

Tractament específic de la hipertensió arterial pulmonar en adults

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), de la Guidelines International Network (G-I-N), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Andrés AM, Catalán A, Pons JMV. Tractament específic de la hipertensió arterial pulmonar en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2014, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, novembre 2014
Correcció: Isabel Parada (AQuAS)
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)

Dipòsit legal: B 20698-2014



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

Tractament específic de la hipertensió arterial pulmonar

Autoria

Ana M^a de Andrés. Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. AQuAS

Arantxa Catalán. Cap de l'Àmbit d'Avaluació de Farmàcia. AQuAS

Joan MV Pons. Responsable de l'Àrea d'Avaluació. AQuAS

Revisors externs

Joan Albert Barberà. Coordinador Unitat Experta Hipertensió Pulmonar. Consultor sènior. Servei de Pneumologia. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic de Barcelona

Antonio Román. Cap clínic de Pneumologia. Coordinador mèdic del Programa de Trasplantament Pulmonar. Unitat de Patologia Vascular Pulmonar. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Professor associat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

Joan Escarrabill. Pla director de les malalties de l'aparell respiratori (PDMAR) & Observatori de les Teràpies Respiratòries a Domicili (ObsTRD). FORES. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Programa d'Atenció a la Cronicitat. Hospital Clínic de Barcelona

Declaració de conflicte d'interès. Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.

ÍNDEX

Punts clau sobre el tractament específic de la hipertensió arterial pulmonar en adults	6
1. Introducció.....	11
1.1. Àrea descriptiva de la hipertensió arterial pulmonar.....	11
1.1.1. Definició i classificació	11
1.1.2. Patogènesi.....	12
1.1.3. Presentació clínica i diagnòstic	12
1.1.4. Pronòstic	13
1.2. Abordatge terapèutic de l'HAP	14
1.2.1. Tractament farmacològic específic	17
1.2.1.1. Inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5	21
1.2.1.2. Antagonistes dels receptors de l'endotelina	22
1.2.1.3. Anàlegs de prostaciclina.....	22
1.2.1.4. Estimuladors de la guanilat-ciclasa soluble (GCs)	24
2. Revisió de l'eficàcia dels fàrmacs per al tractament específic de l'HAP	26
2.1. Criteris de valoració de l'eficàcia dels fàrmacs per a l'HAP	26
2.2. Eficàcia dels inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5.....	28
2.2.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada.....	28
2.2.2. Resultats d'eficàcia	29
2.2.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats.....	32
2.2.4. Conclusions	33
2.3. Eficàcia dels antagonistes dels receptors de l'endotelina.....	33
2.3.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada.....	33
2.3.2. Resultats d'eficàcia	36
2.3.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats.....	40
2.3.4. Conclusions	41
2.4. Eficàcia dels anàlegs sintètics de la prostaciclina	41
2.4.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada.....	41
2.4.2. Resultats d'eficàcia	44
2.4.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats.....	46
2.4.4. Conclusions	48
2.5. Eficàcia dels estimuladors de la guanilat-ciclasa soluble (GCs)	48
2.5.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada.....	48
2.5.2. Resultats d'eficàcia.....	49
2.5.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats.....	50
2.5.4. Conclusions	51
3. Revisió de la seguretat dels fàrmacs per al tractament específic de l'HAP	52
3.1. Seguretat dels inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5.....	52

3.1.1. Taxa d'abandonaments	52
3.1.2. Reaccions adverses	52
3.1.3. Conclusions	53
3.2. Seguretat dels antagonistes dels receptors de l'endotelina	53
3.2.1. Taxa d'abandonaments	53
3.2.2. Reaccions adverses	53
3.3.3. Conclusions	54
3.3. Seguretat dels anàlegs sintètics de la prostaciclina	54
3.3.1. Reaccions adverses	54
3.3.2. Conclusions	56
3.4. Seguretat dels estimuladors de la guanilat-ciclasa soluble (GCs).....	56
3.4.1. Taxa d'abandonaments	56
3.4.2. Reaccions adverses	56
3.4.3. Conclusions	56
4. Revisions sistemàtiques i metanàlisis.....	57
5. Àrea econòmica.....	60
5.1. Cost farmacològic	60
5.2. Avaluacions econòmiques	62
6. Evidència disponible per al tractament d'altres subtipus d'HAP	63
6.1. Síndrome d'Eisenmenger.....	63
6.2. Anèmia falciforme	64
7. Revisió de l'eficàcia i seguretat de l'ús en combinació de fàrmacs específics per al tractament de l'HAP	66
7.1. Assaigs clínics disponibles sobre el tractament en combinació de l'HAP	67
7.2. Resultats d'eficàcia	68
7.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats	69
7.4. Resultats de seguretat	70
7.5. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	70
7.6. Conclusions	71
Bibliografia	72

PUNTS CLAU SOBRE EL TRACTAMENT ESPECÍFIC DE LA HIPERTENSIÓ ARTERIAL PULMONAR EN ADULTS

Consideracions generals

- La hipertensió arterial pulmonar (HAP) és una malaltia rara que es caracteritza pel remodelatge progressiu de la vasculatura pulmonar. Sense tractament, provoca un increment de la resistència pulmonar vascular que finalment pot comportar una insuficiència cardíaca dreta i la mort.
- L'estratègia de tractament és determinada en primera instància per la resposta al test de vasoreactivitat i la classe funcional de l'OMS que presenti el pacient. Addicionalment, la selecció del tractament específic ha d'estar guiada per paràmetres referents a la gravetat, la simptomatologia i la capacitat d'exercici (mesurada mitjançant la distància caminada en sis minuts-6MWD). La bona resposta al primer tractament s'ha identificat com un marcador independent de supervivència.
- Actualment es disposa de set principis actius autoritzats i comercialitzats per al tractament específic de l'HAP, dels quals sis estan autoritzats a Espanya: sildenafil, tadalafil, bosentan, ambrisentan, epoprostenol i iloprost. L'FDA i la majoria dels països europeus també han aprovat el principi actiu treprostinil, un anàleg de prostaciclina que pot administrar-se en infusió contínua per via subcutània. Addicionalment, macitentan i riociguat han rebut durant el 2014 el dictamen positiu del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) per a la seva aprovació a Europa.

Evidència científica (EC) disponible sobre els tractaments específics de l'HAP

- L'Agència Europea del Medicament (EMA) ha autoritzat la majoria dels fàrmacs disponibles per al tractament específic de l'HAP sobre la base de la seva eficàcia en incrementar la capacitat d'exercici segons el test de la marxa (6MWD). Actualment, i a causa de les millores assolides en els darrers anys amb aquests tractaments, l'EMA recomana l'avaluació de variables clíniques (morbidity-mortalitat) en els assaigs de nous fàrmacs per al tractament de l'HAP.
- Els fàrmacs específics per al tractament de l'HAP han estat estudiats principalment en pacients que presentaven HAP idiopàtica o hereditària (prèviament anomenada hipertensió pulmonar primària). L'EC en pacients amb HAP associada a altres patologies és molt limitada i se centra sobretot en pacients amb malalties del teixit connectiu i, en menor grau, en pacients amb patologia cardíaca congènita. La informació disponible sobre la resta de subtipus d'HAP és pràcticament inexistent.

- Pel que fa a la classe funcional, els tractaments específics per a l'HAP orals han estat estudiats en pacients que es trobaven en una classe funcional II-III de l'NYHA/OMS. En el cas dels anàlegs de prostaciclina, la seva eficàcia i seguretat es va estudiar en pacients de major gravetat (classe funcional III-IV). No hi ha evidència sobre el tractament en fases primerenques de la malaltia (classe I).
- Tots els fàrmacs específics per a l'HAP han estat estudiats enfront de placebo o teràpia convencional i no es disposa de comparacions directes entre ells, excepte un petit estudi de baixa qualitat entre sildenafil i bosentan. Atesa l'heterogeneïtat de dissenys utilitzats i les diferències en les poblacions incloses als estudis, no és possible realitzar comparacions indirectes.
- La qualitat de l'evidència de què es disposa per als anàlegs de la prostaciclina és inferior a la d'altres fàrmacs desenvolupats posteriorment. Això és degut en part al fet que van ser dels primers fàrmacs específics a utilitzar-se en aquesta patologia però també influeixen limitacions intrínseques de mateix fàrmac (epoprostenol, principalment).
- Els estudis realitzats amb epoprostenol són de baixa qualitat, no van ser controlats amb placebo i van incloure un nombre molt reduït de pacients amb HAP primària i classe funcional III-IV.
- La majoria dels estudis realitzats (excepte l'estudi SERAPHIN de macitentan) eren de curta durada (de vuit a setze setmanes).
- Els efectes del tractament combinat s'han estudiat en un nombre molt reduït d'assaigs (quatre, un dels quals no va arribar a finalitzar-se) que a més són molt heterogenis entre ells en el disseny, esglaió de tractament, població inclosa i fàrmacs combinats. L'ús de teràpia combinada s'ha avaluat principalment en pacients amb classe funcional III-IV.

Eficàcia,seguretat i pauta dels tractaments específics de l'HAP

Inhibidors de la fosfodiesterasa

- L'eficàcia de sildenafil i tadalafil ha estat avaluada principalment en pacients amb HAP idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu i en classe funcional II-III. Les millores observades en la 6MWD enfront de placebo van ser modestes (de l'ordre de 33-45 metres) i es limiten a curt/mitjà termini. No es disposa de dades de l'eficàcia d'aquest grup en termes de mortalitat.
- En general, presenten un bon perfil de seguretat. Les reaccions més freqüents són les associades a la vasodilatació (envermelliment, cefalea), alteracions gastrointestinals (dispèpsia i diarrea) i dolors musculars (esquena, extremitats) i acostumen a ser de caire lleu o moderat.
- Els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 s'administren via oral entre un i tres cops al dia.

Antagonistes de l'endotelina

- Bosentan i ambrisentan aconseguen una millora de la 6MWD enfront de placebo d'aproximadament 40 metres en pacients amb HAP idiopàtica o secundària a alteracions del teixit connectiu i en classe funcional II-III de l'OMS. En pacients amb millor estat

funcional (classe II de l'OMS) la millora obtinguda amb bosentan és més reduïda i no sembla ser diferent a placebo.

- Ambrisentan i bosentan no han mostrat diferències respecte a la mortalitat en l'anàlisi combinada de les dades procedents dels seus respectius estudis.
- Macitentan, un antagonista dels receptors de l'endotelina de recent aprovació, és el primer tractament específic de l'HAP que ha demostrat reducció de la morbiditat-mortalitat enfront de placebo en un gran assaig, de bona qualitat i durada adequada.
- Les reaccions adverses més freqüents durant el tractament amb antagonistes del receptor de l'endotelina són l'edema perifèric, la cefalea, l'alteració de la funció hepàtica i l'anèmia. Per aquesta raó, és necessari realitzar un control estret de la funció hepàtica dels pacients tractats amb bosentan, ambrisentan o macitentan (abans de l'inici i posteriorment cada mes) i controlar l'hemograma.
- Els antagonistes del receptor de l'endotelina s'administren via oral entre un i dos cops al dia. Bosentan requereix un inici de dosi gradual, fins arribar a la dosi plena a les quatre setmanes.

