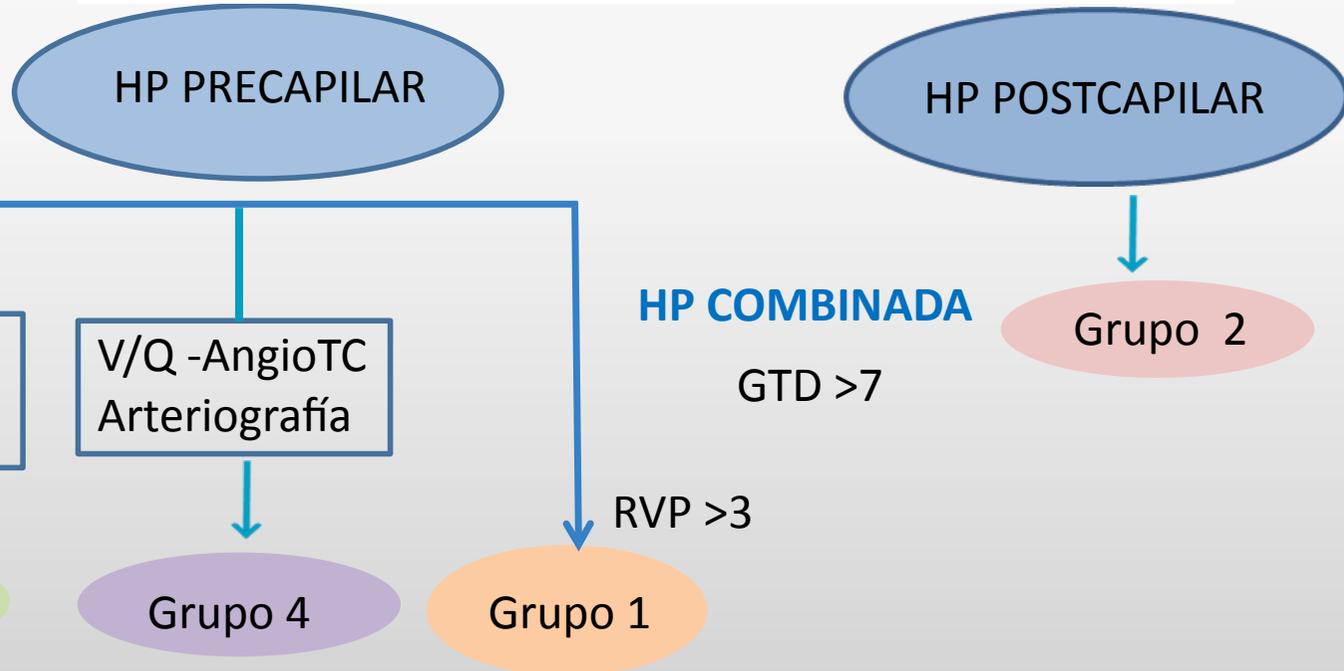




# APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA



Definición	PAPM	PCPM	RVP	GDP	Grupos HP Clasificación de Niza 2013
HP	$\geq 25$ mmHg	-	-	-	Todos
HP precapilar	$\geq 25$ mmHg	$\leq 15$ mmHg	-	-	1,3,4,5
HAP	$\geq 25$ mmHg	$\leq 15$ mmHg	$> 3$ UW	-	1
HP postcapilar aislada	$\geq 25$ mmHg	$> 15$ mmHg	-	$< 7$ mmHg	2
HP post y precapilar combinada	$\geq 25$ mmHg	$> 15$ mmHg	-	$\geq 7$ mmHg	2





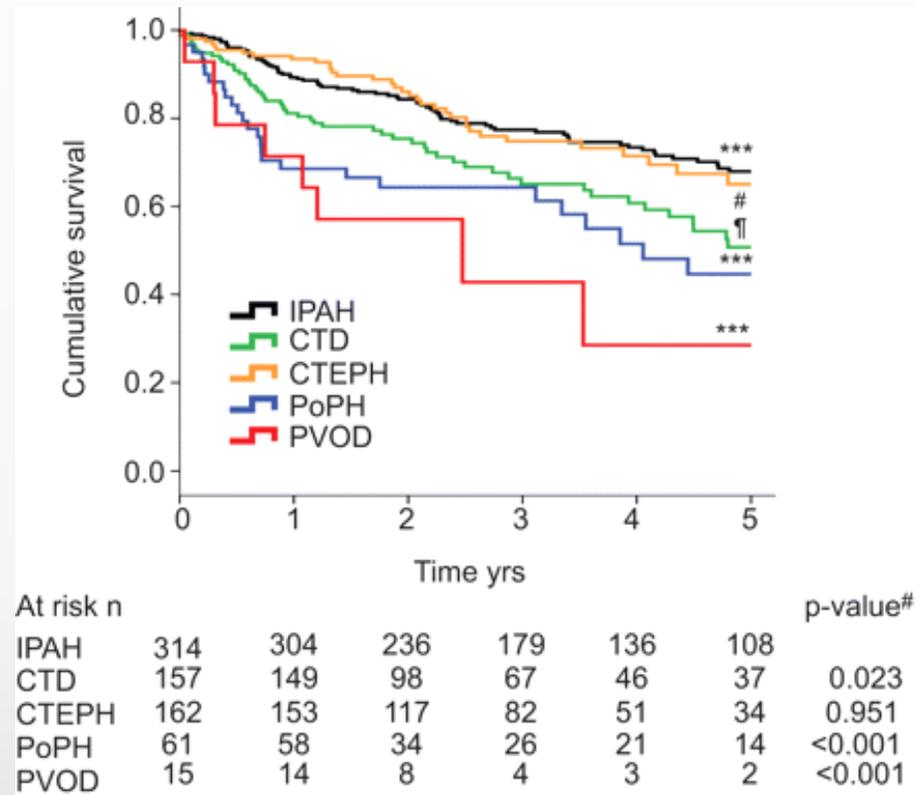
## PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ



## JUSTIFICACIÓN PROGRAMAS DE SCREENING

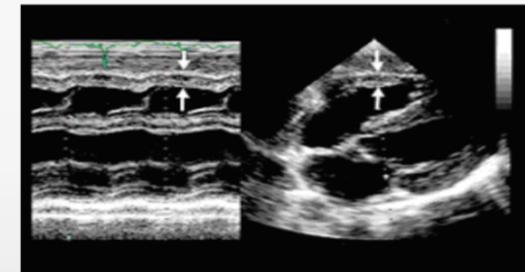
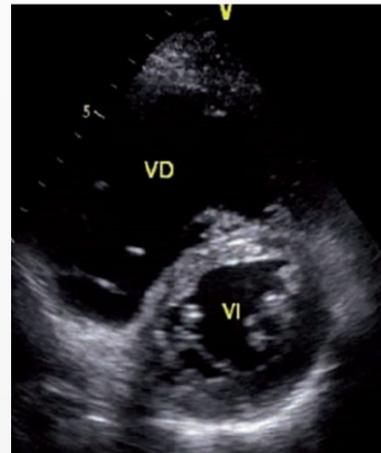


- Peor pronóstico
- Inicio temprano del tratamiento mejora la supervivencia
- El diagnóstico precoz es una consideración importante en el óptimo manejo de los pacientes con esclerodermia



## GUIA ESC /ERC 2009

- ECOCardiografía
  - $VRT > 3,4 \text{ m/s}$
  - $>2,8 < 3,4 \text{ m/s}$  + síntomas
  - $< 2,8 \text{ m/s}$  + datos indirectos
- Realizar CCD



# DETECT: EXTENDED REPORT

## EVIDENCE-BASED DETECTION OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS: THE DETECT STUDY

- Estudio trasversal
- 62 centros internacional
- 2008-2011
- Desarrollar algoritmo de detección temprana de la HPA en los pacientes con Escleroderma

○ J Gerry Coghlan,<sup>1</sup> Christopher P Denton,<sup>2</sup> Ekkehard Grünig,<sup>3</sup> Diana Bonderman,<sup>4</sup> Oliver Distler,<sup>5</sup> Dinesh Khanna,<sup>6</sup> Ulf Müller-Ladner,<sup>7</sup> Janet E Pope,<sup>8</sup> Madelon C Vonk,<sup>9</sup> Martin Doelberg,<sup>10</sup> Harbajan Chadha-Boreham,<sup>11</sup> Harald Heinzl,<sup>12</sup> Daniel M Rosenberg,<sup>11</sup> Vallerie V McLaughlin,<sup>6</sup> James R Seibold,<sup>13</sup> on behalf of the DETECT study group



### Criterios de inclusión

- Escleroderma >3 años (ACRS)
- DLCO < 60%

### Criterios de exclusión

- FVC < 40%
- Enfermedad corazón izquierdo
- Insuficiencia renal
- Gestante
- Ya diagnosticados de HPA

#### Variables demográficas

68 variables clínicas: esclerodactilia, capilaroscopia, Ac

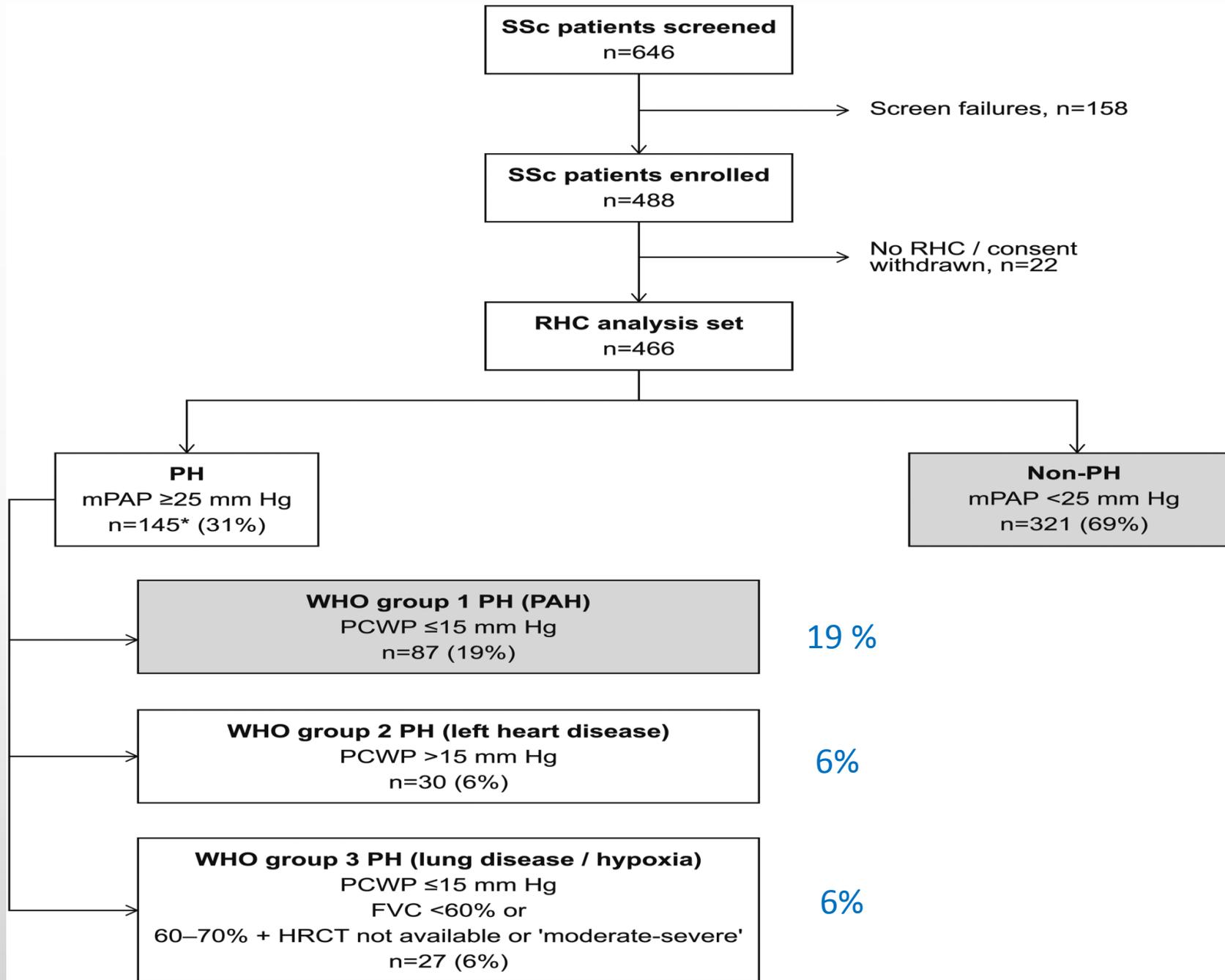
Determinaciones de laboratorio: pro BNP, urato,...