Anàlegs de la prostaciclina

- L'eficàcia dels fàrmacs del grup dels anàlegs de la prostaciclina s'ha d'abordar de manera individualitzada atesa les diferències en la via d'administració i en la metodologia emprada als estudis. El tractament amb epoprostenol es va associar a una millora en la 6MWD respecte a la teràpia convencional al voltant de 50-95 metres. Iloprost i treprostinil també han demostrat una millora en aquesta variable en un perfil de pacient semblant, però de menor magnitud.
- Malgrat que alguns resultats indiquen que el tractament amb epoprostenol podria perllongar la supervivència, les dades disponibles no són concloents atès que provenen d'anàlisis exploratòries.
- El perfil de seguretat dels anàlegs de la prostaciclina és ben conegut a causa de la seva llarga experiència d'ús. Destaquen com a reaccions adverses principals el dolor mandibular i l'envermelliment. També es donen freqüentment nàusees i diarrea. En el cas d'epoprostenol, cal tenir també en compte els esdeveniments associats a l'ús del catèter venós central, que poden arribar a ser greus (infeccions, sèpsia, trombes).
- Els anàlegs de prostaciclina presenten com a particularitat la seva via d'administració (parenteral i inhalada). Amb motiu de la seva curta semivida i estabilitat, epoprostenol només pot administrar-se mitjançant una infusió venosa contínua. Treprostinil, amb una semivida major que epoprostenol (3-4 hores) permet una administració mitjançant infusió contínua subcutània. Iloprost es pot administrar com a nebulització però requereix administracions freqüents (6-9 cops al dia).

Estimuladors de la guanilat-ciclasa

- Riociguat és el primer d'un nou grup de fàrmacs per a l'HAP que actua mitjançant l'estimulació de la guanilat-ciclasa soluble. S'ha estudiat principalment en pacients amb

HAPI o HAP associada a malaltia del teixit connectiu en classe funcional II-III, on ha demostrat millores de la 6MWD d'uns 36 metres enfront de placebo. En canvi, a diferència d'altres fàrmacs autoritzats al mateix moment, no disposa de resultats en termes de morbiditat-mortalitat.

- El perfil de seguretat del riociguat és similar al dels inhibidors de la fosfodiesterasa 5 i dels antagonistes del receptor de l'endotelina. Els seus principals efectes adversos són cefalea, dispèpsia i edema perifèric.
- Riociguat s'administra tres cops al dia per via oral i requereix un augment de dosi gradual al començament del tractament.

Tractament combinat en l'HAP

- Fins que es disposi de major EC es difícil establir un posicionament sobre l'ús de teràpia combinada. La decisió d'iniciar tractament en combinació hauria de fer-se de manera individualitzada, cas a cas.
- En pacients que es troben en tractament estable, la millora de la capacitat d'exercici (mesurada com a 6MWD) obtinguda amb dos fàrmacs en combinació va mostrar millores molt limitades (al voltant de 26-29 metres) respecte al tractament en monoteràpia.
- No es disposa d'informació suficient per conèixer si els resultats d'aquests estudis podrien generalitzar-se a la resta de fàrmacs del mateix grup o si els efectes són específics per a cada principi actiu.

Selecció de grups farmacològics i prioritització de principis actius

- Amb les dades disponibles actualment no és possible proporcionar un algorisme de prioritització dels diferents grups de fàrmacs específics per al tractament de l'HAP.
- De la mateixa manera i per manca d'estudis comparatius, tampoc no és possible recomanar de manera preferent cap principi actiu dintre de cada grup farmacològic.
- Tots els fàrmacs específics per al tractament de l'HAP tenen similar evidència quant a eficàcia i es diferencien principalment en aspectes de seguretat, pauta i cost.
- Per tant, considerant l'evidència actualment disponible i les seves limitacions, la selecció del tractament de l'HAP hauria de realitzar-se de manera individualitzada atenent a criteris de seguretat, pauta i cost, considerant acuradament les característiques del pacient i sempre ha de ser realitzada per part d'un professional sanitari especialista en la patologia i amb experiència en el seu maneig.
- Alguns dels factors que cal valorar en la selecció de tractament són els següents:
 - Característiques clíniques i factors pronòstics
 - Classe funcional
 - Paràmetres hemodinàmics (índex cardíac, pressió en l'aurícula dreta)
 - Presència de comorbiditats
 - Resposta al primer tractament

- Via d'administració: en general la via oral és d'elecció, però en determinats casos en què es requereix una aproximació més agressiva pot ser necessari emprar l'administració parenteral (endovenosa o subcutània).
- Comoditat del pacient: considerar la posologia (nombre de preses/dia), via d'administració, necessitat de controls addicionals (ex.: funció hepàtica).
- Característiques del pacient i del seu estil de vida.
- Experiència del clínic amb els diferents tractaments.
- Cost. Considerant únicament els costos farmacològics directes, els prostanoides (epoprostenol) constitueixen l'opció de tractament amb un cost més elevat, mentre que els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (tadalafíl i sildenafil) serien l'opció més econòmica, sense diferències entre ells.

1. INTRODUCCIÓ

Aquest informe revisa l'eficàcia, la seguretat i el cost dels diferents medicaments amb autorització de comercialització a l'Estat espanyol per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP). També s'inclouen els medicaments que, en data de finalització de l'informe, compten amb l'opinió positiva del Committee for Medicinal Products for Human Use de l'European Medicines Agency (EMA) per a la seva autorització als països membres per al tractament de l'HAP.

1.1. Àrea descriptiva de la hipertensió arterial pulmonar

1.1.1. Definició i classificació

La **hipertensió pulmonar (HP)** és una *condició hemodinàmica i fisiopatològica* que es defineix com un augment de la pressió arterial pulmonar mitjana ≥ 25 mmHg en repòs (mesurada mitjançant cateterisme cardíac dret). L'HP es pot trobar en múltiples condicions clíniques^{1,2}.

La classificació clínica de l'HP ha estat modificada en diverses ocasions des de la primera proposta realitzada el 1973 per l'Organització Mundial de la Salut (OMS). A la Taula 1 es mostra la darrera classificació adoptada al 5è Simpòsium Mundial celebrat el 2013 a Niça (França) on es contempen cinc subgrups principals³.

Taula 1. Classificació clínica de la hipertensió pulmonar (Niça, 2013)³

1. Hipertensió arterial pulmonar (HAP)
 - 1' Malaltia veno-oclusiva pulmonar i/o hemangiomatosi capil·lar pulmonar
 - 1'' Hipertensió pulmonar persistent del nou-nat
2. Hipertensió pulmonar associada a malalties de cor esquerre
3. Hipertensió pulmonar associada a malaltia pulmonar i/o hipòxia
4. Hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica
5. Hipertensió pulmonar d'etiologia incerta i/o mecanismes multifactorials

La **hipertensió arterial pulmonar (HAP)** és una *condició clínica* caracteritzada per la presència d'HP precapil·lar en absència d'altres causes d'HP precapil·lar com ara HP causada per malaltia pulmonar, HP tromboembòlica crònica o d'altres malalties rares. L'HAP inclou diferents formes heterogènies que comparteixen un quadre clínic similar així com canvis patològics de la microcirculació pulmonar semblants (Taula 2)¹⁻³.

Taula 2. Classificació de la hipertensió arterial pulmonar (Niça, 2013)³

1. Hipertensió arterial pulmonar (HAP)
 - 1.1 HAP idiopàtica
 - 1.2 HAP hereditària
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Desconeguda
 - 1.3 HAP induïda per fàrmacs o tòxics
 - 1.4 HAP associada a
 - 1.4.1 Malalties del teixit connectiu
 - 1.4.2 Infecció per VIH
 - 1.4.3 Hipertensió portal
 - 1.4.4 Malalties cardíaques congènites
 - 1.4.5 Esquistosomiasi

BMPR: *bone morphogenic protein receptor type II*; CAV1: caveolina-1; ENG: endoglin; HAP: hipertensió arterial pulmonar; VIH: virus de la immunodeficiència humana.

L'HAP és el grup d'HP descrit de manera més extensiva a la literatura a causa del desenvolupament de tractaments específics. En l'HAP, les lesions patològiques afecten principalment les artèries pulmonars distals (<500 µm de diàmetre). Aquestes es caracteritzen per hipertròfia de la túnica mitjana, canvis proliferatius i fibròtics de la capa o túnica íntima (concèntrics i excèntrics), engruïment de capa adventícia amb infiltrats perivasculars inflamatoris, lesions complexes i plexiformes. Normalment les venes pulmonars no s'hi troben afectades.

1.1.2. Patogènesi

Els processos exactes que inicien els canvis patològics associats a l'HAP encara són desconeguts. Tot i això, es tracta d'un procés multifactorial que inclou diverses rutes bioquímiques i diferents tipus cel·lulars. L'augment en la resistència vascular pulmonar s'associa a diferents mecanismes, com vasoconstricció, proliferació i remodelatge obstructiu de la paret vascular pulmonar, inflamació i trombosi. Aquest increment en la resistència vascular pulmonar condueix a una sobrecàrrega del ventricle dret, hipertròfia i dilatació i, finalment, a insuficiència cardíaca dreta i mort^{1,2}.

1.1.3. Presentació clínica i diagnòstic

Els símptomes de l'HAP són inespecífics i inclouen dispnea, fatiga, debilitat, dolor toràcic, síncope i distensió abdominal. Habitualment els símptomes en repòs només s'observen en casos molt avançats.

S'ha de sospitar HP en qualsevol pacient que presenti dificultat respiratòria sense altres signes de malaltia cardíaca o pulmonar, o en pacients amb malaltia cardíaca o pulmonar subjacent però quan aquesta no justifiqui la intensitat de la dispnea.

A partir d'aquí comença un procés escalonat que parteix de la sospita clínica, requereix confirmació del diagnòstic, identificar l'etiologia específica i avaluar el nivell de gravetat. Finalment, el diagnòstic específic de l'HAP es realitza mitjançant un diagnòstic d'exclusió.

Per tal de confirmar el diagnòstic d'HAP es requereix la realització d'un cateterisme cardíac dret que permeti determinar la gravetat de l'afectació hemodinàmica i realitzar el test de vasoreactivitat de la circulació pulmonar. Actualment, el cateterisme cardíac dret és el *gold standard* per al diagnòstic d'HAP, atès que confirma la pressió elevada a l'artèria pulmonar alhora que identifica possibles causes valvulars, miocardiàques o congènites. Durant el cateterisme dret cal registrar: la pressió arterial pulmonar (sistòlica, diastòlica i mitjana), la pressió de l'aurícula dreta, la pressió d'enclavament pulmonar i la pressió del ventricle dret, així com mesurar el cabal cardíac i la pressió i saturació d'O₂ a l'artèria pulmonar^{1,2}.

L'avaluació de la gravetat dels pacients amb HAP s'ha de realitzar a continuació del diagnòstic i abans de prendre una decisió terapèutica, atès que té un paper fonamental en l'elecció del tractament inicial, l'avaluació de la resposta al tractament i el seu escalatge si escau.

La classe funcional dels pacients amb HAP es valora en quatre categories segons la classificació de l'OMS, que és una adaptació del sistema de la New York Heart Association (NYHA) per a l'HAP (Taula 3)^{1,2}.