ECG

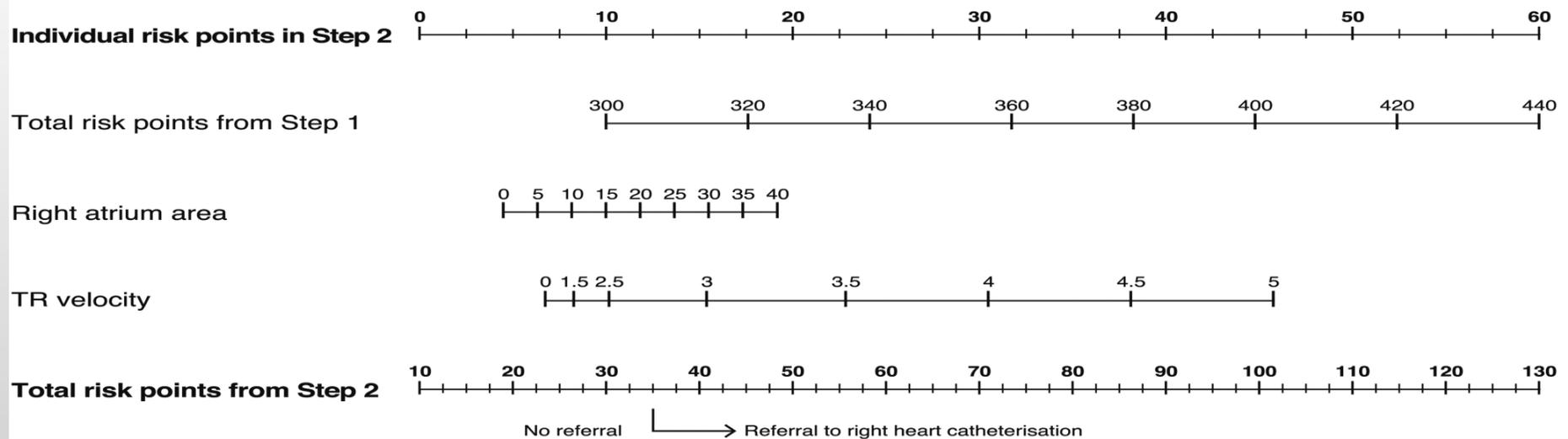
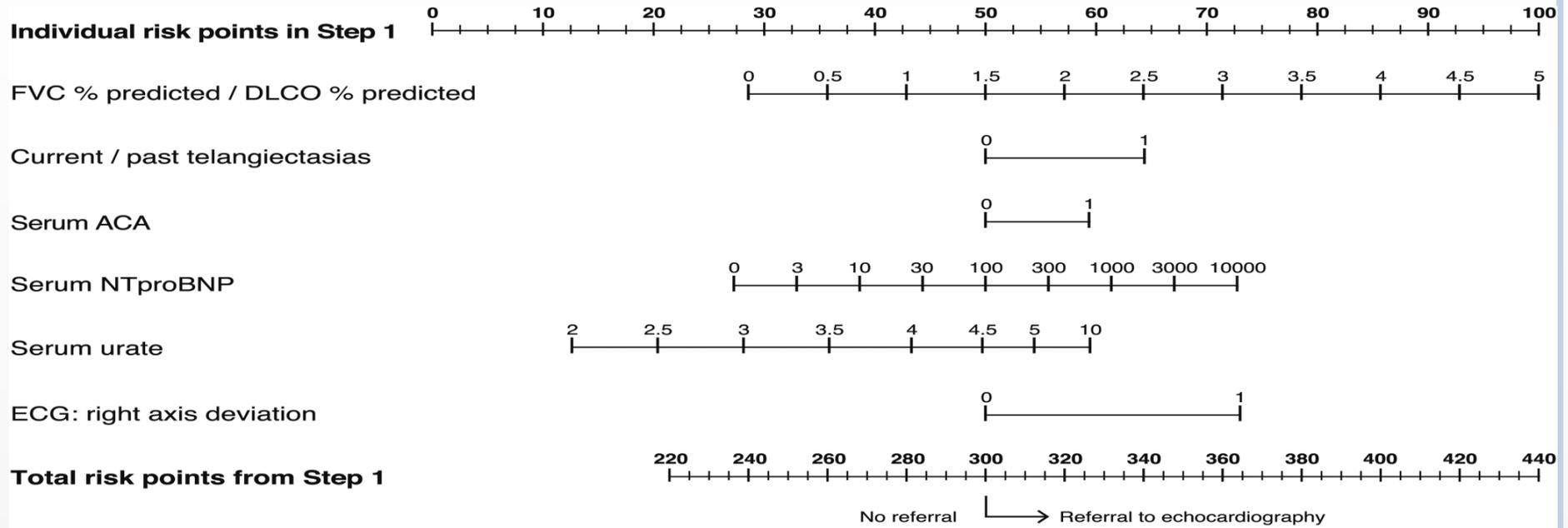
Ecocardiografía



# DETECT STUDY



# PUNTUACIÓN



## Paso 1

SB 97%

FVC/DLCO

Teleangiectasias

ACA

NT-proBNP

Urato

ECG

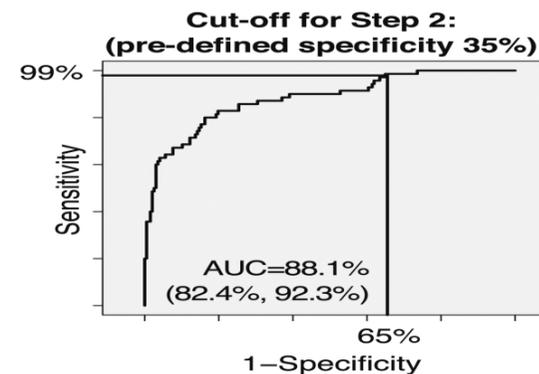
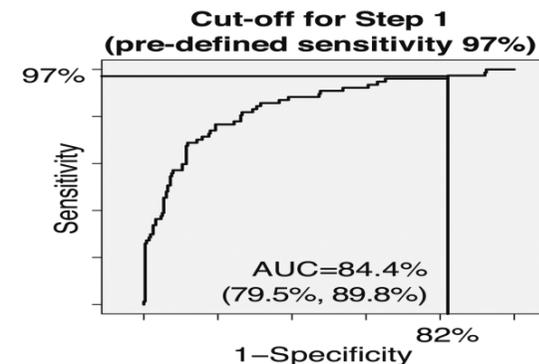
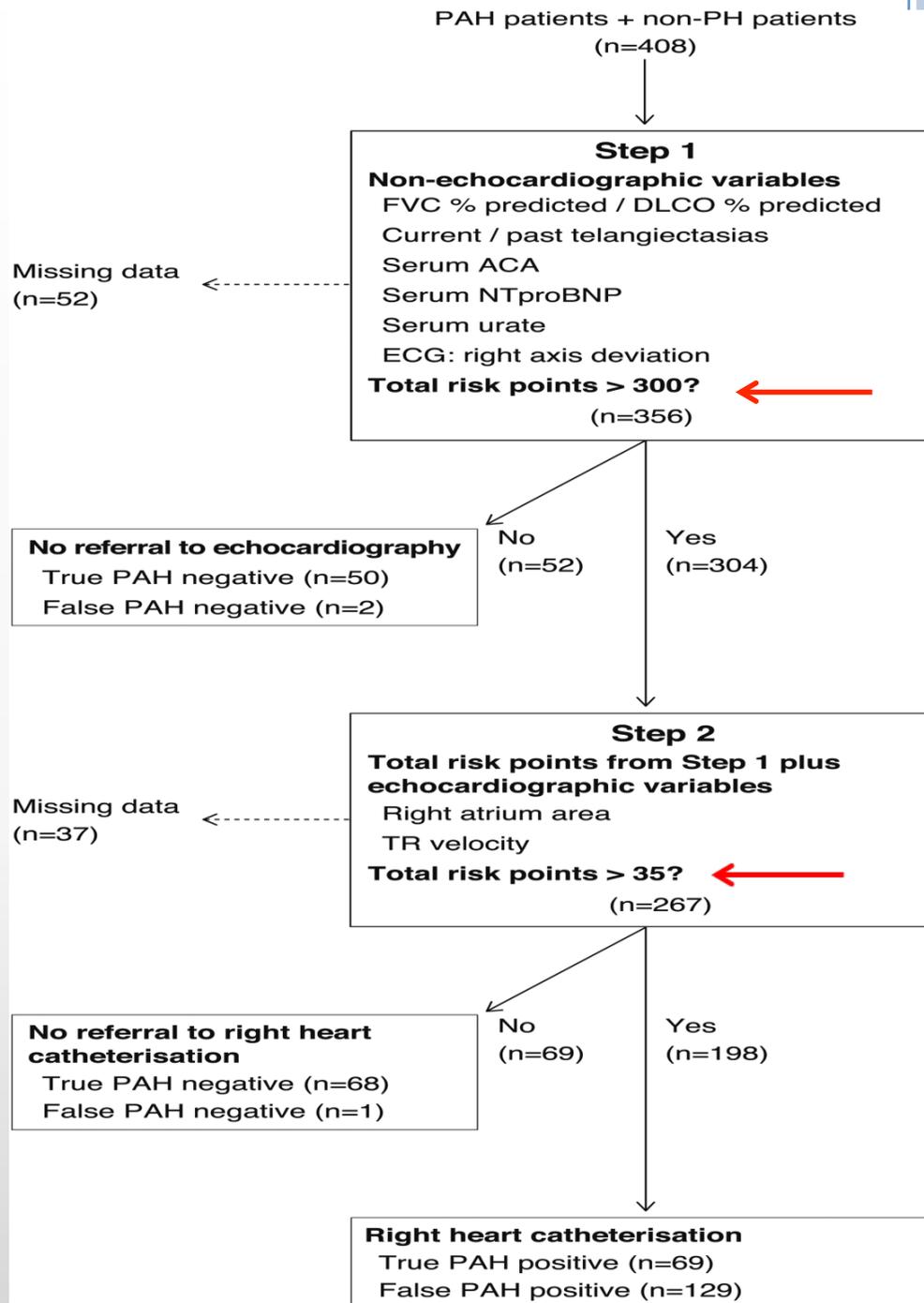
## Paso 2

E 35%

ECOcardio ( Area AD y VRT)

## Paso 3

CCD





# CONSENSO 2013: DEFINITIONS AND DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 62, No. 25, SUPPL D, 2013  
2013 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

- **Screening by echocardiography** in patients with SSc spectrum of diseases .
- Defined as patients with systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, or other CTDs with prominent scleroderma features such as **sclerodactyly, nail fold capillary abnormalities, SSc-specific autoantibodies**) . No such guidelines exist for other CTDs.
- With this algorithm (DETECT) , **the number of missed PAH cases was 4%, compared with 29% with the echocardiography-based approach recommended in the current European Respiratory Society/European Society of Cardiology guidelines.**
- Suggesting that using a **broader panel of diagnostic tools provides** more reliable information than echocardiography alone.
- The DETECT algorithm **is not yet validated in patients with DLCO >60%**. Other choices include a combination of echocardiogram, NT-proBNP, and pulmonary function testing (PFT) parameters, which is summarized in the recently published recommendations on screening and early detection of CTD-associated PAH.



# A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis

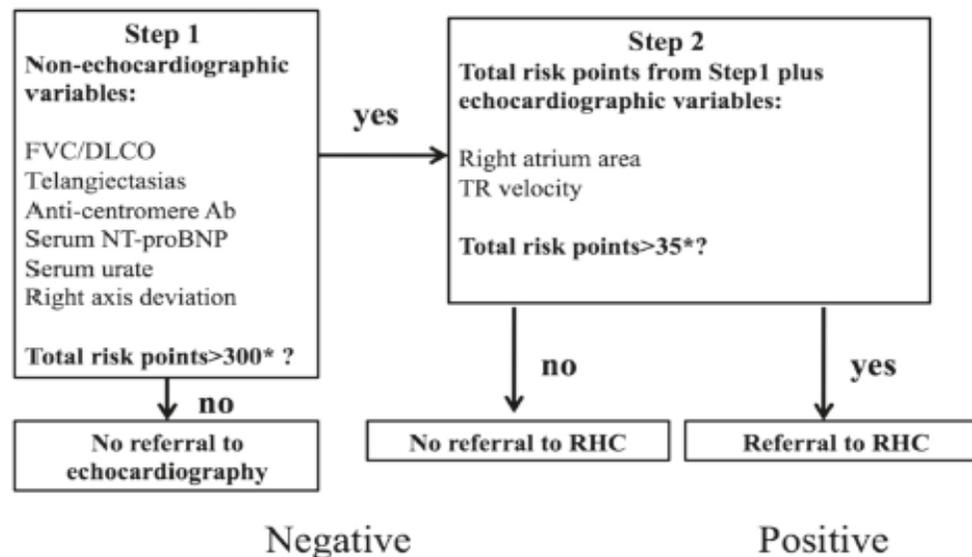
Yanjie Hao<sup>1,2</sup>, Vivek Thakkar<sup>1,3,4</sup>, Wendy Stevens<sup>1</sup>, Kathleen Morrisroe<sup>1</sup>, David Prior<sup>5</sup>, Candice Rabusa<sup>1</sup>, Peter Youssef<sup>6</sup>, Eli Gabbay<sup>7</sup>, Janet Roddy<sup>8</sup>, Jennifer Walker<sup>9</sup>, Jane Zochling<sup>10</sup>, Joanne Sahhar<sup>11</sup>, Peter Nash<sup>12</sup>, Susan Lester<sup>13</sup>, Maureen Rischmueller<sup>13,15</sup>, Susanna M Proudman<sup>14,15</sup> and Mandana Nikpour<sup>1,16\*</sup>

- TRV >3.4 m/s
- or TRV >2.8-≤3.4 m/s and symptoms (current dyspnoea, current syncope/near syncope, presence of peripheral oedema)
- or TRV ≤2.8 m/s and symptoms and additional suggestive echo variable (e.g. RA area >18 cm<sup>2</sup>)