Taula 3. Classificació de l'estat funcional dels pacients amb hipertensió arterial pulmonar (HAP)

Classe funcional	Descripció
I	Pacients amb HAP però que no resulta en una limitació de l'activitat física. L'activitat física habitual no produeix dispnea o fatiga excessiva, dolor toràcic o presíncope.
II	Pacients amb HAP resultant en lleugera limitació de l'activitat física. Es troben bé en repòs. L'activitat física habitual produeix dispnea o fatiga, dolor toràcic o presíncope.
III	Pacients amb HAP resultant en limitació marcada de l'activitat física. Es troben bé en repòs. Una activitat menor a l'habitual produeix dispnea o fatiga excessiva, dolor toràcic o presíncope.
IV	Pacients amb HAP amb incapacitat per dur a terme qualsevol activitat física sense símptomes. Aquests pacients manifesten signes d'insuficiència cardíaca dreta. Pot haver-hi dispnea i/o fatiga fins i tot en repòs. El malestar augmenta per qualsevol activitat física.

1.1.4. Pronòstic

S'estima que en pacients amb HAP idiopàtica o heretable sense tractament la mitjana de supervivència és de 6 mesos per a pacients amb classe funcional IV, 2,5 anys per a la classe funcional III i 6 anys per a la classe funcional I-II. Edats extremes (<14 anys o >65 anys), una disminució de la capacitat d'exercici, síncope, hemoptisi i signes d'insuficiència cardíaca, també s'associen a mal pronòstic¹.

Les decisions relatives al tractament s'han de basar en paràmetres que reflecteixin la simptomatologia i la capacitat d'exercici i que alhora siguin rellevants com a predictors del resultat. A la Taula 4 es recullen els principals paràmetres de reconeguda importància pronòstica i que s'empren de manera habitual com a eines de seguiment.

Taula 4. Paràmetres rellevants per a l'avaluació de la gravetat, estabilitat i pronòstic a l'HAP¹

Millor pronòstic	Determinants de pronòstic	Pitjor pronòstic
No	Evidència clínica d'insuficiència del ventricle dret	Sí
Lent	Ritme de progressió dels símptomes	Ràpid
No	Síncope	Sí
I, II	Classe funcional de l'OMS	IV
Llarga (>500 m) ^a	6MWD	Curta (<300 m)
Pic de consum d'O ₂ >15 mL/min/kg	Test d'exercici cardiopulmonar	Pic de consum d'O ₂ <12 mL/min/kg
Normal o gairebé normals	Nivells plasmàtics de BNP/NT-proBNP	Molt elevats i incrementant-se
Sense vessament pericàrdic TAPSE >2,0 cm ^b	Ecocardiograma	Vessament pericàrdic TAPSE <1,5 cm
PAD <8 mmHg i IC ≥2,5 L/min/m ²	Hemodinàmica	PAD >15 mmHg o IC ≤2 L/min/m ²

6MWD: distància caminada en sis minuts; BNP: *brain natriuretic peptide*; IC: índex cardíac; OMS: Organització Mundial de la Salut; PAD: pressió aurícula dreta; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*

a En funció de l'edat.

b La TAPSE i el vessament pericàrdic s'han seleccionat perquè poden ser mesurades en la majoria de pacients.

Addicionalment, es disposa de dades d'alguns estudis retrospectius que senyalen la importància de la resposta al primer tractament com un factor pronòstic determinant. D'aquesta manera, Lopez-Meseguer et al.⁴ van determinar que els pacients que no aconseguen una millora en la 6MWD (distància caminada en sis minuts) després d'iniciar tractament específic presentaven un risc més elevat de mortalitat que els que havien aconseguit millores en la seva capacitat d'exercici respecte al basal (fins a cinc cops més). Tot i això, encara no s'ha pogut determinar quina seria la mínima millora de la 6MWD a partir de la qual s'obtidria un impacte en la supervivència.

En la mateixa línia, el grup de Nickel et al.⁵ destaca la importància d'avaluar els paràmetres recollits a la Taula 4, no només en el moment inicial sinó també després de l'inici del tractament, atès que la resposta observada es correlaciona amb la supervivència.

1.2. Abordatge terapèutic de l'HAP

Els objectius principals del tractament dels pacients amb HAP són la millora dels símptomes i l'estabilització de la progressió de la malaltia per tal d'evitar el requeriment de progressar a una segona línia de tractament, l'hospitalització, el transplantament de pulmó i augmentar la supervivència.

El tractament ha d'adreçar-se a mantenir el pacient en un estat clínic estable i satisfactori, caracteritzat pels següents paràmetres (criteris de bon pronòstic, vegeu la Taula 4):

- Absència de símptomes de fallida del ventricle dret.
- Classe funcional de l'OMS estable I o II, sense síncope.
- 6MWD >500 m (variable en funció de les característiques del pacient).
- Consum màxim d'oxigen (VO₂ màx) >15 mL/min/kg.
- Nivells plasmàtics de BNP (*brain natriuretic peptide*) o NT-pro-BNP (*N-terminal BNP*) dins de la normalitat.
- Absència de vessament pericàrdic.

- Desplaçament sistòlic del pla de l'anell tricúspide-TAPSE (sigles de l'anglès *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) >2,0 cm.
- Pressió de l'aurícula dreta <8 mmHg.
- Índex cardíac $\geq 2,5$ L/min.

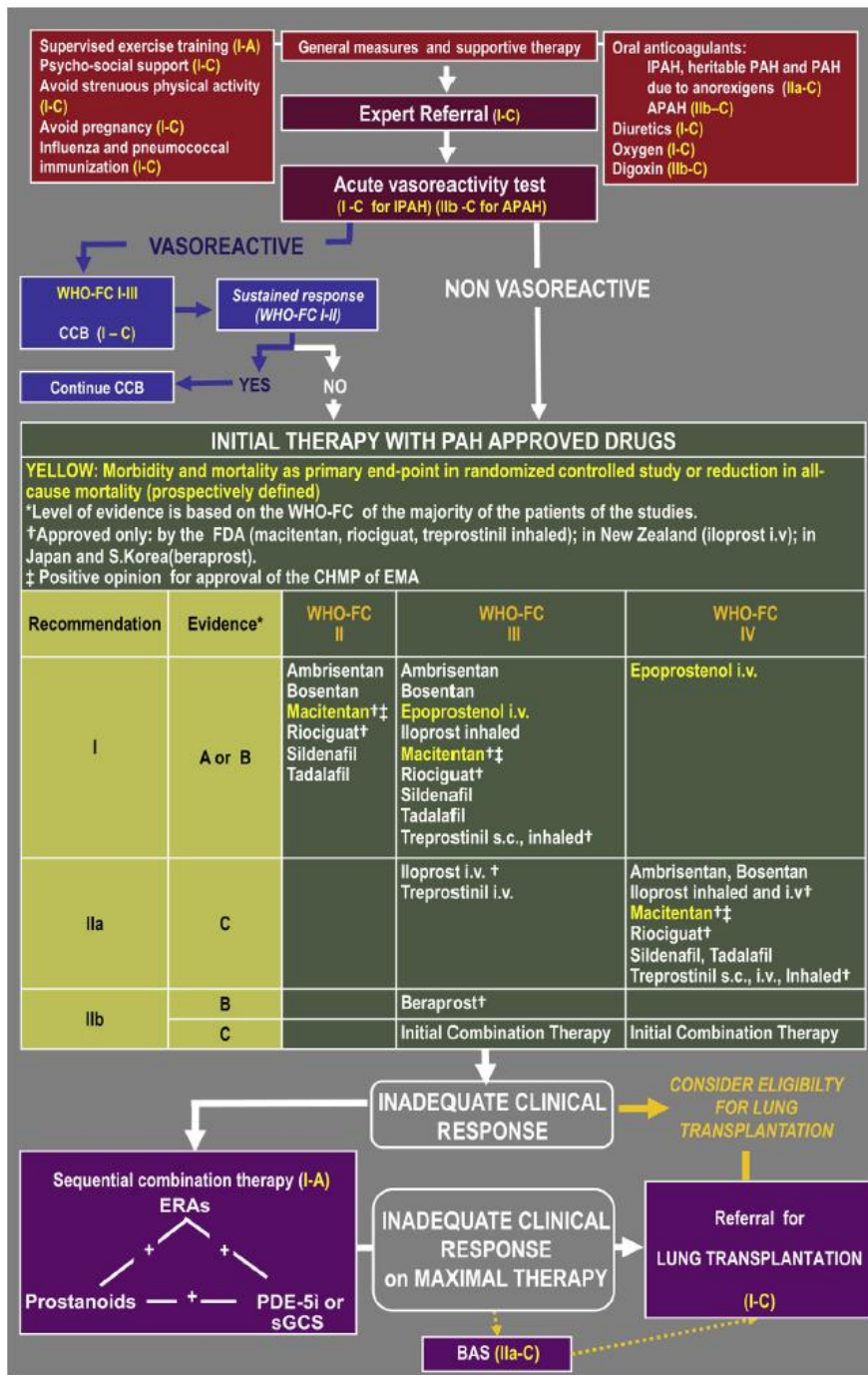
El tractament inclou mesures generals, tractament farmacològic i tractament no farmacològic. La definició de la classe funcional és el factor que determina l'abordatge terapèutic, que s'individualitza al màxim possible.

- **Mesures generals:** destinades a disminuir l'impacte nociu que algunes circumstàncies i agents externs poden tenir en pacients amb HAP: evitar exercici físic que augmenti la pressió arterial pulmonar, ús de mesures contraceptives (l'embaràs està contraindicat en pacients amb HAP atès el risc que suposa per a la mare i el fetus), ús d'oxigen suplementari en vols de més de dues hores, vacunació antipneumocòccica i de la grip.
- **Tractament farmacològic inespecífic (teràpia de suport):** ús de diürètics, anticoagulants orals, digoxina i/o oxigen en funció de les característiques del pacient.
- **Tractament farmacològic específic:** ús de medicaments que actuen sobre els canvis estructurals o de regulació del llit vascular pulmonar. S'agrupen en tres classes principals: inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5, antagonistes dels receptors de l'endotelina i anàlegs sintètics de la prostaciclina. Recentment s'ha autoritzat el primer representant d'una nova família, els estimuladors de la guanilat-ciclasa.

La recomanació general, un cop s'ha establert el diagnòstic d'HAP, és la instauració de mesures generals, iniciar teràpia de suport i derivar el pacient a un centre de referència en el tractament d'aquesta patologia.

L'estratègia de tractament que actualment recomanen les guies queda determinada per la resposta del pacient al test de vasoreactivitat i per la classe funcional de l'OMS (Figura 1).

Figura 1. Algorisme de tractament de l'HAP 2013 (Niça, 2013)⁶



APAH: hipertensió pulmonar associada; BAS: septostomia atrial amb baló; CCB: blocadors dels canals de calci; ERA: antagonistes del receptor de l'endotelina; sGCS: estimadors de la guanilat-ciclasa soluble; IPAH: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica, i.v.: intravenós; PDE-5: fosfodiesterasa 5; s.c.: subcutani; WHO-FC: classe funcional de l'OMS.

La darrera actualització de l'algorisme de tractament (Niça, 2013)⁶ proposa que els pacients no responedors al test de reactivitat i amb classe funcional II haurien d'iniciar tractament amb un antagonista dels receptors de l'endotelina, amb un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 o amb riociguat. En pacients amb classe funcional III es recomanen els mateixos grups i també els anàlegs de prostaciclina. Finalment, per a pacients amb classe funcional IV de l'OMS només es recomana amb grau de recomanació A la utilització d'epoprostenol.