ESC/ERS

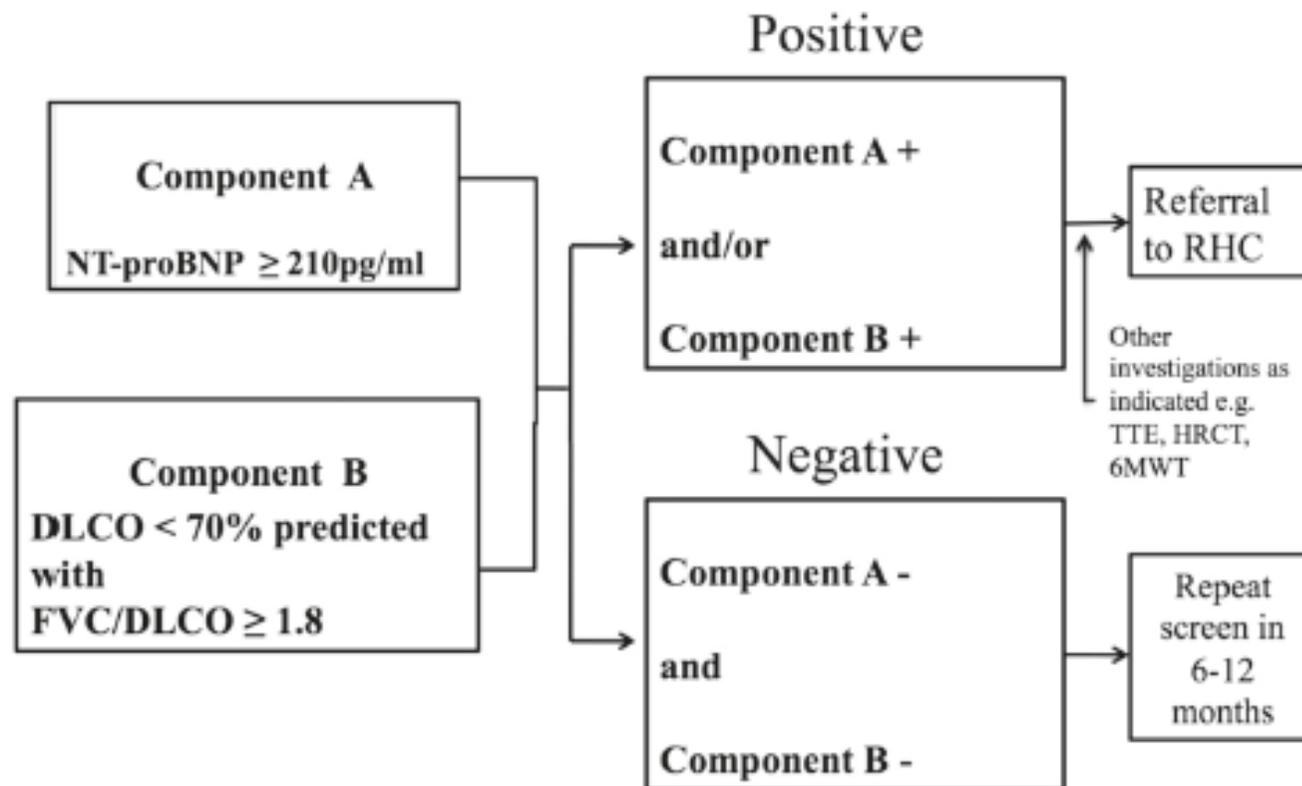
DETECT

## b) The DETECT algorithm

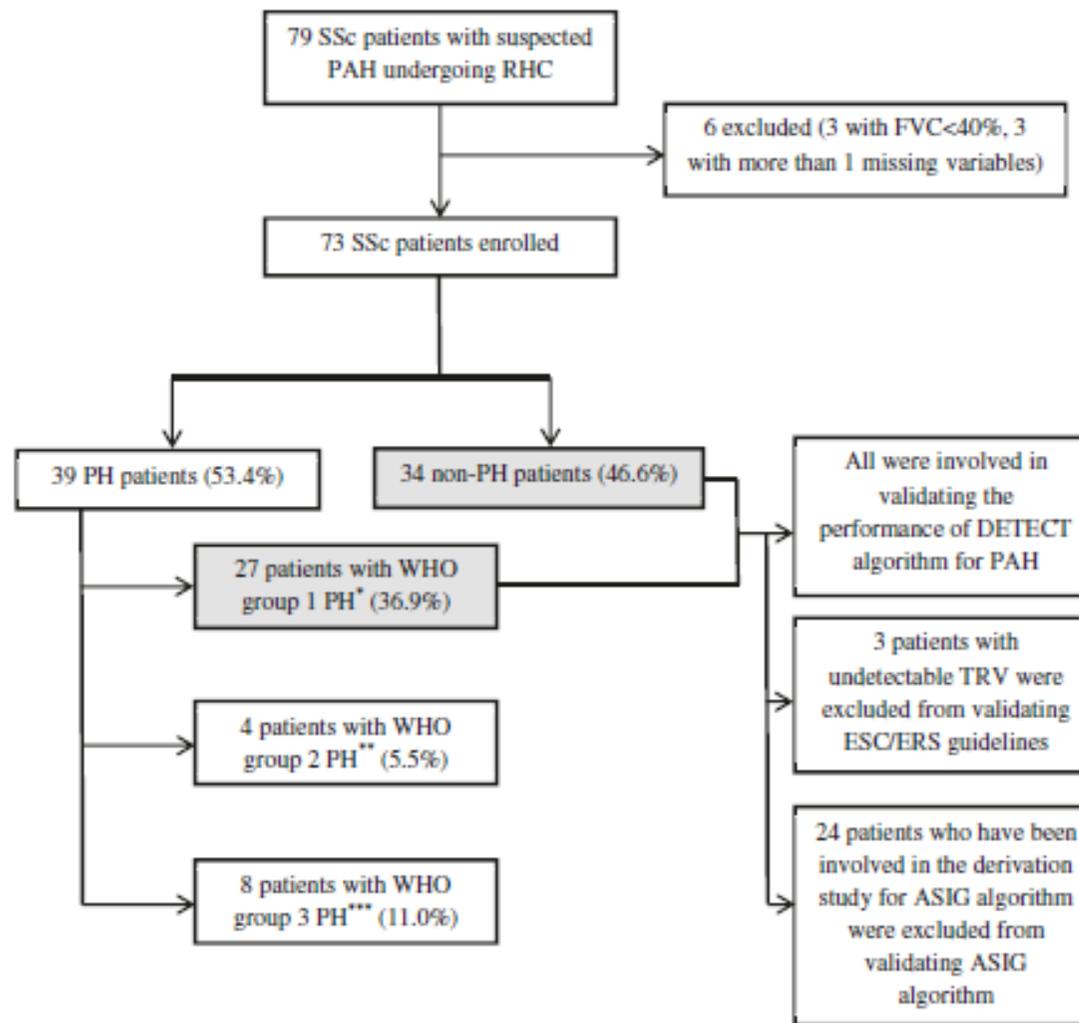


# ASIG ( PREVALENCIA HPA EN COHORTE AUSTRALIANA )

## c) The ASIG algorithm



# ALGORITMO ASIG



## CONCLUSIONES



### DETECT

- Sv 100%, E 35%, VPP 55%, VPN 100%
- El 45% de los pacientes que se someten a CCD: NO tienen HP.

### ASIG

- Sv 100%, VPN 92%, VPP 60% E 55%.
- Reduce un 12% CCD no diagnósticos
- ASIG más barato ( Nt-ProBNP y PFR)

No existían diferencias significativas en el esquema IS que recibían los pacientes con HP y no HP.

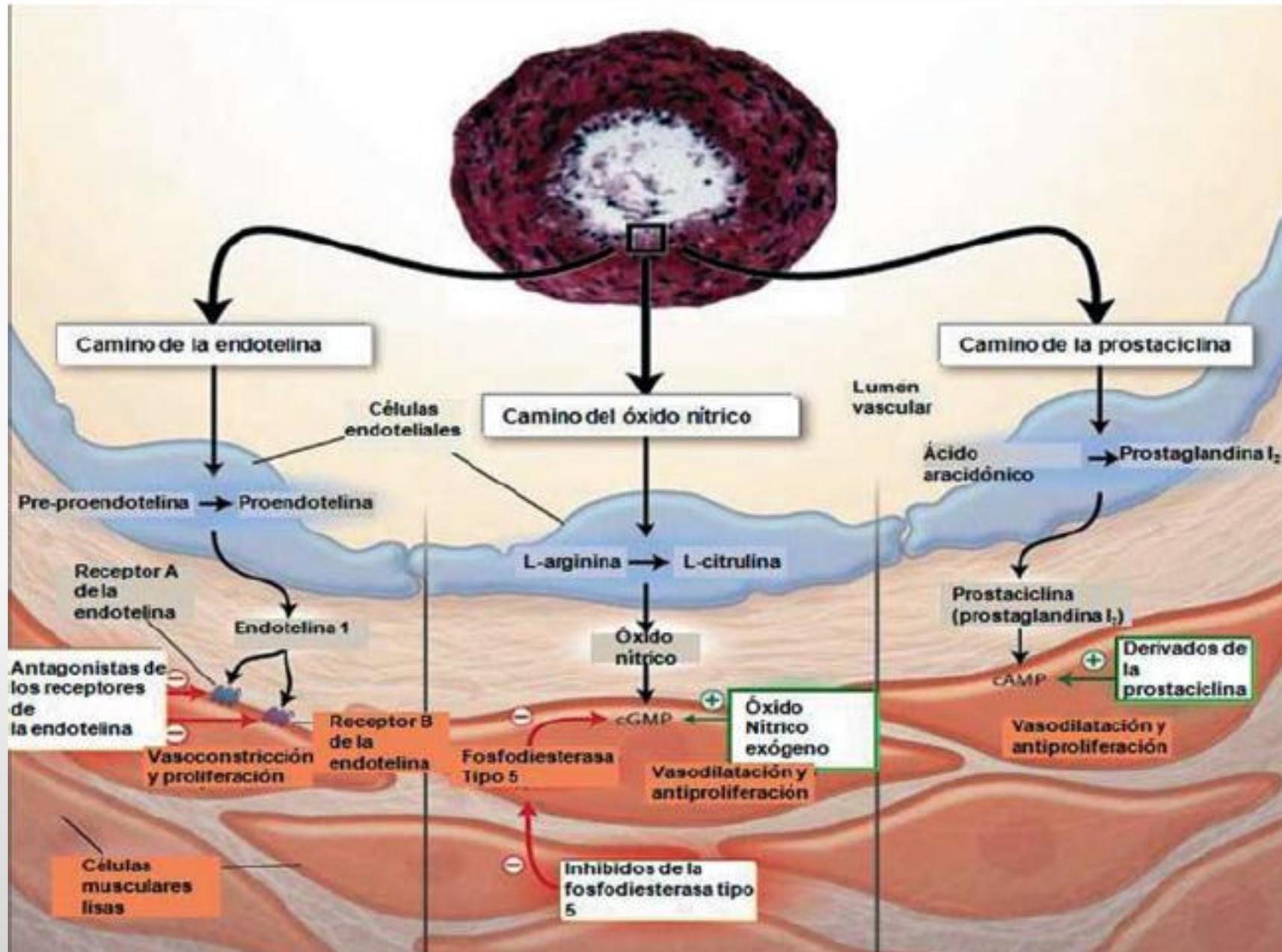
Cualquiera de los dos algoritmos tiene mejor SB y E que la recomendación de la última guía.





# TRATAMIENTO NOVEDADES

# VÍAS DE TRATAMIENTO



### MACITENTAN – SERAPHIN STUDY

*Antagonista dual del receptor de la endotelina*

- **Objetivo:** Estudiar la eficacia y seguridad a largo plazo de macitentan en HAP utilizando un diseño determinado por eventos.
- **Variable principal:** Tiempo hasta el primer evento de morbilidad y mortalidad
- Variables secundarias
  - Tiempo hasta la muerte por HAP u hospitalización por HAP hasta el final del tratamiento
  - Mortalidad por cualquier causa hasta el final del tratamiento
  - TM6M en el mes 6 vs. basal
  - CF de la OMS en el mes 6 vs. basal
  - Seguridad y tolerabilidad

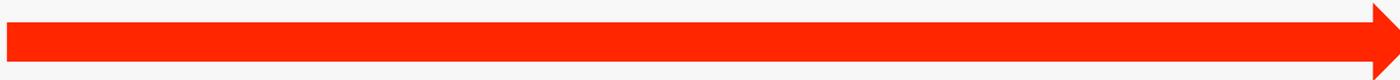


## ESTUDIO SERAPHIN ( MACITENTAN)

### DISEÑO

- Ensayo clínico multicéntrico, randomizado controlado con placebo con 742 pacientes (CCD)
- CF II a IV

Placebo (250)



Macitentan 3mg (250)



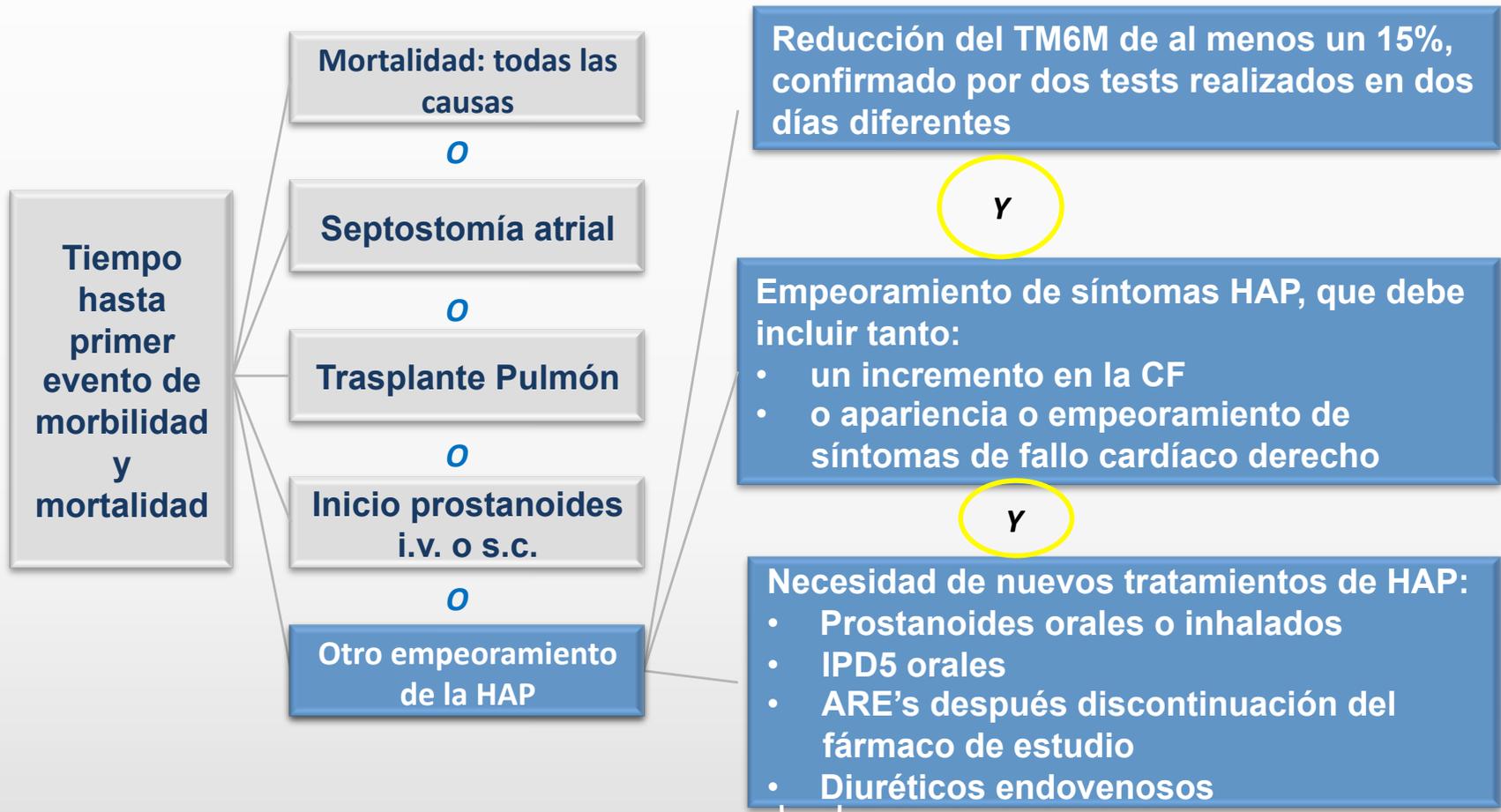
Macitentan 10 mg ( 242)



*Seguimiento 85 sem / 99 sem/ 103 sem*



# ESTUDIO SERAPHIN: VARIABLE PRINCIPAL COMPUESTA DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD



*Todos los eventos adjudicados por un comité clínico de eventos ciego*

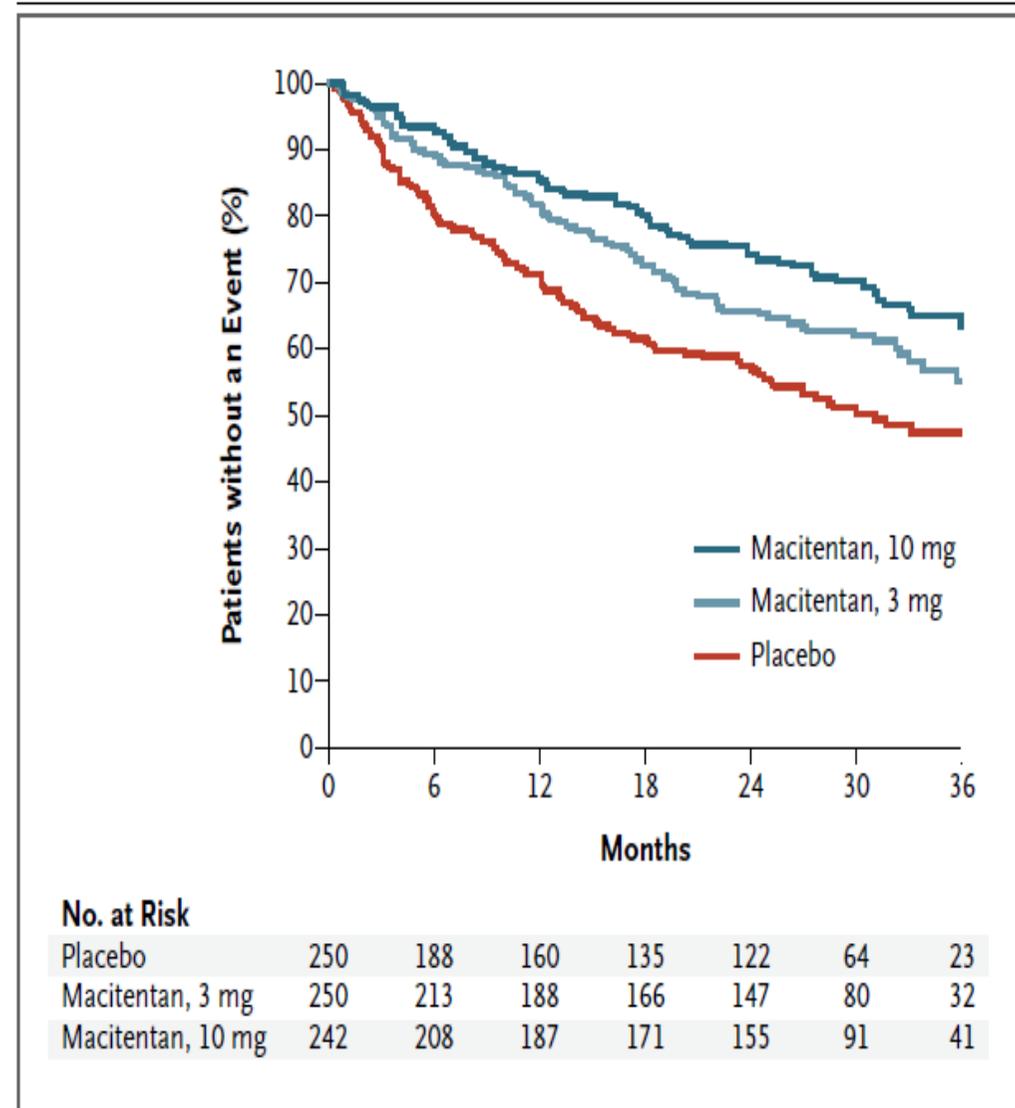
## ESTUDIO SERAPHIN: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BASALES

	Todos los pacientes <i>n</i> = 742	Placebo <i>n</i> = 250	Macitentan 3 mg <i>n</i> = 250	Macitentan 10 mg <i>n</i> = 242
Sexo femenino, %	<b>76.5</b>	73.9	75.4	80.2
Edad, años, media ± DE	<b>45.6 ± 16.13</b>	46.7 ± 17.03	44.5 ± 16.26	45.5 ± 14.99
Tiempo desde el diagnóstico, años, media ± DE	<b>2.7 ± 3.99</b>	2.6 ± 3.73	3.0 ± 4.54	2.6 ± 3.63
TM6M, m, media ± DE	<b>360 ± 100.2</b>	352 ± 110.6	364 ± 95.5	363 ± 93.2
RVP, din·seg/cm <sup>5</sup>	<b>1026 ± 696.7</b>	996 ± 784.3	1044 ± 624.2	1040 ± 672.5
<b>CF OMS, %*</b>				
I/II	<b>52.5</b>	51.8	55.6	49.6
III/IV	<b>47.5</b>	48.2	44.3	50.0
<b>Tratamiento de base para la HAP, %</b>	<b>63.7</b>	61.8	65.7	63.6
Inhibidores PDE-5	<b>61.4</b>	60.2	62.1	62.0
Prostanoides orales/ inhalados	<b>5.4</b>	2.8	7.3	6.2

# EVENTO DE MORBIMORTALIDAD

## RESULTADOS

- Disminuye el Riesgo **placebo en 45% para macitentan 10 mg**
- “Naive”: 55% de reducción para macitentan 10 mg
- Terapia concomitante: **38% de reducción** para presentar un evento de morbimortalidad.



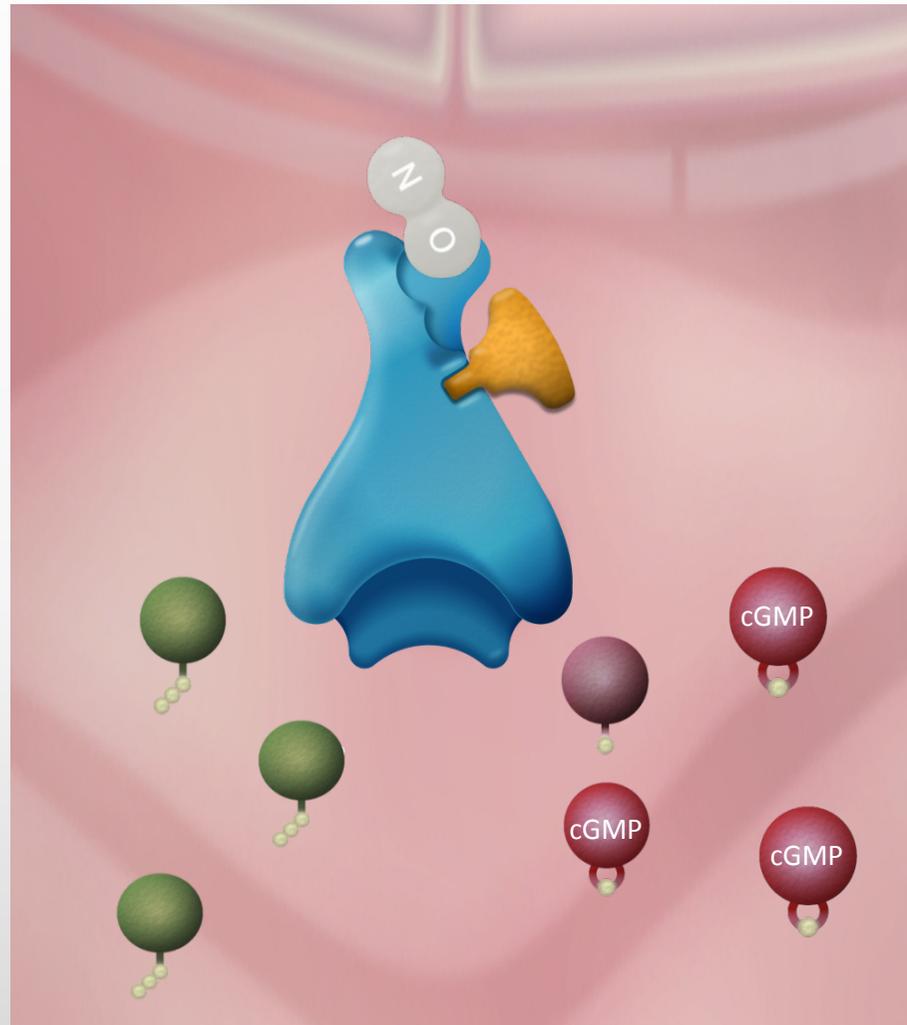
**Table 3. Most Frequent Adverse Events and Laboratory Abnormalities.\***

Variable	Placebo (N = 249)	Macitentan, 3 mg (N = 250)	Macitentan, 10 mg (N = 242)
Patients with $\geq 1$ adverse event — no. (%)	240 (96.4)	240 (96.0)	229 (94.6)
Patients with $\geq 1$ serious adverse event — no. (%)	137 (55.0)	130 (52.0)	109 (45.0)
No. of adverse events	1365	1614	1446
Adverse event — no. of patients (%) <sup>†</sup>			
Worsening of pulmonary arterial hypertension <sup>‡</sup>	87 (34.9)	75 (30.0)	53 (21.9)
Upper respiratory tract infection	33 (13.3)	50 (20.0)	37 (15.3)
Peripheral edema	45 (18.1)	40 (16.0)	44 (18.2)
Nasopharyngitis	26 (10.4)	37 (14.8)	34 (14.0)
Right ventricular failure <sup>‡</sup>	56 (22.5)	37 (14.8)	32 (13.2)
Headache	22 (8.8)	33 (13.2)	33 (13.6)
Anemia	8 (3.2)	22 (8.8)	32 (13.2)
Dizziness	27 (10.8)	24 (9.6)	26 (10.7)
Bronchitis	14 (5.6)	20 (8.0)	28 (11.6)
Dyspnea	22 (8.8)	26 (10.4)	18 (7.4)
Cough	30 (12.0)	20 (8.0)	21 (8.7)
Laboratory abnormality — no. of patients/total no. (%)			
Alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase $>3\times$ ULN	11/244 (4.5)	9/247 (3.6)	8/236 (3.4)
Alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase $>3\times$ ULN and bilirubin $>2\times$ ULN	4/237 (1.7)	5/241 (2.1)	4/230 (1.7)
Hemoglobin $\leq 8$ g/dl	1/237 (0.4)	4/241 (1.7)	 10/230 (4.3)

## VIA OXIDO NITRICO

### RIOCIGUAT : ESTIMULADOR DE LA GCs

- Riociguat estimula directamente la sGC por un sitio de unión diferente, independientemente del NO
- Aumento cGMP: vasodilatador ya antiproliferativo
- Riociguat también sensibiliza la sGC al óxido nítrico endógeno por estabilización de la unión NO-sGC



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

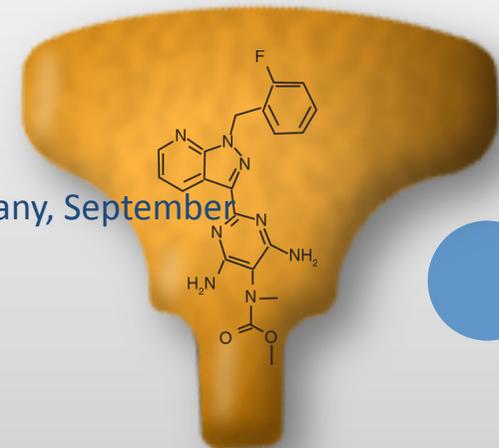
# Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Hossein-Ardeschir Ghofrani, M.D., Andrea M. D'Armini, M.D., Friedrich Grimminger, M.D., Marius M. Hoeper, M.D., Pavel Jansa, M.D., Nick H. Kim, M.D., Eckhard Mayer, M.D., Gerald Simonneau, M.D., Martin R. Wilkins, M.D., Arno Fritsch, Ph.D., Dieter Neuser, M.D., Gerrit Weimann, M.D., and Chen Wang, M.D., for the CHEST-1 Study Group\*

Ghofrani HA et al. N Engl J Med 2013; 369: 319-329.