Per als pacients amb resposta inadequada als tractaments inicials es recomana utilitzar una combinació de dos fàrmacs. La combinació de fàrmacs també apareix per primer cop com una opció de tractament d'inici, però en el moment de redactar la recomanació amb un grau baix de recomanació/nivell d'evidència (IIb/C), pendent que pugui variar d'acord amb els resultats dels assaigs clínics que actualment es troben en curs.

Dins de les opcions per a cada estadiatge de la malaltia no es prioritza cap grup farmacològic ni principi actiu.

1.2.1. Tractament farmacològic específic

El tractament farmacològic específic de l'HAP ha d'iniciar-se en pacients amb test vasoreactiu negatiu o en pacients que, tot i tenir un test vasoreactiu positiu, no han respost adequadament al tractament amb blocadors dels canals del calci.

Els medicaments emprats per al tractament de l'HAP s'agrupen segons el seu mecanisme d'acció:

- Inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5: sildenafil, tadalafil.
- Antagonistes dels receptors d'endotelina: ambrisentan, bosentan, macitentan^a.
- Anàlegs sintètics de la prostaciclina: epoprostenol, iloprost, treprostinil^b.
- Estimuladors de la guanilat-ciclasa: riociguat^a.

Les indicacions autoritzades difereixen lleugerament entre els principis actius disponibles. A la Taula 5 es mostren les respectives indicacions de cada principi actiu tal com es troben recollides a la fitxa tècnica. però cal tenir en compte que en alguns casos les definicions emprades (per exemple "hipertensió pulmonar primària/secundària") corresponen a una terminologia que ja es troba desactualitzada.

^a Recentment, el Committee for Medicinal Products for Human Use de l'EMA ha emès un dictamen positiu per a macitentan, un nou antagonista dels receptors de l'endotelina, i per a riociguat, el primer estimulador de la guanilat-ciclasa. Ambdós principis actius s'han inclòs en aquesta revisió tot i que resten pendents d'avaluació i dictamen per part del [Programa d'avaluació, seguiment i finançament dels tractaments d'alta complexitat del Catsalut \(PASFTAC\)](#).

^b A Espanya, treprostinil no té indicació autoritzada per al tractament de l'HAP ni es troba comercialitzat.

Taula 5. Fàrmacs autoritzats a l'Estat espanyol per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP)

Fàrmac	Indicacions autoritzades
Inhibidors de la fosfodiesterasa-5	
Sildenafil⁷ Revatio®	<ul style="list-style-type: none"> - Tractament de pacients adults amb HAP tipificada com a grau funcional II i III de l'OMS per millorar la capacitat d'exercici. S'ha demostrat eficàcia en hipertensió pulmonar primària i hipertensió pulmonar associada a malalties del teixit conjuntiu. - Tractament de pacients pediàtrics d'1 a 17 anys amb HAP. Ha demostrat eficàcia en termes de millora de la capacitat d'exercici o l'hemodinàmica pulmonar en hipertensió pulmonar primària i hipertensió pulmonar associada a malaltia cardíaca congènita.
Tadalafil⁸ Adcirca®	<ul style="list-style-type: none"> - Tractament de l'HAP classe funcional II o III (classificació de l'OMS) en adults per millorar la capacitat d'exercici. Ha demostrat eficàcia en HAP idiopàtica i en HAP associada a malalties del col·lagen.
Antagonistes de l'endotelina	
Bosentan⁹ Tracleer®	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb HAP per millorar els símptomes i la capacitat d'exercici en pacients amb classe funcional III de l'OMS. S'ha demostrat eficàcia en: <ol style="list-style-type: none"> 1. HAP primària (idiopàtica i hereditària). 2. HAP secundària a l'esclerodèrmia sense malaltia pulmonar intersticial significativa. 3. HAP associada a curtcircuits congènits sistèmic-pulmonars i fisiologia d'Eisenmenger. - També s'han observat millores en pacients amb HAP de classe funcional II de l'OMS. - Reducció del nombre de noves úlceres digitals en pacients amb esclerosi sistèmica amb alteració digital ulcerosa activa.
Ambrisentan¹⁰ Volibris®	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients adults amb HAP classificats com a classe funcional II i III de l'OMS per millorar la seva capacitat per realitzar exercici. S'ha demostrat l'eficàcia d'aquest medicament en HAP idiopàtica i en HAP associada a malaltia del teixit connectiu.
Macitentan¹¹ Opsumit®	<ul style="list-style-type: none"> - Com a monoteràpia o en combinació per al tractament de llarga durada de pacients adults amb HAP de la classe funcional II i III de l'OMS. Ha demostrat eficàcia en HAP idiopàtica i hereditària, HAP associada a alteracions del teixit connectiu i HAP associada a alteracions cardíagues congènites corregides.
Anàlegs sintètics de la prostaciclina	
Epoprostenol¹² Flolan® Veletri® Dynovase® Epoprostenol Sandoz, Normon, Teva	<ul style="list-style-type: none"> - Tractament de l'HAP (HAP idiopàtica o hereditària i HAP associada a malalties del teixit connectiu) en pacients amb símptomes que pertanyin a les classes funcionals III i IV segons l'OMS per millorar la capacitat d'exercici. - Utilització en hemodiàlisi en situacions d'emergència quan la utilització d'heparina comporta un risc elevat de causar o exacerbar l'hemorràgia o quan l'heparina està contraindicada.
Iloprost¹³ Ventavis®	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb hipertensió pulmonar primària^a amb classe funcional IIIb de la New York Heart Association per millorar la capacitat per realitzar exercici físic i els símptomes.
Estimulador de la guanilat-ciclasa soluble (GCs)	
Riociguat¹⁴ Adempas®	<p><u>HAP</u> En monoteràpia o en combinació amb antagonistes dels receptors de l'endotelina, està indicat en el tractament de pacients adults amb HAP amb classe funcional II a III de l'OMS per millorar la capacitat per realitzar exercici. Ha demostrat eficàcia en una població amb HAP incloent-hi etiologies d'HAP idiopàtica o hereditària, o bé HAP associada a trastorns del teixit conjuntiu.</p> <p><u>Hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica (HPTEC)</u> Tractament de pacients adults amb classe funcional II a III de l'OMS amb</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HPTEC inoperable ▪ HPTEC persistent o recurrent després de tractament quirúrgic per millorar la capacitat per realitzar exercici.

OMS: Organització Mundial de la Salut

a La hipertensió pulmonar primària correspon a una terminologia antiga i seria equivalent a l'actual HAP idiopàtica.

Adicionalment el principi actiu treprostinil (Remodulin®) té l'autorització de la Food and Drug Administration (FDA) i de la majoria dels països europeus per al tractament de l'HAP. La indicació autoritzada als Estats Units inclou el tractament de l'HAP en pacients amb símptomes de classe II a IV de la New York Heart Association per reduir els símptomes

associats a l'exercici i en pacients que requereixen la transició de Flolan® per reduir la taxa de deteriorament clínic. Abans de la transició s'ha de considerar acuradament el balanç benefici-risc¹⁵.

La Taula 6 recull les diferents especialitats farmacèutiques actualment disponibles al nostre àmbit. Totes són d'ús hospitalari. Excepte els anàlegs de prostaciclina que s'administren per via parenteral, subcutània o inhalada, la resta de principis actius poden administrar-se com a comprimets per via oral i, en el cas de sildenafil, també es disposa d'una presentació en forma de solució.

Taula 6. Especialitats farmacèutiques disponibles per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP)

Nom genèric	Sildenafil	Tadalafil	Bosentan	Ambrisentan	Macitentan	Epoprostenol	Iloprost	Treprostinil ^a	Riociguat
Nom comercial i presentacions	Revatio® 20 mg 90 comprimits; Revatio® 10 mg/mL suspensió oral; Revatio® 0,8 mg/mL solució injectable	Adcirca® 20 mg; 56 comprimits	Tracleer® 62,5 mg i 125 mg; 56 comprimits	Volibris® 5 mg i 10 mg; 30 comprimits	Opsumit® (no comercialitzat)	Dynovase 0,5 i 1,5 mg; Epoprostenol EFG 0,5 mg; Flolan® 0,5 mg; Veletri 0,5 mg i 1,5 mg. Tots: pols dissolvent per a solució per a perfusió; 1 vial	Ventavis 10 mcg/mL solució per a inhalació per nebulitzador, 30 ampolles	Remodulin® 1 mg/mL; 2,5 mg/mL; 5 mg/mL i 10 mg/mL. Vials de 20 mL. (no comercialitzat a Espanya)	Adempas® (no comercialitzat)
Laboratori	Pfizer Ltd	Eli Lilly Nederland Bv	Actelion Registration Ltd	Glaxo Group Ltd	Actelion Registration Ltd	GlaxoSmithKline S.A	Bayer Pharma AG	United Therapeutics Corp	Bayer Pharma AG
Grup terapèutic	Altres productes d'ús urològic; incloent-hi antiespasmòdics	Altres productes d'ús urològic; incloent-hi antiespasmòdics	Altres antihipertensius	Altres antihipertensius	Altres antihipertensius	Agents antitrombòtics	Agents antitrombòtics	Agents antitrombòtics	Altres antihipertensius
Codi ATC	G04BE03	G04BE08	C02KX01	C02KX02	C02KX04	B01AC09	B01AC11	B01AC21	C02KX05
Via d'administració	Oral Parenteral	Oral	Oral	Oral	Oral	Parenteral (intravenosa)	Inhalada	Parenteral (subcutània)	Oral
Tipus de dispensació	Ús hospitalari	Ús hospitalari	Ús hospitalari	Ús hospitalari	ND	Ús hospitalari	Ús hospitalari	Ús hospitalari	ND
Data d'autorització	2005	2010	2002	2009	2013	1988	2007	NA	2014
Condicions d'autorització	Medicament orfe	-	Medicament orfe	Medicament orfe	Medicament orfe	-	Circumstàncies excepcionals	NA	Medicament orfe

ATC: sistema de classificació anatòmica, terapèutica i química; NA: no aplica; ND: no disponible

a Treprostinil no té la indicació aprovada per al tractament de l'HAP a Espanya ni es troba comercialitzat al nostre àmbit.

A Europa, el procés d'aprovació de treprostinil va seguir la via del reconeixement mutu; en el cas concret d'Espanya, no es troba autoritzat ni comercialitzat i només es pot accedir a la seva utilització mitjançant una sol·licitud a l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris i la seva importació d'un altre estat membre.

També hi ha altres vies d'administració de treprostinil autoritzades i comercialitzades als Estats Units. El 2009 l'FDA va aprovar una nova presentació de treprostinil destinada a administració inhalada (Tyvaso®) i, al final de 2013, la presentació per administració oral (Orenitram®) també en va rebre l'autorització.

1.2.1.1. INHIBIDORS DE LA FOSFODIESTERASA TIPUS 5

Els inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 interfereixen en l'acció de la fosfodiesterasa pulmonar i augmenten la concentració intracel·lular de monofosfat de guanosina cíclic (GMPc), el que dona lloc a vasodilatació.