Simonneau G, D'Armini AM, et al. Eur Respir J 2015 45:1293-1302

Simonneau, G et al. Presented at the ERS International Congress, Munich, Germany, September 6–10, 2014, Abstract P1802



# EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE RIOCIQUAT EN HPA

## PATENT-1: OBJETIVOS Y DISEÑO



### ○ **Objetivos**

- Evaluar la eficacia y tolerabilidad de Riociguat en el tratamiento de pacientes con HAP **no tratados previamente o en tratamiento estable con un ARE o PCA no intravenosa.**

### ○ **Diseño**

- Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (PATENT-1).
- 124 centros en 30 países
- Los pacientes que completaron PATENT-1 tuvieron la opción de entrar en un estudio de extensión a largo plazo (PATENT-2).

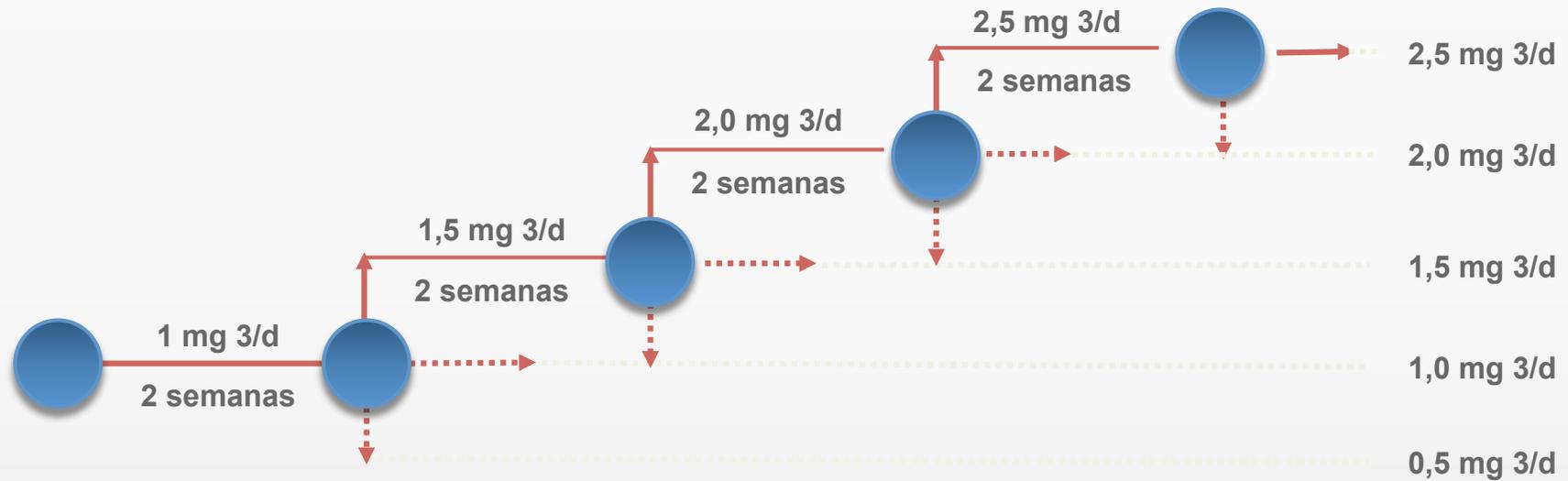
### ○ **Criterios de valoración**

- Criterio principal de valoración: **Cambio en PM6M respecto al periodo basal en la semana 12**
- Criterios secundarios de valoración:
  - RVP, NT-proBNP , CF, Tiempo hasta el empeoramiento clínico,
  - Puntuación de disnea de Borg, Evaluaciones de CV
  - Variables de seguridad



## ESTRATEGIA DE TITULACIÓN DE RIOCIQUAT

- La dosis de Riociguat se ajusta cada 2 semanas según la presión arterial sistólica periférica



Presión arterial sistólica  $\geq 95$  mmHg,  
Sin síntomas/signos de hipotensión: dosis  
aumentada



Presión arterial sistólica  $< 95$  mmHg sin  
síntomas/signos de hipotensión: dosis  
mantenida



Presión arterial sistólica  $< 95$  mmHg con  
síntomas/signos de hipotensión: dosis  
reducida

3/d: tres veces al día .

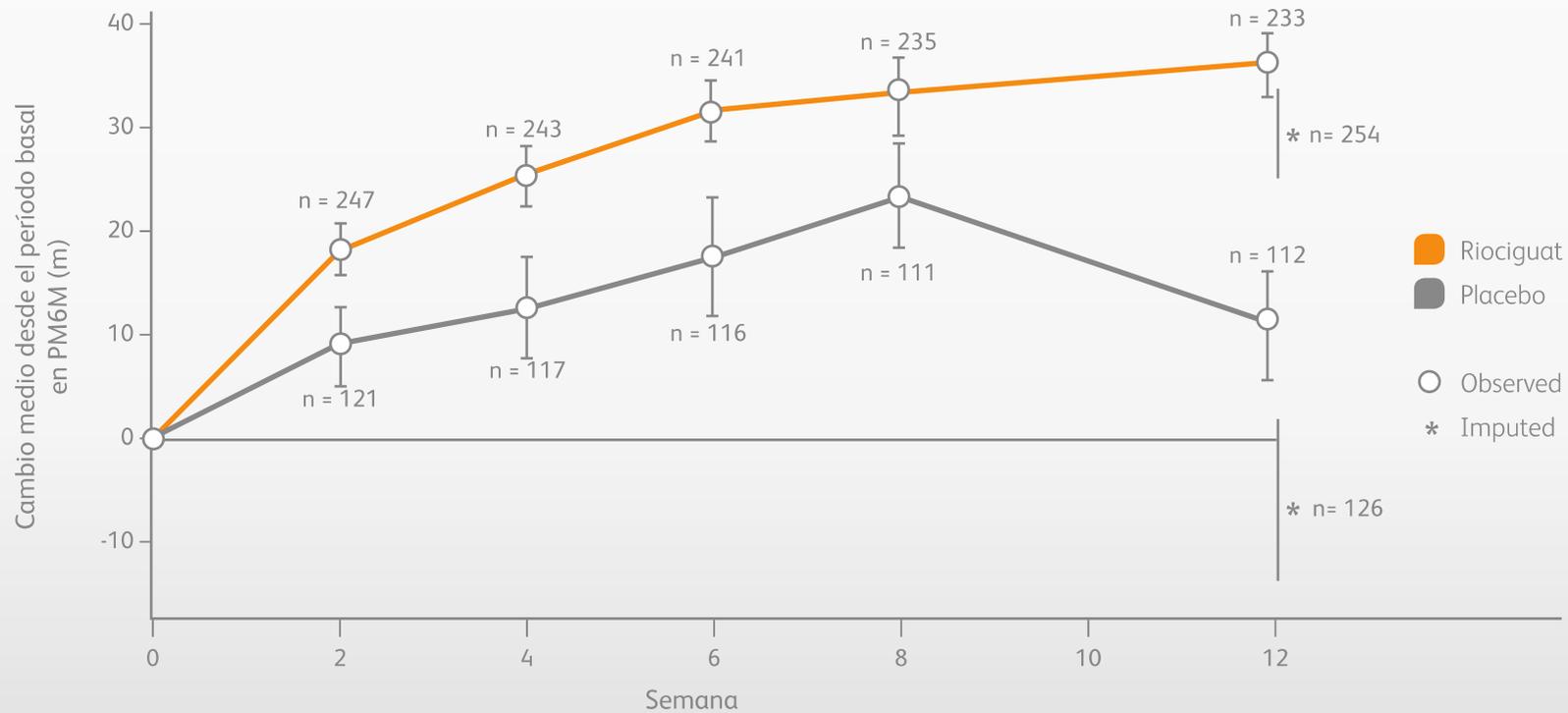
Ghofrani HA et al. N Engl J Med 2013; 369:: 330-340.

Ghofrani HA et al. N Engl J Med 2013; 369: 319-329

Adempas. Ficha técnica de producto. Available from: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140327128191/anx\\_128191\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140327128191/anx_128191_es.pdf).

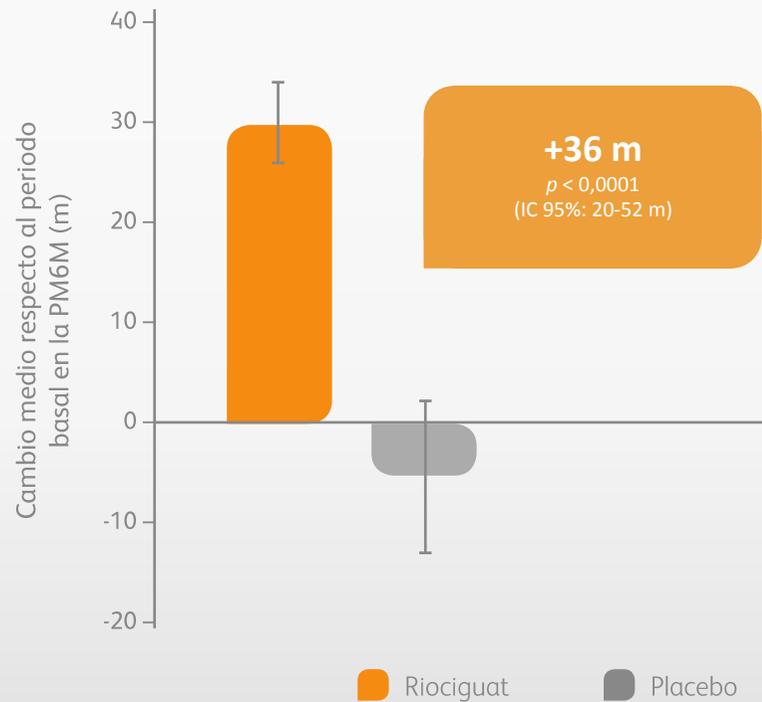
**PATENT-1: OBJETIVO PRIMARIO (PM6M) ALCANZADO**

Efecto del tratamiento corregido con placebo = 36 m (IC 95 %: 20-52 m; p < 0,0001)

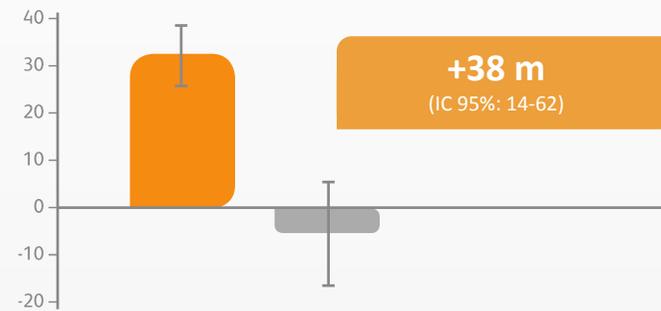


# PATENT-1: PM6M: MEJORÍA CONSISTENTE EN PACIENTES TRATADOS EN MONOTERAPIA Y EN PACIENTES TRATADOS EN COMBINACIÓN

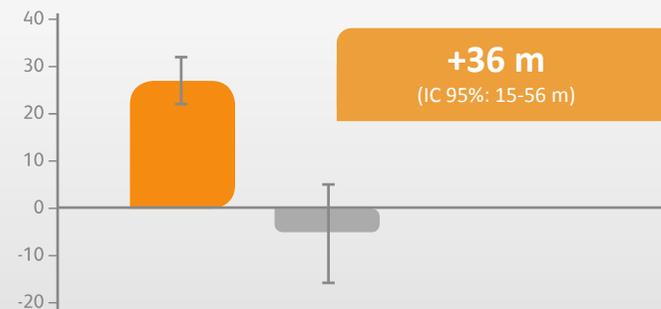
Variable principal: toda la población  
(n = 254/126)



Población no pre-tratada  
(n = 123/66)



Población pretratada (ARE o PCA asociado)  
(n = 131/60)



## PATENT-1: MEJORÍA SIGNIFICATIVA DE LA HEMODINÁMICA CARDIOPULMONAR Y BIOMARCADORES

Parámetro	Riociguat		Placebo		Diferencia en la media de MC corregida con placebo	Riociguat frente a placebo valor de <i>p</i>
	Basal	Cambio medio desde valor basal	Basal	Cambio medio desde valor basal		
RVP (dinas·s·cm <sup>-5</sup> )	791	-223 (-28%)	834	+9 (-1%)	<b>-226</b>	< 0,0001
PAPm (mmHg)	47,1	-3,9 (-8%)	48,9	+0,5 (+1%)	<b>-3,8</b>	0,0002
<b>IC (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b>2,52</b>	<b>+0,54 (+21%)</b>	<b>2,49</b>	<b>-0,02 (-1%)</b>	<b>+0,56</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
NT-proBNP (ng/l)	1.027	-198 (-19%)	1.228	+232 (+19%)	<b>-432</b>	< 0,0001

Riociguat consiguió también una mejoría significativa en otros parámetros de la hemodinámica cardiopulmonar: PAP e IC y del NT- proBNP



## PATENT-1: BUENA TOLERANCIA Y PERFIL DE SEGURIDAD EN MONOTERAPIA O EN TRATAMIENTO COMBINADO

Acontecimiento adverso (surgido durante el tratamiento)	Riociguat n = 254	Placebo n = 126
<b>Diez AA notificados con mayor frecuencia, n (%)</b>		
Cefalea	69 (27)	25 (20)
Mareos	48 (19)	10 (8)
Edema periférico	44 (17)	14 (11)
Tos	40 (16)	16 (13)
Dispepsia	40 (16)	15 (12)
Nasofaringitis	35 (14)	13 (10)
Disnea	26 (10)	14 (11)
Náuseas	16 (6)	14 (11)
Diarrea	12 (5)	13 (10)
Vómitos	26 (10)	11 (9)
<b>AA de interés especial, n(%)</b>		
Hipotensión	25 (10) ←	3 (2)
Síncope	3 (1)	5 (4)

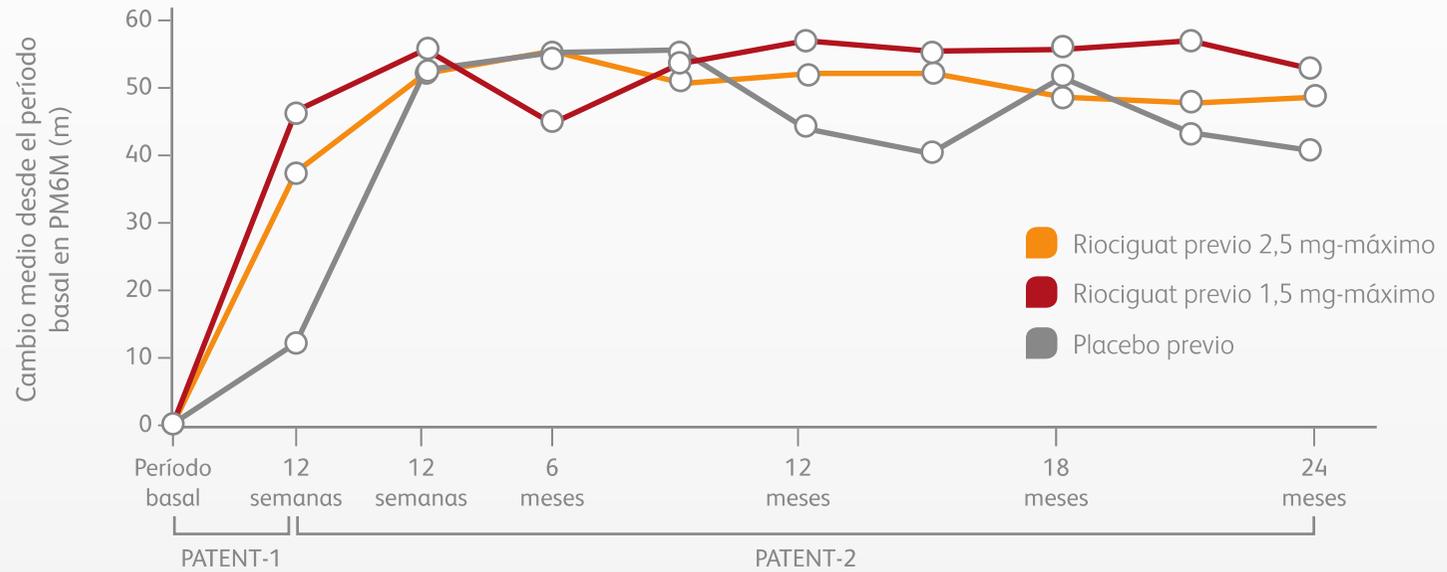
*Titulación de dosis cada 2 semanas , incrementando 0,5 mg hasta 2,5 mg/ 8h*



# RESULTADOS A 2 AÑOS (PATENT-2):

RIOCIGUAT

## CAMBIO MEDIO RESPECTO AL PERIODO BASAL EN LA PM6M



### Valores absolutos de PM6M (m)

Riociguat previo 2,5 mg-máximo	364	400	417	419	417	417	419	418	416	418
Riociguat previo 1,5 mg-máximo	359	406	414	405	410	416	412	413	416	410
Placebo previo	378	390	433	436	436	424	418	433	422	420

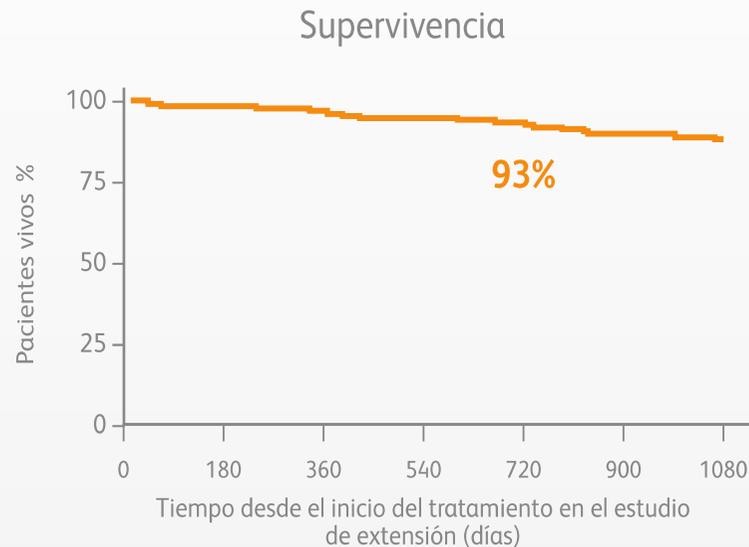
### N.º de pacientes

Riociguat previo 2,5 mg-máximo	231	228	218	211	206	203	196	190	183	173
Riociguat previo 1,5 mg-máximo	56	55	54	54	50	53	54	49	46	43
Placebo previo	109	108	103	101	98	95	94	90	88	80



# RESULTADOS A 2 AÑOS (PATENT-2): SUPERVIVENCIA Y SUPERVIVENCIA SIN EMPEORAMIENTO CLÍNICO

Rubin LJ, Galiè N, et al.. Eur Respir J 2015 45:1303-1313.  
 Rubin L et al. Presented at the ERS International Congress, Munich, Germany, September 6–10, 2014, Abstract P1803



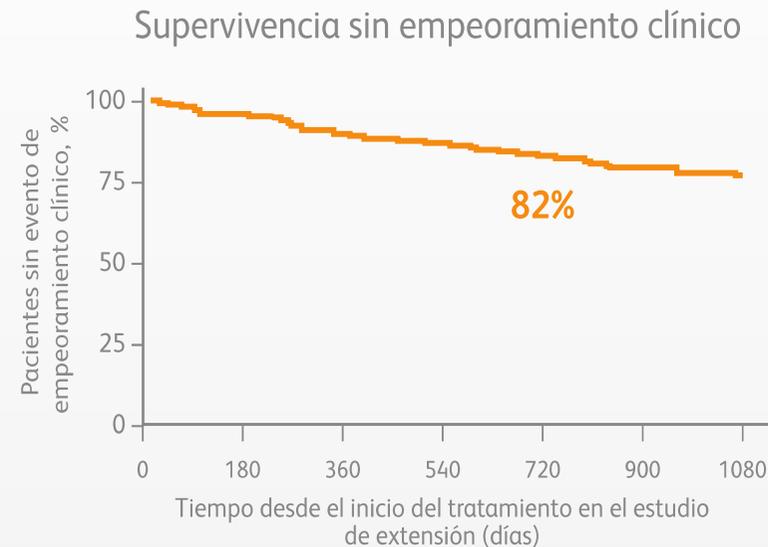
Nº de pacientes vivos en este momento:

396	377	359	343	289	221	155
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Nº de muertes:

0	4	12	19	24	33	38
---	---	----	----	----	----	----

- La tasa de supervivencia a 1 año fue del 97% (95% CI 94-98%)<sup>1</sup>
- La tasa de supervivencia a 2 años fue del 93%<sup>2</sup>



Nº de pacientes que alcanzaron el tiempo objetivo sin un evento de empeoramiento clínico

396	360	336	312	253	188	128
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Nº de pacientes con un evento de empeoramiento clínico

0	25	42	61	79	92	99
---	----	----	----	----	----	----

- La tasa de supervivencia sin empeoramiento clínico a 1 año fue del 88% (95% CI 84-91%)<sup>1</sup>
- La tasa de supervivencia sin empeoramiento clínico a 2 años fue del 79%<sup>2</sup>



## CONCLUSIONES PATENT-1 Y PATENT-2

- En el estudio PATENT-1, de 12 semanas de duración, riociguat **mejoró** significativamente la capacidad de realizar **ejercicio de pacientes sin tratamiento previo** (monoterapia) y **en pacientes pretratados con ARE o prostanoides no intravenosos** (en combinación).
- **Riociguat también mejoró los criterios secundarios de valoración**, entre los que se incluyen parámetros hemodinámicos, NT-proBNP, CF de la OMS, tiempo hasta el empeoramiento clínico y puntuación de disnea de Borg.
- Riociguat fue bien tolerado. Buen perfil de seguridad a largo plazo.
- **Riociguat puede utilizarse como tratamiento a largo plazo en pacientes con HAP en monoterapia o tratamiento combinado con prostanoides y/o AREs.**
- **Contraindicado su uso asociado a iPDE5 (PATENT-PLUS)**



## VIA DE LA PROSTACICLINA

### SELEXIPAG

- Agonista oral del receptor IP de la prostacilina
- Alta afinidad y selectividad por el receptor IP
  - Bajo potencial para la activación de otros receptores de prostanoïdes

## ESTUDIO DE FASE III DE SELEXIPAG EN HAP: GRIPHON

1. Kuwano K, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:691–9; 2. Kuwano K, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322:1181–8;  
3. Morrison K, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343:547–55; 4. Simonneau G, et al. *Eur Respir J* 2012;40:874–80.
2. *Am J Respir Crit Care Med* 191;2015



## **GRIPHON:** ENSAYO DEL AGONISTA DEL RECEPTOR DE LA PROSTACICLINA (PGI<sub>2</sub>) EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

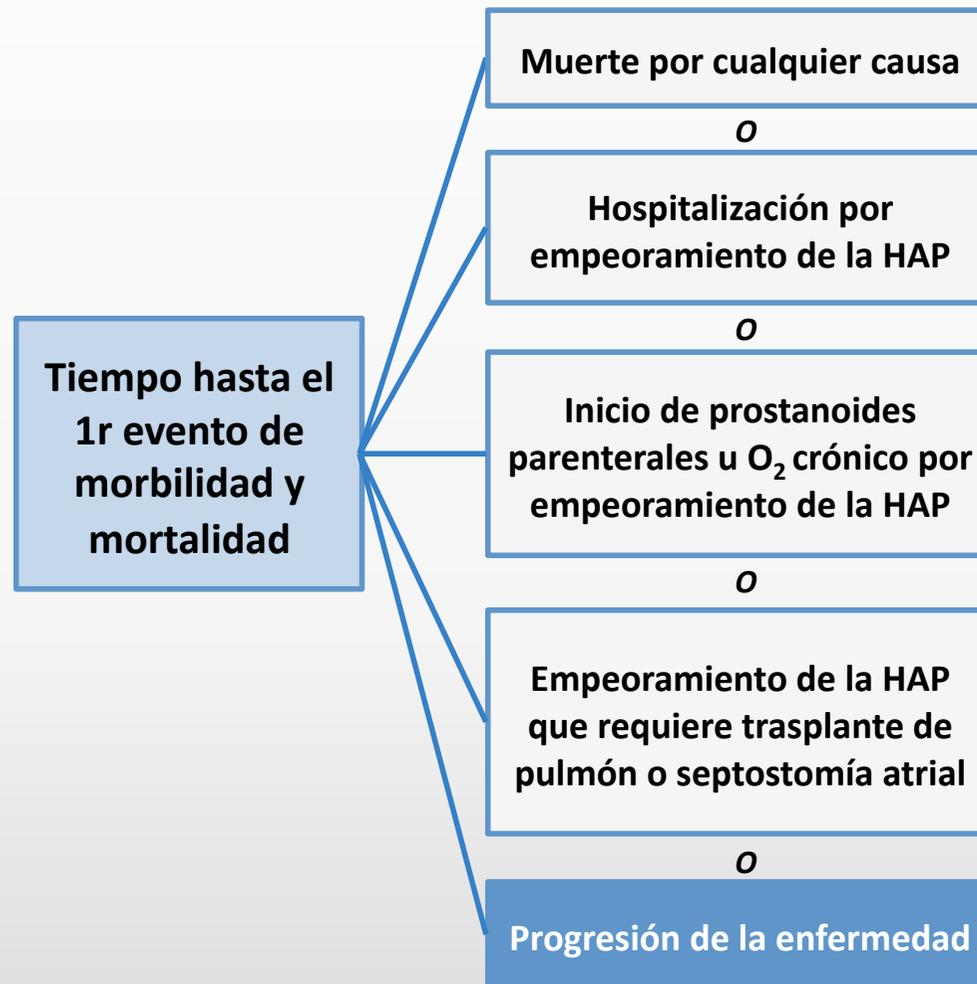
- **GRIPHON:** *Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) Receptor agonist In Pulmonary arterial HypertensiON) trial*
- GRIPHON es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos<sup>1</sup>
  - Estudio a largo plazo, a gran escala y dirigido por eventos
  - Tiene una variable principal de tiempo hasta el **primer evento de morbilidad o mortalidad** clínicamente relevante y muy robusta
- **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de selexipag en pacientes con HAP