Existeixen dos principis actius comercialitzats a l'Estat espanyol, el sildenafil i el tadalafil. Ambdós fàrmacs s'administren per via oral i estan aprovats per a pacients adults amb HAP de classe funcional II i III. El sildenafil, a diferència del tadalafil, està aprovat també en població pediàtrica i adolescent, i compta amb una presentació injectable per a pacients que es troben en tractament però que temporalment no poden rebre el fàrmac per via oral. Les seves característiques principals es mostren a la Taula 7.

Taula 7. Característiques dels inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 disponibles

	Sildenafil ⁷	Tadalafil ⁸
Mecanisme d'acció	Inhibidor potent i selectiu de la PDE5 específica de monofosfat de guanosina cíclic que és l'enzim responsable de la degradació del GMPc. Aquesta inhibició augmenta el GMPc a les cèl·lules de la vasculatura muscular llisa i produeix relaxació.	Inhibidor potent i selectiu de la PDE5 específica de monofosfat de guanosina cíclic que és l'enzim responsable de la degradació del GMPc. Aquesta inhibició augmenta el GMPc a les cèl·lules de la vasculatura muscular llisa i produeix relaxació.
Posologia i administració	Adults i nens ≥20 kg: 20 mg tres cops al dia. Nens (1 a 17 anys) <20 kg: 10 mg tres cops al dia.	40 mg un cop al dia.
Utilització en poblacions especials	No es requereix ajust de dosi inicial en ancians, IR o IH (<i>Child Pugh</i> A o B).	No requereix ajust de dosi en ancians. En IR lleu-moderada es recomana una dosi d'inici de 20 mg/dia. No es recomana el seu ús en IR greu. En cirrosi hepàtica lleu-moderada es recomana iniciar amb 20 mg/dia. No es recomana el seu ús en pacients amb cirrosi hepàtica greu.
Contraindicacions	Pacients amb <i>Child Pugh</i> C IAM en els 90 dies previs. Hipotensió greu. Pèrdua de visió deguda a neuropatia òptica isquèmica anterior no arterílica. Ús concomitant de nitrats o donadors d'òxid nítric. Combinació amb inhibidors potents del CYP3A4.	IAM en els 90 dies previs. Hipotensió greu. Pèrdua de visió deguda a neuropatia òptica isquèmica anterior no arterílica.

GMPc: monofosfat de guanosina cíclic; IAM: infart agut de miocardi; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; PDE5: fosfodiesterasa tipus 5

La posologia autoritzada de sildenafil és de 20 mg tres cops al dia, però a la pràctica clínica és freqüent que els pacients necessitin incrementar la dosi fins a 40-80 mg tres cops al dia.

1.2.1.2. ANTAGONISTES DELS RECEPTORS DE L'ENDOTELINA

L'endotelina-1 és un pèptid d'origen endotelial amb afinitat per dos tipus de receptors: el receptor A, amb efecte vasoconstrictor i mitogen, i el receptor B, responsable de l'aclariment de l'endotelina-1 i amb acció vasodilatadora. Ambdós tipus de receptors estan presents en la musculatura llisa dels vasos. El receptor A ho està també en miòcits cardíacs i el receptor B, en cèl·lules endotelials. Els pacients amb HAP presenten una concentració plasmàtica d'endotelina-1 augmentada. El bloqueig de la seva acció produeix vasodilatació i disminució de la pressió arterial pulmonar, a més d'altres efectes sobre la pressió arterial i el cor.

Dins d'aquest grup existeixen dos principis actius comercialitzats a l'Estat espanyol, el bosentan i l'ambrisentan. Recentment, el Committee for Medicinal Products for Human Use de l'EMA ha donat un dictamen positiu per a un tercer principi actiu amb aquest mecanisme d'acció, el macitentan. Les seves característiques principals es mostren a la Taula 8.

Taula 8. Característiques dels antagonistes dels receptors de l'endotelina disponibles

	Bosentan ⁹	Ambrisentan ¹⁰	Macitentan ¹¹
Mecanisme d'acció	Antagonista dual dels receptors de l'endotelina amb afinitat pels receptors A i B. Disminueix la resistència vascular tant pulmonar com sistèmica, donant lloc a un augment de la despesa cardíaca sense augment de la freqüència cardíaca.	Antagonista selectiu del receptor d'endotelina de tipus A.	Antagonista potent dels receptors de l'endotelina A i B. Aproximadament 100 cops més selectiu pel tipus A que pel B <i>in vitro</i> .
Posologia i administració	Dosi de 62,5 mg dos cops al dia durant 4 setmanes i després augmentar a 125 mg dos cops al dia (DM).	Dosi de 5 mg un cop al dia (en determinats pacients es pot augmentar la dosi a 10 mg/d).	Dosi de 10 mg un cop al dia amb o sense aliments.
Utilització en poblacions especials	No és necessari ajustar dosi en IH lleu, IR, diàlisi ni en >65 anys.	No cal ajust de dosi en >65 anys ni en IR (l'experiència en pacients amb Clcr <30 mL/min és limitada). No s'ha estudiat en pacients amb IH.	No cal ajust en funció de l'edat, IR o IH. Experiència limitada en >75 anys, IR greu i IH moderada-greu.
Contraindicacions	IH moderada-greu (<i>Child Pugh</i> B o C); AST i/o ALT >3 cops els valors normals; tractament amb ciclosporina.	IH greu (amb o sense cirrosi); AST i/o ALT >3 cops els valors normals; fibrosi pulmonar idiopàtica (amb o sense HP secundària).	IH greu (amb o sense cirrosi); AST i/o ALT >3 cops els valors normals.

AST: aspartat aminotransferasa; ALAT: alanina-aminotransferasa; Clcr: aclariment de creatinina; DM: dosi de manteniment; HP: hipertensió pulmonar; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal;

1.2.1.3. ANÀLEGS DE PROSTACICLINES

Els anàlegs de la prostaciclina han constituït l'element principal del tractament dels pacients amb HAP durant anys. Augmenten l'expressió de prostaciclina I2, un potent vasodilatador amb efectes antiproliferatius i inhibidor de l'agregació plaquetària (vegeu la Taula 9).

Taula 9. Característiques dels anàlegs de la prostaciclina disponibles

	Epoprostenol¹²	Iloprost¹³	Treprostinil^{15,a}
Mecanisme d'acció	Epoprostenol és una prostaglandina natural, inhibidor de l'agregació plaquetària i potent vasodilatador. Moltes accions de l'epoprostenol s'exerceixen a través de l'estimulació de l'adenilatciclasa augmentant l'AMPc.	Anàleg sintètic de la prostaciclina. Per via inhalada provoca vasodilatació directa del llit arterial pulmonar amb una millora significativa de la pressió arterial pulmonar, de la resistència vascular pulmonar, de la despesa cardíaca i de la saturació venosa d'oxigen mixta.	Les accions més importants de treprostinil són la vasodilatació directa dels llits vasculars arterials pulmonars i sistèmics i la inhibició de l'agregació plaquetària.
Posologia i administració	Ha d'administrar-se per perfusió contínua per via intravenosa. A l'inici de tractament, i en un entorn hospitalari, cal determinar la velocitat de perfusió de manteniment: DI: 2 ng/kg/min i incrementar en 2 ng/kg/min c/15 min fins DM (benefici hemodinàmic màxim o EA limitants). La perfusió de manteniment s'ha d'administrar mitjançant un catèter central. Cal iniciar a 4 ng/kg/min menys que la DM establerta. Posteriorment pot ser necessari realitzar ajustos de dosi. S'ha d'evitar una retirada sobtada o grans reduccions de dosi per un risc d'efecte rebot fatal.	DI: 2,5 mcg (administrat pel filtre del nebulitzador). Si hi ha bona tolerància incrementar a 5 mcg i mantenir aquesta dosi. En cas de mala tolerabilitat reduir-la a 5 mcg. Aquesta dosi (dosi per sessió d'inhalació) ha d'administrar-se de 6 a 9 cops/dia en funció de necessitats i tolerabilitat. El temps d'inhalació per sessió dependrà de la dosi a administrar i del tipus de nebulitzador emprat.	<u>Pacients amb HAP classe funcional II-IV:</u> DI en pacient naïve: 1,25 ng/kg/min (o 0,625 ng/kg/min si no es tolera); augment de la dosi segons resposta clínica (increments d'1,25 ng/kg/min a la setmana durant les primeres 4 setmanes i a continuació 2,5 ng/kg/min a la setmana). Es disposa de poques dades amb dosis superiors a 40 ng/kg/min. <u>Transició des d'epoprostenol:</u> Incrementar gradualment la dosi de treprostinil a mesura que es redueix la d'epoprostenol. S'ha d'evitar una retirada sobtada de la infusió. El mètode preferent d'administració és la infusió subcutània contínua (sense diluir). En cas d'intolerància es podria emprar la via intravenosa (en aquest cas requereix dilució, utilització d'un catèter venós central i càlcul de dosi).
Utilització en poblacions especials	No es disposa d'informació específica de l'administració d'epoprostenol en pacients >65 anys. La selecció de dosi per a un pacient d'edat avançada s'ha de realitzar amb cura, tenint en compte la major freqüència d'IH, IR o IC i comorbiditat i polimedicació en aquesta població. No hi ha dades de seguretat ni eficàcia en població pediàtrica.	En cas d'IH o diàlisi hi ha menor eliminació del fàrmac pel que cal una titulació de dosi més gradual (interval de dosificació cada 3-4 hores) i amb precaució. En cas d'IR, no cal ajustar dosi al Clcr >30 mL/min. No es disposa d'experiència per Clcr ≤30 mL/min. No hi ha dades de seguretat ni eficàcia en població pediàtrica.	En pacients amb IH lleu o moderada la DI ha de reduir-se a 0,625 ng/kg/min i cal realitzar els increments de dosi amb precaució. No s'ha estudiat en pacients amb IH greu ni en pacients amb IR. No s'ha establert la seva seguretat i eficàcia en nens ni tampoc no es disposa d'informació en pacients >65 anys.

	Epoprostenol ¹²	Iloprost ¹³	Treprostinil ^{15,a}
Contraindicacions	Hipersensibilitat coneguda al principi actiu o a qualsevol dels excipients. Pacients amb IC congestiva derivada d'una disfunció greu del ventricle esquerre. No s'ha d'utilitzar de forma crònica en pacients que desenvolupin edema pulmonar durant la fase de titulació de dosi.	Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients. Patologies en què els efectes inhibidor plaquetari d'iloprost pugui augmentar el risc d'hemorràgia (úlceres pèptics actius, traumatisme, hemorràgia intracranial). Cardiopatia coronària greu o angina inestable Infart de miocardi en els sis mesos previs IC descompensada sense supervisió mèdica estricta. Arítmies greus. Episodis cerebrovasculars (ex.: AIT, ictus) en els tres mesos previs. HP deguda a malaltia venoclusiva Valvulopaties congènites o adquirides amb alteracions clínicament significatives de la funció miocàrdica no relacionades amb l'HP.	—

AIT: accident isquèmic transitori; AMPc: adenosinmonofosfat cíclic; Clcr: aclariment de creatinina; DI: dosi inicial; DM: dosi de manteniment; EA: esdeveniment advers; HP: hipertensió pulmonar; IC: insuficiència cardíaca; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal.

a Treprostinil no té la indicació aprovada per al tractament de l'HAP a Espanya ni es troba comercialitzat al nostre àmbit.