# GRIPHON: VARIABLE PRINCIPAL

SELEXIPAG

TIEMPO HASTA EL PRIMER EVENTO DE MORBILIDAD O MORTALIDAD HASTA EOT



*Todos los eventos adjudicados por un comité clínico de eventos ciego e independiente*

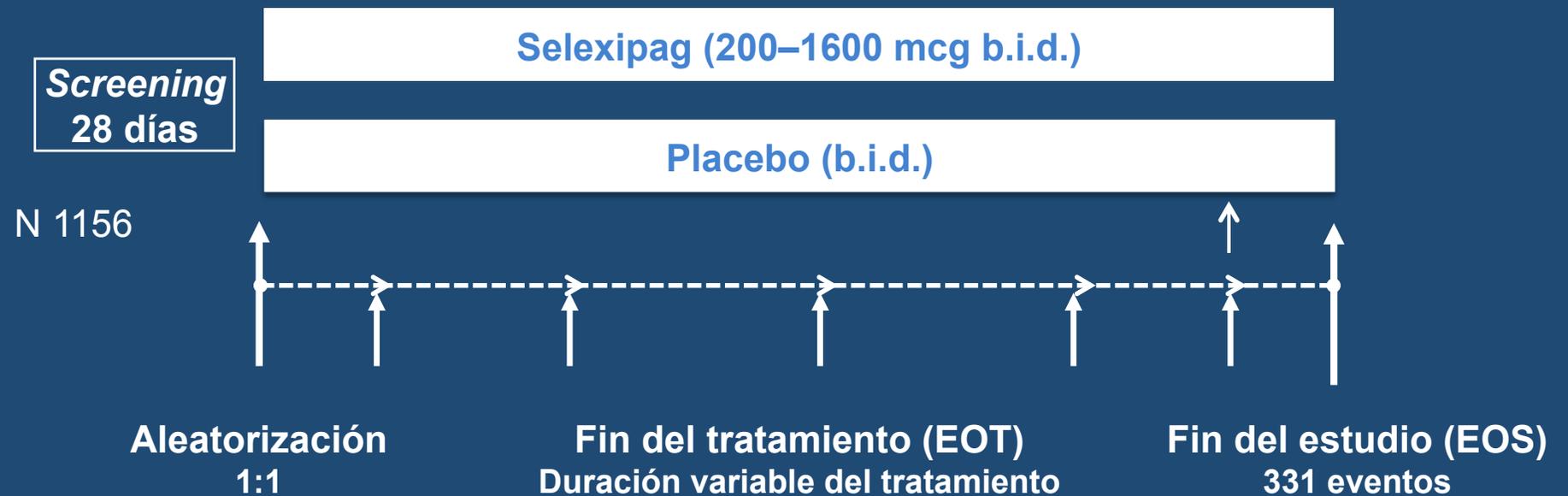
## GRIPHON: CRITERIOS DE INCLUSIÓN PRINCIPALES

- Varones y mujeres (18-75 años) 1156
- Pacientes con HAP caracterizada como:
  - HAP idiopática (61%)
  - HAP heredable
  - Asociada a
    - Enfermedades del tejido conjuntivo (29%)
    - Derivación sistémico-pulmonar congénita simple corregida\*
    - Infección VIH
- Diagnóstico hemodinámico de la HAP por CCD ( $RVP \geq 400 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ )
- TM6M entre 50 y 450 m en el *screening* dentro de las dos semanas previas a la visita basal



# GRIPHON Study : Selexipag

## DISEÑO



mcg: microgramos  
b.i.d.: dos veces al día

## GRIPHON: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BASALES

	Todos los pacientes <i>n</i> = 1156
Sexo femenino, %	80
Edad, años, media (DE)	48 (15.4)
Tiempo desde diagnóstico de HAP por CCD, años, media (DE)	2.4 (3.6)
TM6M, m, mediana (DE)	372 (80.0)
CF, %	
I/II	47
III/IV	53
Tratamiento HAP de base, %	
ARE, o IPDE-5 o ambos	80.0
Tratamiento no específico HAP	20.0



## GRIPHON: RESULTADOS CLAVE

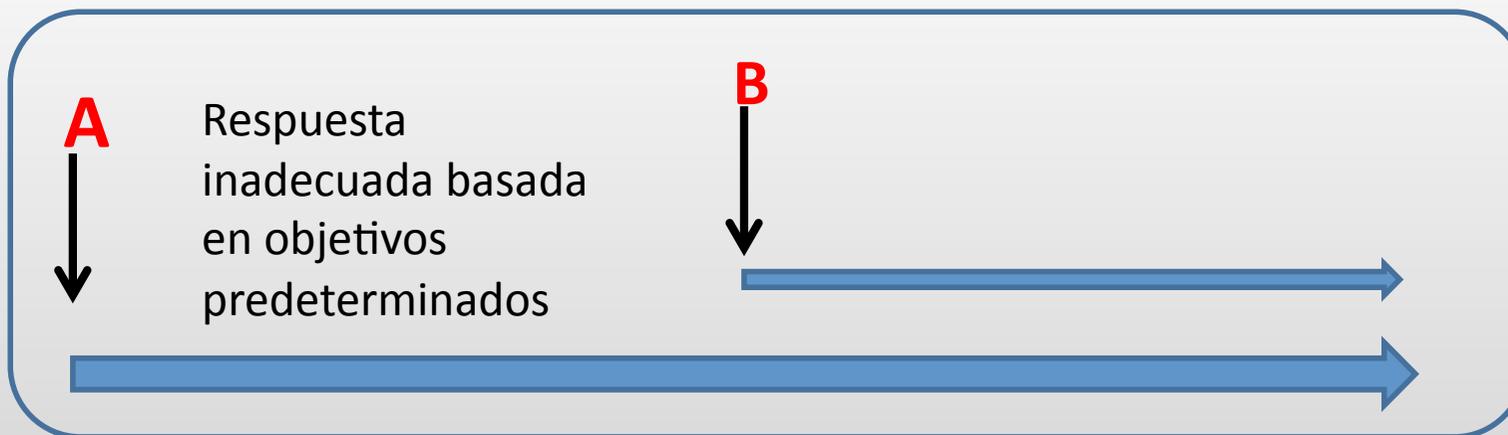
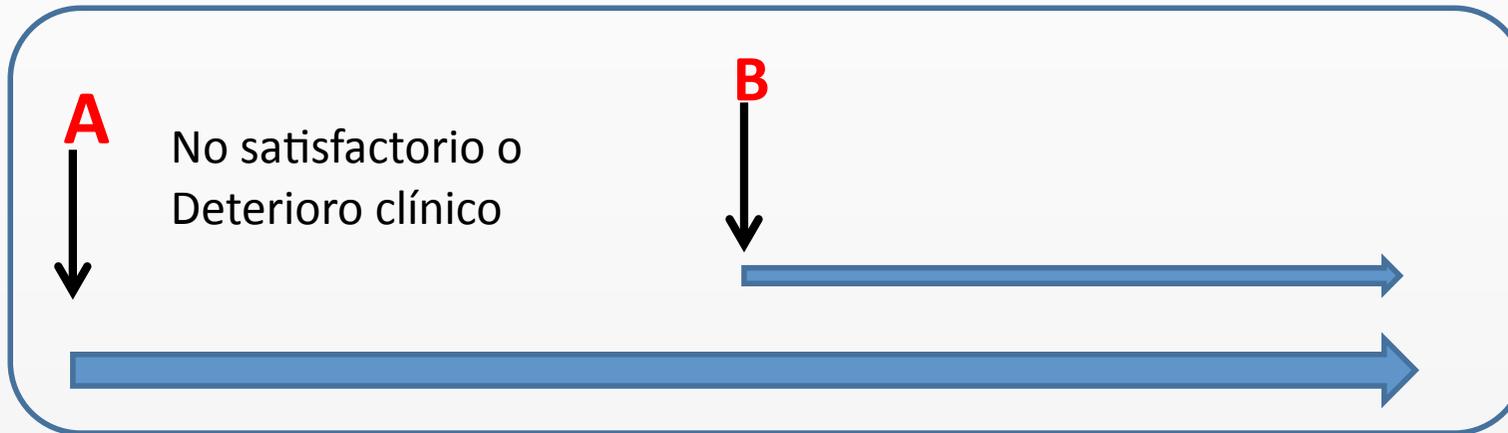
## SELEXIPAG

- Selexipag **redujo** significativamente el riesgo de sufrir un evento de morbilidad o mortalidad (variable principal compuesta) **en un 40%** en pacientes con HAP (HR: 0.60;  $p < 0.0001$ ).
- La eficacia de selexipag fue consistente en todos los subgrupos y fue independiente del tratamiento de base, incluso en pacientes que recibían tratamiento con un ARE y un IPDE-5.
- La **titulación individualizada** hasta la dosis más alta tolerada resultó en una eficacia consistente entre los grupos con dosis altas, medias y bajas.
- Selexipag se toleró bien en general, sin problemas de seguridad en la duración del tratamiento a largo plazo.



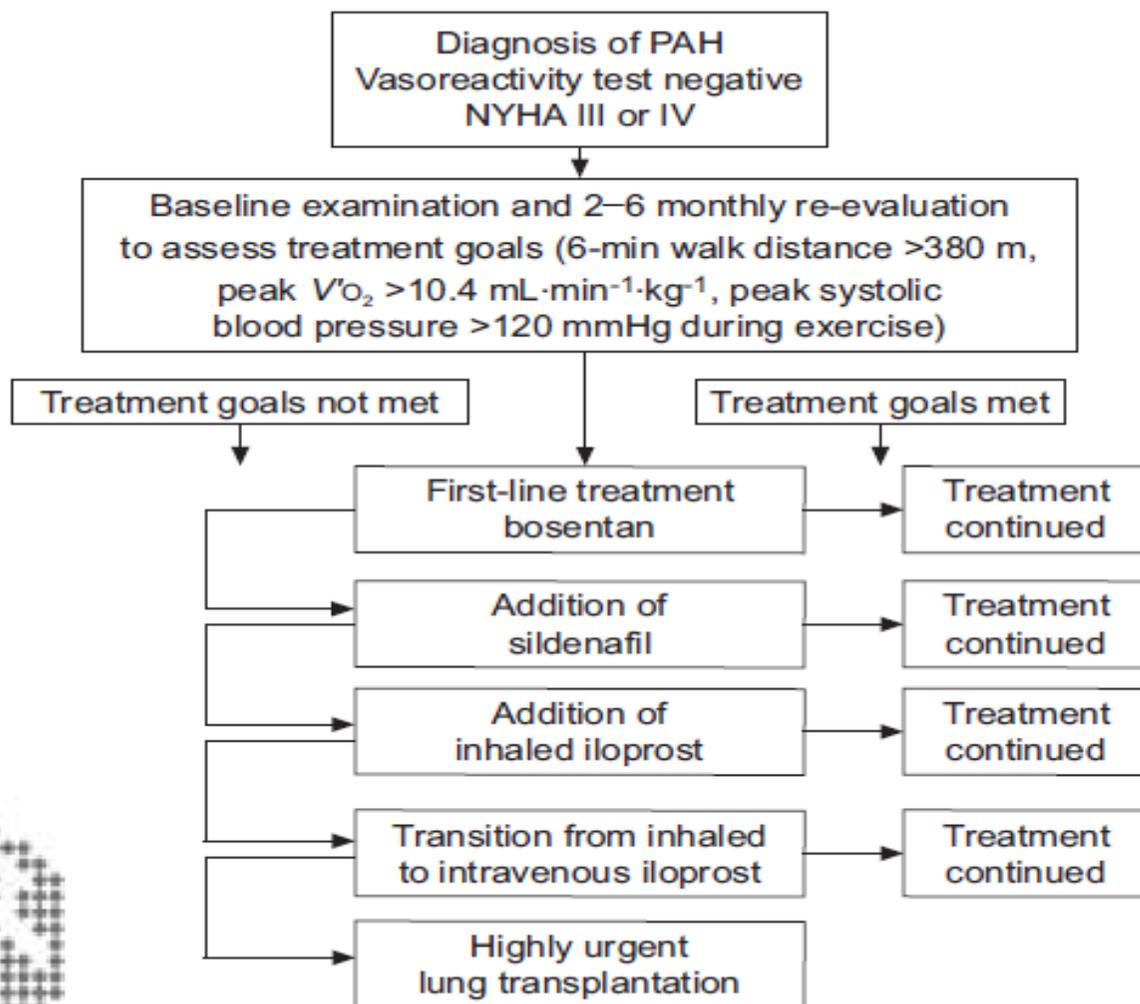


## TRATAMIENTO SECUENCIAL: GUIADO POR CRITERIO CLÍNICO VS. OBJETIVOS.





## TRATAMIENTO POR OBJETIVOS



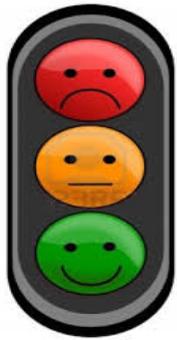


## RESPUESTA SATISFACTORIA



Better prognosis	Determinants of prognosis	Worse prognosis
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
Slow	Rate of progression of symptoms	Rapid
No	Syncope	Yes
I, II	WHO-FC	IV
Longer (>500 m) <sup>a</sup>	6MWT	Shorter (<300 m)
Peak O <sub>2</sub> consumption >15 mL/min/kg	Cardio-pulmonary exercise testing	Peak O <sub>2</sub> consumption <12 mL/min/kg
Normal or near-normal	BNP/NT-proBNP plasma levels	Very elevated and rising
No pericardial effusion TAPSE <sup>b</sup> >2.0 cm	Echocardiographic findings <sup>b</sup>	Pericardial effusion TAPSE <sup>b</sup> <1.5 cm
RAP <8 mmHg and CI ≥2.5 L/min/m <sup>2</sup>	Haemodynamics	RAP >15 mmHg or CI ≤2.0 L/min/m <sup>2</sup>