1.2.1.4. ESTIMULADORS DE LA GUANILAT-CICLASA SOLUBLE (GCS)

En data de finalització d'aquest informe, riociguat és el darrer principi actiu amb opinió positiva del Committee for Medicinal Products for Human Use per al tractament de l'HAP i constitueix el primer membre d'una família farmacològica amb un nou mecanisme d'acció, els estimuladors de la guanilat-ciclasa soluble (GCs). A la Taula 10 es mostren les seves característiques principals.

Taula 10. Característiques dels estimuladors de la guanilat-ciclasa soluble disponibles

Riociguat ¹⁴	
Mecanisme d'acció	Té un doble mecanisme d'acció. Sensibilitza la GCs al NO mitjançant l'estabilització de la unió NO-GCs i també estimula directament la GCs de manera independent del NO. Riociguat restableix la via NO-GCs-GMPc i dóna lloc a un augment en la generació del GMPc.
Posologia i administració	Dosi inicial d'1 mg tres cops al dia durant dues setmanes. Els comprimits s'han de prendre cada 6-8 h aproximadament. La dosi s'ha d'augmentar amb increments de 0,5 mg tres cops al dia fins un màxim de 2,5 mg tres cops al dia, si la PAs és ≥ 95 mmHg i el pacient no mostra símptomes d'hipotensió. Si durant la titulació la PAs és < 95 mmHg i el pacient mostra símptomes d'hipotensió, cal reduir la dosi actual en 0,5 mg tres cops al dia. Riociguat es pot prendre amb o sense aliments.
Utilització en poblacions especials	En pacients d'edat avançada (> 65 anys) hi ha més risc d'hipotensió i, per tant, es recomana precaució durant la fase de titulació de dosi. En pacients amb IR moderada (Clcr $< 50-30$ mL/min) i en pacients amb IH moderada (<i>Child Pugh B</i>) cal titular amb precaució. En cas d'IR greu (Clcr < 30 mL/min) i diàlisi no es recomana el seu ús. En pacients amb IH greu (<i>Child Pugh C</i>) el seu ús està contraindicat. En pacients fumadors les concentracions plasmàtiques són menors i hi ha risc d'obtenir menor resposta. En pacients que deixin de fumar durant el tractament pot ser necessària una reducció de dosi. No es disposa d'evidència clínica en nens o menors de 18 anys.
Contraindicacions	En pacients amb hipersensibilitat coneguda al principi actiu o a qualsevol dels excipients. Administració concomitant d'inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) o de nitrats o donadors de NO. Insuficiència hepàtica greu. Pacients amb PAs < 95 mmHg a l'inici del tractament. Embaràs.

Clcr: aclariment de creatinina; GCs: guanilat-ciclasa soluble; GMPc: monofosfat de guanosina cíclic; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; NO: òxid nítric; PAs: pressió arterial sistòlica;

2. REVISIÓ DE L'EFICÀCIA DELS FÀRMACS PER AL TRACTAMENT ESPECÍFIC DE L'HAP

L'avaluació de l'eficàcia de la majoria de fàrmacs autoritzats per a l'HAP s'ha basat principalment en la seva demostració d'una millora en la capacitat d'exercici mesurada mitjançant la distància recorreguda en sis minuts (6MWD). En el 4t Simposi Mundial sobre HAP celebrat a Dana Point el 2008 es va plantejar la utilització en els assaigs clínics de variables combinades que proporcionessin informació sobre la morbiditat-mortalitat a llarg termini¹⁶. El 2010 es va publicar una actualització de les recomanacions de l'EMA per a la investigació de fàrmacs específics per al tractament de l'HAP. En aquesta actualització es destaca que, atès la millora en el pronòstic dels pacients amb HAP assolit amb l'arsenal terapèutic actualment disponible, es recomana que en la investigació de nous fàrmacs per al tractament de l'HAP l'avaluació de la seva eficàcia es realitzi emprant com a variable principal la millora en la morbiditat-mortalitat¹⁷.

2.1. Criteris de valoració de l'eficàcia dels fàrmacs per a l'HAP

Actualment l'EMA sol·licita que qualsevol nou fàrmac destinat al tractament de l'HAP s'adreci a aconseguir els objectius terapèutics següents: perllongar el temps de supervivència, reduir la morbiditat, atenuar els símptomes i millorar la qualitat de vida.

En les seves recomanacions, l'EMA identifica les següents variables d'eficàcia rellevants sobre les quals caldria demostrar l'eficàcia:

- Mortalitat per qualsevol causa: aquesta variable és d'especial rellevància atès el mal pronòstic de l'HAP.
- Morbiditat relacionada amb l'HAP: l'evolució de l'HAP s'associa a un elevat grau de morbiditat que pot afectar de manera important l'estat clínic del pacient.
- Simptomatologia: es recomana que es mesuri mitjançant la classe funcional OMS/NYHA.
- Capacitat d'exercici: habitualment es mesura mitjançant la millora aconseguida en el test de la marxa en sis minuts. Ha estat una de les variables de resultat més emprades en els estudis de registre de fàrmacs.

Les variables de resultat primàries i secundàries (*endpoints*) proposades en les guies de l'EMA per valorar l'eficàcia es mostren a la Taula 11. La indicació autoritzada en cada cas variarà en funció de les variables de resultat utilitzades.

Taula 11. Variables d'eficàcia primàries recomanades en hipertensió arterial pulmonar (HAP)

Variable principal	Comentaris
Millora en la capacitat d'exercici: 6MWD	<p>El seu ús és adequat si la indicació del fàrmac es limita a "millora de la capacitat d'exercici". No s'especifica un valor mínim de rellevància clínica general tot i que algunes guies (ESC, 2009) consideren un 6MWD >400 m acceptable en pacients amb HAP (500 m en pacients joves). La diferència mínima clínicament rellevant hauria de ser fixada a priori pels investigadors.</p> <p>Per poder avaluar aquesta variable els estudis han de tenir una durada entre tres i sis mesos.</p> <p>La distància recorreguda en sis minuts és un predictor independent de mortalitat en pacients amb HAP idiopàtica.</p>
Temps fins a empitjorament clínic	<p>Es recomana una variable combinada que reflecteixi alhora mortalitat i temps fins a l'empitjorament clínic. La composició d'aquesta variable combinada pot variar, tot i que es suggereix emprar els components següents:</p> <ul style="list-style-type: none">- Mortalitat per qualsevol causa- Temps fins a hospitalització- Temps fins a deteriorament clínic (mesurat com a empitjorament de la classe funcional de l'OMS, empitjorament en el test d'exercici, signes o símptomes d'IC dreta) <p>En general, per poder avaluar aquesta variable principal els estudis han de tenir una durada mínima de sis mesos.</p> <p>Es recomana examinar l'efecte de cadascun dels components per separat i la seva contribució a l'efecte global.</p>
Variable secundària	Comentaris
Paràmetres hemodinàmics	<p>El seu ús ha de limitar-se al diagnòstic i a variables secundàries.</p>
Mesura de la qualitat de vida relacionada amb la salut	<p>S'han de seleccionar escales de mesura que incloguin la percepció del pacient sobre l'impacte de la seva patologia i el tractament en la seva vida diària així com en el seu estat físic, psicològic i social i en el seu benestar.</p>
Marcadors biològics	<p>La seva utilitat està actualment en fase d'investigació i haurien de considerar-se únicament com a mesures d'eficàcia de suport.</p>

6MWD: 6 minutes walking distance; IC: insuficiència cardíaca; OMS: Organització Mundial de la Salut.

Tot i ser una de les variables recomanades en les guies d'investigació clínica de l'EMA i també haver estat la variable més emprada en assaigs clínics aleatoritzats en pacients amb HAP, alguns estudis suggereixen que la 6MWD té una validesa relativa com a variable subrogada d'esdeveniments clínics en pacients amb HAP atès que en una metanàlisi amb dades individuals de pacients només el 22% de la reducció del risc de patir un esdeveniment clínic estava justificat per la millora en la 6MWD¹⁸. En aquest mateix estudi es va establir també un efecte lliandar a partir de 41,8 m, de manera que, si un fàrmac millora la 6MWD al llarg de dotze setmanes en 41,8 m més que placebo, es podria predir (amb un grau de confiança del 95%) que el fàrmac reduiria la taxa d'esdeveniments clínics al llarg de dotze setmanes.

D'altra banda, el seu ús estaria justificat ja que és un predictor independent de mortalitat i també es correlaciona amb canvis en l'estat funcional, variables hemodinàmiques i mortalitat. A més, consisteix en una exploració senzilla, reproduïble, de baix cost i fàcilment disponible^{19,20}.

2.2. Eficàcia dels inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5

2.2.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada

Es disposa de dos assaigs clínics que avaluen l'eficàcia i la seguretat de sildenafil en el tractament de l'HAP en adults, un d'ells enfront de placebo (estudi **SUPER**)²¹ i l'altre enfront de bosentan com a comparador actiu (estudi **SERAPH**)²². Addicionalment, es disposa d'un assaig en nens amb HAP (estudi **START-1**)²³.

En el cas de tadalafil es disposa únicament d'un assaig clínic aleatoritzat enfront de placebo (estudi **PHIRST**)²⁴.

A la Taula 12 es mostren les característiques principals d'aquests assaigs: disseny, població inclosa (N i tipus d'HAP considerada), grups d'intervenció, comparadors emprats al grup control, durada de l'estudi i variables de resultat emprades (primàries i secundàries).

Taula 12. Característiques principals dels assaigs clínics amb sildenafil i tadalafil

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Grups intervenció	Grups control	Durada	Variables de resultat
Sildenafil						
Galie, 2005 SUPER ²¹	ACA, CD, comparatiu amb placebo i multicèntric	Adults amb HAP simptomàtica: idiopàtica, associada a malalties del teixit connectiu o congènites (N=278)	- Sildenafil 20 mg tres cops/dia (N=69) -Sildenafil 40 mg tres cops/dia (N=68) -Sildenafil 80 mg tres cops/dia (N=71)	Placebo (N=70)	12 setmanes ^a	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Hemodinàmica Dispnea (<i>Borg score</i>) Classe funcional (OMS)
Wilkins, 2005 SERAPH ²²	ACA, CD, amb control actiu, unicèntric	Adults amb HAP simptomàtica, classe funcional III, idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu (N=26)	Sildenafil 50 mg dos cops/dia (4 setmanes) seguit de 50 mg tres cops/dia (N=14)	Bosentan 62,5 mg dos cops/dia (4 setmanes) seguit de 125 mg dos cops/dia (N=12)	16 setmanes	<u>Primària</u> Canvis en la massa del ventricle dret mesurades per RMC <u>Secundàries</u> 6MWD Índex cardíac Pèptid natriurètic
Barst, 2011 STARTS-1 ²³	ACA, CD, comparatiu amb placebo, <i>dose-ranging</i> , multicèntric	Nens (1-17 anys) amb pes ≥8 kg amb HAP idiopàtica, hereditària o secundària (N=234)	Sildenafil tres nivells de dosi: baixa (N=42) moderada (N=55) i alta (N=77), en funció del pes del nen	Placebo (N=60)	16 setmanes ^b	<u>Primària</u> % de canvi en el pic de consum d'oxigen (PV _{O2}) normalitzat pel pes a les 16 setmanes <u>Secundàries</u> mPAP PVRI FC Índex cardíac Pressió atrial dreta <i>Child Health Questionnaire-Parent Form</i> Durada de l'exercici

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Grups intervenció	Grups control	Durada	Variables de resultat
Tadalafil						
Galie, 2009	ACA, CD, doble simulat, multicèntric	Adults amb HAP idiopàtica o hereditària o secundària a altres factors (N=405)	Tadalafil 2,5 mg/dia (N=82) Tadalafil 10 mg/dia (N=82) Tadalafil 20 mg/dia (N=80) Tadalafil 40 mg/dia (N=79)	Placebo (N=82)	16 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 16 setmanes <u>Secundàries</u> Classe funcional (OMS) Empitjorament clínic Dispnea (<i>Borg score</i>) Qualitat de vida Hemodinàmica

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: cegament doble; HAP: hipertensió arterial pulmonar; mPAP; mean pulmonary artery pressure; OMS: Organització Mundial de la Salut; PVRI: pulmonary vascular resistance index; RMC: ressonància magnètica cardiovascular

a Fase d'extensió.

b Fase d'extensió (estudi STARTS-2).

2.2.2. Resultats d'eficàcia

L'avaluació de l'eficàcia de sildenafil i tadalafil es basa en els resultats obtinguts en la millora de la 6MWD. Els valors basals i les millores obtingudes per als pacients tractats amb diferents dosis de sildenafil i tadalafil es mostren a la Taula 13.

Taula 13. Resultats d'eficàcia en la millora de la distància recorreguda en sis minuts

	SUPER (Galie, 2005) ²¹			PHIRST (Galie, 2009) ²⁴			
	Sildenafil 20 mg ^a	Sildenafil 40 mg	Sildenafil 80 mg	Tadalafil 2,5 mg	Tadalafil 10 mg	Tadalafil 20 mg	Tadalafil 40 mg ^a
N	49	47	56	79	78	82	79
Distància recorreguda en sis minuts a l'inici (m)	347±90	345±77	339±79	347±71	338±75	338±74	352±78
Canvi en la distància recorreguda en sis minuts ajustada per placebo (m)	45 (IC 99% 21 a 70)	46 (IC 99% 20 a 72)	50 (IC 99% 23 a 77)	14 (IC 95% 6 a 33)	20 (IC 95% 1 a 39)	27 (IC 95% 11 a 44)	33 (IC 95% 15 a 50)
	P <0,001	P <0,001	P <0,001	n.s	n.s	n.s	P <0,01

SIL: sildenafil; TADA: tadalafil

a Dosi autoritzada.

Els pacients tractats amb sildenafil van mostrar millores estadísticament significatives respecte al grup placebo de l'ordre de 45-50 m en totes les dosis assajades²¹. En el cas de tadalafil les diferències només van ser significatives amb la dosi de 40 mg amb què es va assolir una millora mitjana de 33 m²⁴. Es van realitzar estudis d'extensió que suggereixen manteniment de l'efecte a llarg termini (fins a 1 any de tractament amb sildenafil 80 mg tres cops al dia i fins a 10 mesos amb tadalafil).

A més, tant a l'estudi SUPER com al PHIRST es va dur a terme una anàlisi dels resultats sobre la variable principal en diferents subgrups. Els resultats per a sildenafil i tadalafil es mostren a les figures 2 i 3, respectivament.

Figura 2. Anàlisi per subgrups de l'estudi SUPER

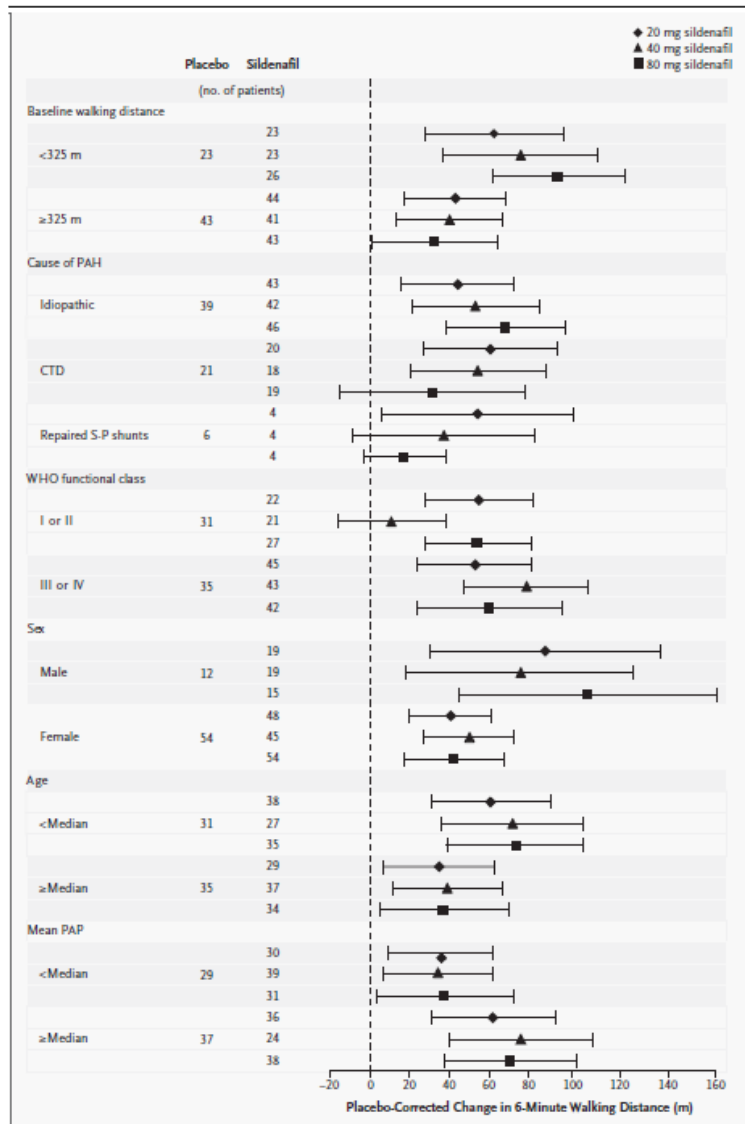


Figura 3. Anàlisi per subgrups a l'estudi PHIRST

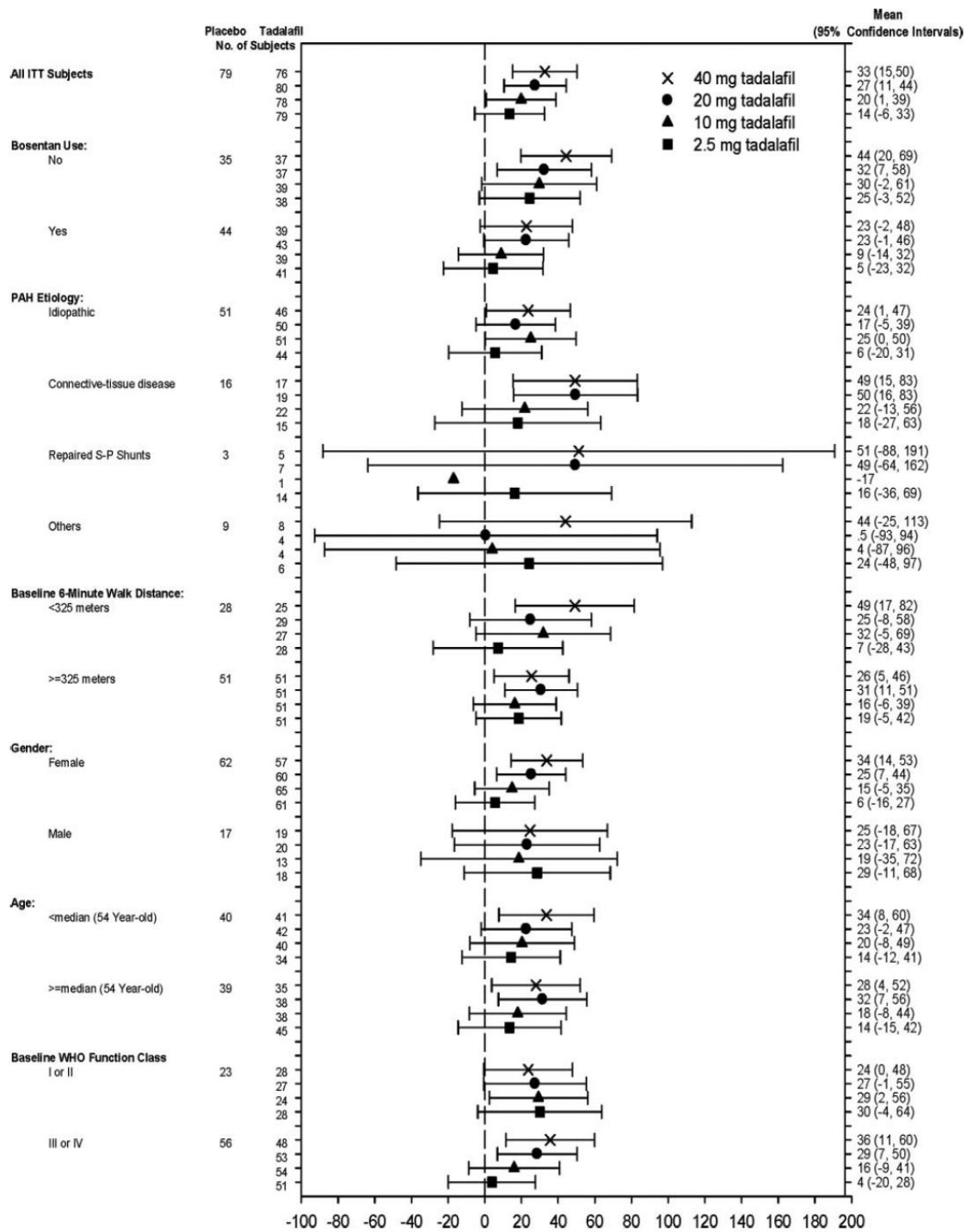


Figure 3. Placebo-corrected effect of treatment on the 6-minute walking distance from baseline to week 16 in patients subgroups. The treatment effects, with 95% CIs, are presented for each tadalafil dose. ITT indicates intention-to-treat; S-P, systemic-to-pulmonary. In this analysis, 392 patients for whom outcome data were available were included. The dosing schedule for all study medications was once daily.

Adicionalment, es disposa dels resultats d'eficàcia procedents de l'estudi **SERAPH**²², únic estudi *head to head* amb comparador actiu en què la variable principal va ser el canvi en la massa del ventricle dret i no s'hi van trobar diferències significatives entre el grup de sildenafil (n=14) o bosentan (n=12). En aquest estudi, la 6MWD va ser analitzada com a variable secundària. Ambdós tractaments van mostrar diferències estadísticament significatives respecte al basal: sildenafil 114 m (IC 95% 67 a 160; p <0,01 respecte al basal) i bosentan 59 m (IC 95% 27 a 89; p <0,05 respecte al basal). La diferència entre grups va ser de 55 m a favor de sildenafil (IC 95% 2 a 108; p=0,044).