## TRATAMIENTO POR OBJETIVOS

NICE 2013

<b>INESTABLE</b>	<b>1-3 MESES</b>	<b>Revaloración y escalada terapéutica</b>
ESTABLE Y NO SATISFACTORIO		
ESTABLE Y SATISFACTORIO	<b>3-6 MESES</b>	Mantener tratamiento oral

Supervivencia 1, 3, 5 años: 93%, 83%, 80%

GUIA 2015

<b>Riesgo Elevado</b>	<b>&gt;10%</b>
Riesgo Intermedio	5-10%
Riesgo Bajo	< 5 %

Riesgo de morir en un año



# TERAPIA COMBINADA SECUENCIAL

TABLE 1 Summary of randomised controlled trials of sequential combination therapy in pulmonary arterial hypertension

Treatment tested	Study name	[Ref.]	Background therapy	Primary end-point	Duration	Patients n
Ambrisentan	ATHENA-1	[29]	Sildenafil or tadalafil	PVR	24 weeks	38
Bosentan	EARLY	[21]	None or sildenafil (16%)	PVR <sup>#</sup> , $\Delta$ 6MWD (NS)	24 weeks	185
Bosentan	COMPASS-2	[30]	Sildenafil	Morbidity/mortality	Up to 8 years	334
Iloprost	STEP	[19]	Bosentan	$\Delta$ 6MWD (NS)	12 weeks	67
Inhaled iloprost	VISION	[31]	Sildenafil	$\Delta$ 6MWD	16 weeks	67
Iloprost	COMBI	[20]	Bosentan	$\Delta$ 6MWD (NS)	12 weeks	40
Imatinib		[32]	Bosentan and/or sildenafil and/or prostanoids	$\Delta$ 6MWD (NS)	24 weeks	59
Macitentan	SERAPHIN	[28]	None, PDE-5i or inhaled iloprost	Morbidity/mortality <sup>#</sup>	144 weeks <sup>†</sup>	742
Riociguat	PATENT	[14]	None, bosentan or prostanoids	$\Delta$ 6MWD <sup>#</sup>	12 weeks	443
Selexipag		[22]	Bosentan and/or sildenafil	PVR <sup>#</sup>	17 weeks	43
Selexipag	GRIPHON	[33]	None, PDE-5i or ERAs	Morbidity/mortality	Up to 4.3 years	1156
Sildenafil		[34]	Bosentan	$\Delta$ 6MWD (NS)	12 weeks	104
Sildenafil	PACES	[17]	Epoprostenol	$\Delta$ 6MWD <sup>#</sup>	16 weeks	264
Sildenafil		[23]	Bosentan	$\Delta$ 6MWD <sup>#</sup>	12 weeks	20
Tadalafil	PHIRST	[16]	None or bosentan (54%)	$\Delta$ 6MWD <sup>#</sup>	16 weeks	405
Inhaled trepostinil	TRIUMPH	[18]	Bosentan or sildenafil	$\Delta$ 6MWD <sup>#</sup>	12 weeks	235
Trepostinil	FREEDOM-C1 oral	[25]	Bosentan and/or sildenafil	$\Delta$ 6MWD (NS)	16 weeks	354
Trepostinil	FREEDOM-C2 oral	[26]	Bosentan and/or sildenafil	$\Delta$ 6MWD (NS)	16 weeks	310

PVR: pulmonary vascular resistance;  $\Delta$ 6MWD: change in 6-min walking distance; NS: nonsignificant; PDE-5i: phosphodiesterase type-5 inhibitor; ERAs: endothelin receptor antagonists. <sup>#</sup>: statistically significant; <sup>†</sup>: event-driven study. Data from [10].

*La terapia secuencial es superior a la monoterapia y mejora a corto y largo plazo las variables pronósticas*

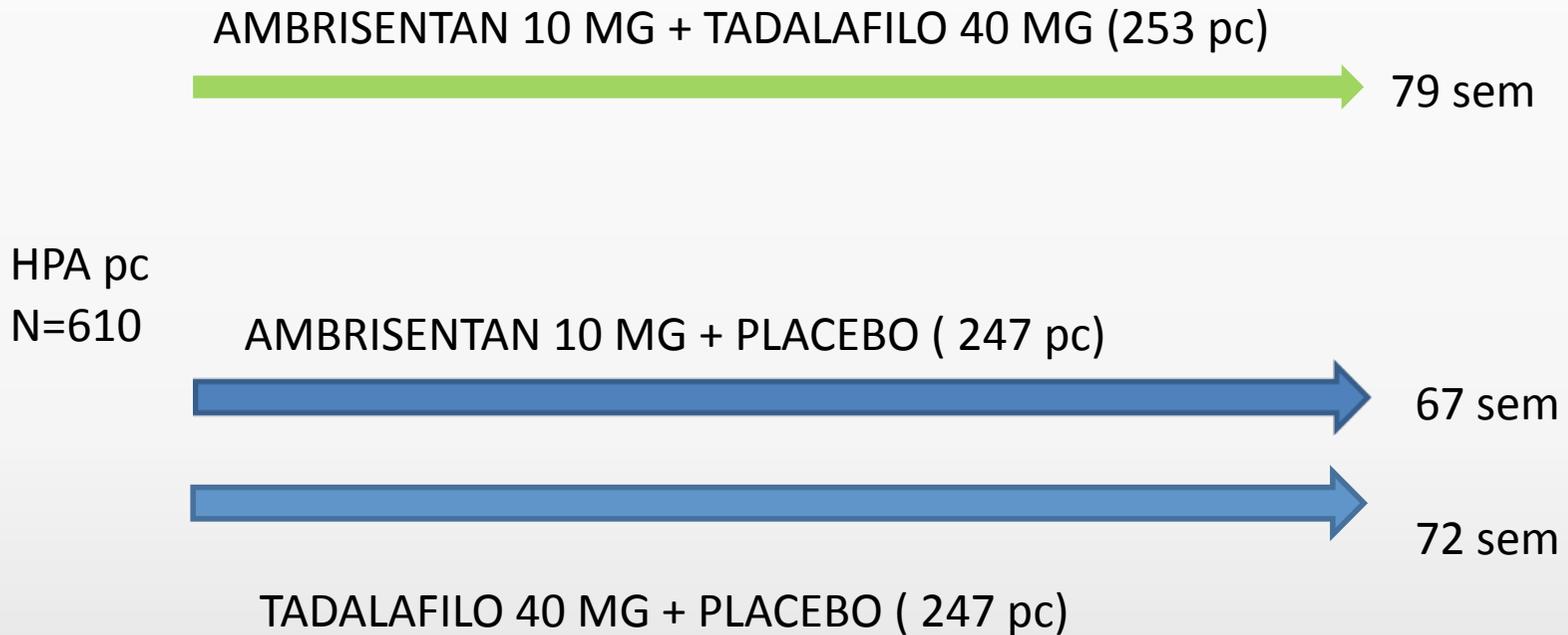
# TERAPIA SECUENCIAL Vs. COMBINACIÓN AL INICIO

INITIAL THERAPY WITH PAH APPROVED DRUGS				
<p><b>YELLOW: Morbidity and mortality as primary end-point in randomized controlled study or reduction in all-cause mortality (prospectively defined)</b></p> <p>*Level of evidence is based on the WHO-FC of the majority of the patients of the studies.</p> <p>†Approved only: by the FDA (macitentan, riociguat, treprostinil inhaled); in New Zealand (iloprost i.v); in Japan and S.Korea(beraprost).</p> <p>‡ Positive opinion for approval of the CHMP of EMA</p>				
Recommendation	Evidence*	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I	A or B	Ambrisentan Bosentan <b>Macitentan</b> †‡ Riociguat† Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan Bosentan <b>Epoprostenol i.v.</b> Iloprost inhaled <b>Macitentan</b> †‡ Riociguat† Sildenafil Tadalafil Treprostinil s.c., inhaled†	<b>Epoprostenol i.v.</b>
IIa	C		Iloprost i.v. † Treprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan Iloprost inhaled and i.v.† <b>Macitentan</b> †‡ Riociguat† Sildenafil, Tadalafil Treprostinil s.c., i.v., Inhaled†
IIb	B		Beraprost†	
	C		Initial Combination Therapy	Initial Combination Therapy



# AMBITION STUDY: UPFRONT COMBINATION WITH AMBRISENTAN AND TADALAFILIN TREATMENT NAIVE PATIENT WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

*Endpoint primario* muerte por todas las causas, hospitalización/empeoramiento de la HPA/progresión/respuesta no satisfactoria



Randomizados 2:1:1



# AMBITION- BONSAI ( BOLONIA CENTER)

Bachetti C et al ATS 2015

N= 11	Basal	Mono	P	N=19	Basal	Upfront combo	p
RAP	6 +/- 3	6+/-4	1	RAP	8+/-5	5+/-2	0,025
mPAP	53+/-13	42+/-10	0,005	mPAP	55+/-11	37+/-11	<0,001
IC	2,6+/-0,5	3,2 +/-0,7	0,002	IC	2,4+/-0,6	3,7+/-8	<0,001
RVP	10+/-3	6+/-2	<0,001	RVP	12+/-4	5+/-2	<0,001
SatO2AP	69 +/-6	73+/- 5	0,052	SatO2AP	63+/-8	73+/-7	<0,001
WT6m	380+/-76	413+/-10 1	0,19	WT6m	380+/-64	469+/-71	<0,001

➤ Resultados tras 6 meses de tratamiento



# AMBITION STUDY: ANÁLISIS INTERMEDIOS

## MEJORÍA DE LOS ENDPOINT SECUNDARIOS

End points secundarios (24 semanas)	COMBO	Pooled Mono	P valor
NT-pro BNP	-67,4	49,7	<0,00001
% pac con respuesta satisfactoria	39	29	P=0,026
WT6m	49	23,8	<0,0001
CF	0	0	P=NS
Disnea Borg	-1,0	-0,5	N/A



## AMBITION STUDY: INITIAL COMBINATION THERAPY OF AMBRISENTAN AND TADALAFIL IN CONNECTIVE TISSUE DISEASE ASSOCIATED PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (CTD-PAH): SUBGROUP ANALYSIS FROM THE AMBITION TRIAL

- En HPA-ETC reduce un 57% el riesgo de sufrir EMM comparado con la monoterapia (HR 0,4 95% CI 0,242-0,77).
- Reduce el riesgo de hospitalizaciones.
- Mejora la capacidad de ejercicio y el NT-proBNP

Table 1: Secondary Endpoints [change from baseline to week 24]	COMB (n=103)	MONO (n=84)
NTproBNP (% change [Q1, Q3])	-62.6 [-83.4, -7.5]	-42.9 [-71.0, 10.6]
% subjects achieving a satisfactory clinical response at week 24	35%	29%
6 Minute Walk Distance (meters, median change [Q1, Q3])	42.0 [1.5, 79.8]	24.3 [-27.5, 64.1]
WHO Functional Class: % improved, maintained and deteriorated	36%, 58%, 6%	30%, 60%, 10%
Borg Dyspnoea Scale (median change)	-0.5	0

## AMBITION STUDY: CONCLUSIONES



- COMBO reduce el riesgo de presentar deterioro clínico Vs MONO en un 50%. (HR 0,5 95% CI 0,348 0,724 p= 0,0002).
- COMBO reduce el riesgo de Hospitalización (NNT 9 ) en comparación con la monoterapia.
- **COMBO ( Ambrisentan 10 mg + Tadalafilo 40 mg) es superior a cada uno de ellos por separado.**
- No se aumentan los efectos secundarios en combinación.
- Mejoría de los endpoints secundarios.



## INITIAL THERAPY WITH PAH APPROVED DRUGS

**YELLOW: Morbidity and mortality as primary end-point in randomized controlled study or reduction in all-cause mortality (prospectively defined)**

\*Level of evidence is based on the WHO-FC of the majority of the patients of the studies.

†Approved only: by the FDA (macitentan, riociguat, treprostinil inhaled); in New Zealand (iloprost i.v); in Japan and S.Korea(beraprost).

‡ Positive opinion for approval of the CHMP of EMA

Recommendation	Evidence*	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I	A or B	Ambrisentan Bosentan <b>Macitentan</b> †‡ Riociguat† Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan Bosentan <b>Epoprostenol i.v.</b> Iloprost inhaled <b>Macitentan</b> †‡ Riociguat† Sildenafil Tadalafil Treprostinil s.c., inhaled†	<b>Epoprostenol i.v.</b>
IIa	C		Iloprost i.v. † Treprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan Iloprost inhaled and i.v.† <b>Macitentan</b> †‡ Riociguat† Sildenafil, Tadalafil Treprostinil s.c., i.v., Inhaled†
IIb	B		Beraprost†	
	C		Initial Combination Therapy	Initial Combination Therapy



CONSIDER ELIGIBILITY





## CONCLUSIONES

- El CCD es mandatorio para el correcto diagnóstico de la HP y su posterior caracterización.
- Se recomienda la realización de programas de detección precoz en Esclerodermia, aunque los actuales aún deben de mejorar su Especificidad para evitar la realización de CCD innecesarios.
- Aparecen nuevas posibilidades terapéuticas que vienen a mejorar las ya existentes.
- La terapia combinada (secuencial) proporciona mejores resultados que la monoterapia.
- Los resultados hasta ahora publicados sugieren comenzar con doble terapia al inicio del diagnóstico.





**XXII Reunión  
Sociedad Canaria  
de Reumatología**

**GRACIAS POR  
SU ATENCIÓN**