L'estudi **STAR-1**²³, realitzat en nens, tampoc no va aconseguir demostrar diferències significatives en la variable principal de canvi percentual de la pressió parcial d'oxigen venosa (PVO₂) per a la combinació de dosis estudiades (p=0,056).

2.2.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

La majoria dels pacients estudiats inclosos als estudis amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5 corresponien a pacients amb HAP idiopàtica (55-65% dels pacients aproximadament) o amb HAP secundària a malalties del teixit connectiu (20-30%) i presentaven una classe funcional de l'OMS II-III (Taula 14). En l'estudi PHIRST els pacients amb classe funcional III van representar gairebé el 70% del total i també s'hi va incloure un major percentatge de pacients amb malaltia cardíaca congènita (actual o corregida quirúrgicament).

Taula 14. Característiques dels pacients inclosos als estudis amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5

	SUPER (Galie, 2005) ²²				PHIRST (Galie, 2009) ²⁴				
	Placebo	Sildenafil 20 mg	Sildenafil 40 mg	Sildenafil 80 mg	Placebo	Tadalafil 2,5 mg	Tadalafil 10 mg	Tadalafil 20 mg	Tadalafil 40 mg
Subtipus d'HAP N (%)									
HAPI	42 (60)	44 (64)	43 (64)	46 (65)	54 (66)	45 (55)	52 (65)	50 (61)	46 (58)
HAPH	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		16 (20)	16 (20)	23 (29)	21 (26)
HAP-TC	22 (31)	21 (31)	20 (29)	21 (29)	10 (12)	16 (20)	4 (5)	7 (9)	10 (13)
HAP-CC	6 (9)	4 (6)	4 (6)	4 (6)	2 (2)	5 (6)	1 (1)	4 (5)	4 (5)
HAP-FoT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)					
Classe funcional de l'OMS N (%)									
I	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
II	32 (46)	24 (35)	23 (34)	28 (39)	23 (28)	29 (35)	24 (30)	28 (34)	26 (33)
III	34 (49)	40 (58)	44 (66)	42 (59)	56 (68)	49 (60)	54 (68)	54 (66)	51 (65)
IV	3 (4)	5 (7)	0	1 (1)	2 (2)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)

HAP: hipertensió arterial pulmonar; HAP-CC: hipertensió arterial pulmonar associada a malalties cardíques congènites; HAP-FoT: hipertensió arterial pulmonar induïda per fàrmacs o toxines; HAPH: hipertensió arterial pulmonar hereditària; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; HAP-TC: hipertensió arterial pulmonar secundària a malalties del teixit connectiu; OMS: Organització Mundial de la Salut

Dels tres estudis revisats, només dos utilitzen una variable de resultat adequada (SUPER i PHIRST) i cap dels estudis no inclou variables de resultat finals (ex.: mortalitat, empitjorament clínic, etc.) com a variable principal. Els dos estudis van ser realitzats enfront de placebo i no ofereixen dades a llarg termini, atès que la durada dels estudis aleatoritzats no va superar les setze setmanes (dotze setmanes en el cas de sildenafil). A més, tot i l'adequada grandària mostral, ambdós estudis van comptar amb diversos braços de tractament, alguns dels quals assajaven pautes de tractament que no corresponen amb la

posologia finalment autoritzada (es van incloure n=69 i n=79 pacients per les dosis autoritzades de sildenafil i tadalafil, respectivament).

Tot i que s'ha identificat un estudi de sildenafil enfront d'un comparador actiu (bosentan)²², l'estudi presenta una sèrie de limitacions metodològiques que fan que els seus resultats no siguin extrapolables a la pràctica clínica habitual. En primer lloc, el nombre de pacients inclosos va ser molt reduït (n=26); en segon lloc, la dosi i pauta de sildenafil no correspon amb la posologia autoritzada; i, finalment, la variable principal de resultat no s'inclou entre les recomanades per a aquesta patologia i la 6MWD únicament es va estudiar com a variable secundària.

Finalment, cal considerar que l'estudi PHIRST (tadalafil) permetia l'ús concomitant d'altres tractaments específics per a l'HAP i aproximadament la meitat dels pacients inclosos (53%) van rebre bosentan de manera concomitant. D'acord amb els resultats observats a l'anàlisi de subgrups, els pacients que estaven rebent antagonistes de l'endotelina no van aconseguir millores estadísticament significatives en la 6MWD. En l'estudi SUPER en canvi no es va permetre el tractament concomitant dels pacients amb altres tractaments específics per a l'HAP (epoprostenol, bosentan, iloprost o treprostínil).

Les diferències en les poblacions incloses i en els dissenys dels estudis (ex.: tractaments concomitants) no permeten les comparacions indirectes entre sildenafil i tadalafil.

2.2.4. Conclusions

L'eficàcia dels inhibidors de la fosfodiesterasa ha estat avaluada principalment en estudis que comparaven amb placebo i incloïen fonamentalment pacients amb HAP idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu i de classe funcional II-III. Les millores observades en la 6MWD van ser modestes (de l'ordre de 33-45 m) i es limiten a curt/mitjà termini. No es disposa de dades de l'eficàcia d'aquest grup en termes de mortalitat.

No hi ha cap estudi que compari directament sildenafil i tadalafil i les diferències de disseny entre els estudis pivotals no permeten les comparacions indirectes. Tot i que es va realitzar un assaig que compara sildenafil enfront de bosentan, aquest presenta moltes limitacions metodològiques i la variable emprada no es considera adequada, de manera que els seus resultats no són aplicables a la pràctica clínica habitual.

2.3. Eficàcia dels antagonistes dels receptors de l'endotelina

2.3.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada

Es disposa de dos assaigs clínics, publicats de manera conjunta, que avaluen l'eficàcia i la seguretat d'ambrisentan enfront de placebo en el tractament de l'HAP en adults. Ambdós estudis comparteixen el mateix disseny i únicament es diferencien en les dosis d'ambrisentan utilitzades (estudis **ARIES-1** i **ARIES-2**)²⁵.

Adicionalment es disposa dels estudis ASSET-1 i ASSET-2 que avaluen l'eficàcia i la seguretat d'ambrisentan en un nombre reduït de pacients amb anèmia falciforme i HP (n=14

i n=12, respectivament)²⁶ i de l'estudi BREATHE-5²⁷ que va incloure específicament pacients amb síndrome d'Eisenmenger (vegeu apartat 6.1).

En el cas de bosentan s'han identificat tres estudis enfront de placebo (**Channick et al.**²⁸, **BREATHE-1**²⁹ i **EARLY**³⁰) i un enfront de comparador actiu ja comentat anteriorment (sildenafil, estudi SERAPH²²). L'estudi EARLY, comparatiu amb placebo, s'adreçava específicament a avaluar l'eficàcia i la seguretat de bosentan en pacients amb millor classe funcional (classe II de l'OMS).

Finalment, s'ha identificat l'estudi pivotal de macitentan enfront de placebo en el qual es basa l'opinió positiva de l'EMA quant a la seva autorització, emesa al final de 2013 (estudi **SERAPHIN**³¹).

A la Taula 15 es mostren les característiques principals dels assaigs clínics identificats: disseny, població inclosa (N i tipus d'HAP considerada), grups d'intervenció, comparadors emprats al grup control, durada de l'estudi i variables de resultat emprades (primàries i secundàries).

Taula 15. Característiques principals dels assaigs clínics amb ambrisentan, bosentan i macitentan

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Grups Intervenció	Grups control	Durada	Variables de resultat
Ambrisentan						
Galie, 2008* ARIES-1 ²⁵	ACA, CD, comparatiu amb placebo, multicèntric	Adults amb HAP idiopàtica o associada a: malaltia del teixit connectiu, VIH o ús d'anorexígens (N=202)	Ambrisentan 5 mg/dia (N=67) Ambrisentan 10 mg/dia (N=67)	Placebo (N=67)	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Empitjorament clínic Classe funcional (OMS) Qualitat de vida Dispnea (<i>Borg score</i>) Pèptid B natriurètic
Galie, 2008* ARIES-2 ²⁵	ACA, CD, comparatiu amb placebo, multicèntric	Adults amb HAP idiopàtica o associada a: malaltia del teixit connectiu, VIH o ús d'anorexígens (N=192)	Ambrisentan 2,5 mg/dia (N=64) Ambrisentan 5 mg/dia (N=63)	Placebo (N=65)	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Empitjorament clínic Classe funcional (OMS) Qualitat de vida Dispnea (<i>Borg score</i>) Pèptid B natriurètic
Bosentan						
Channick 2001 ²⁸	ACA, CD, comparatiu amb placebo, multicèntric	HP primària o HP associada a esclerodèrmia (N=32)	Bosentan 62,5 mg dos cops/dia durant quatre setmanes seguit de 125 mg dos cops/dia (N=21)	Placebo (N=11)	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Hemodinàmica Índex cardíac Resistència vascular pulmonar Dispnea (<i>Borg score</i>) Classe funcional (OMS) Empitjorament clínic

Rubin, 2002 BREATHE-1 ²⁹	ACA, CD, comparatiu amb placebo i multicèntric	HAP greu (classe III-IV OMS) primària o associada a alteracions del teixit connectiu (esclerodèrmia o lupus eritematós sistèmic) (N=213)	Bosentan 62,5 mg dos cops/dia durant quatre setmanes seguit de 125 mg dos cops/dia (N=74) Bosentan 62,5 mg dos cops/dia durant quatre setmanes seguit de 250 mg dos cops/dia (N=70)	Placebo (N=69)	16 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 16 setmanes <u>Secundàries</u> Dispnea (<i>Borg score</i>) Classe funcional (OMS) Empitjorament clínic
Galie, 2008 EARLY ³⁰	ACA, CD, comparatiu amb placebo i multicèntric	Pacients >12 anys amb HAP classe funcional II (OMS) HAP (N=185)	Bosentan 62,5 mg dos cops/dia durant quatre setmanes seguit de 125 mg dos cops/dia (N=93)	Placebo (N=92)	24 setmanes (6 mesos)	<u>Primària</u> Dues covariables primàries (seqüencials): 1) resistència vascular pulmonar en repòs al mes 6 (% del valor basal) i 2) canvi en la 6MWD <u>Secundàries</u> Empitjorament clínic Classe funcional (OMS) Dispnea (<i>Borg score</i>) Hemodinàmica Índex cardíac Qualitat de vida
Wilkins, 2005 SERAPH ²²	ACA, CD, amb control actiu, unicèntric	Adults amb HAP simptomàtica, classe funcional III, idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu (N=26)	Bosentan 62,5 mg dos cops/dia (4 setmanes) seguit de 125 mg dos cops/dia (N=12)	Sildenafil 50 mg dos cops/dia (quatre setmanes) seguit de 50 mg tres cops/dia (N=14)	16 setmanes	<u>Primària</u> Canvis en la massa del ventriclle dret mesurades per RMC <u>Secundàries</u> 6MWD Índex cardíac Pèptid natriurètic
Macitentan						
Pulido, 2013 SERAPHIN ³¹	ACA, CD, comparatiu amb placebo i multicèntric	Pacients >12 anys amb HAP idiopàtica, hereditària o secundària a alteracions del teixit connectiu, derivacions sistèmic-pulmonars congènites corregides, VIH o exposició a fàrmacs/toxine s. Classe funcional II a IV (N=742)	Macitentan 3 mg un cop al dia (N=250) Macitentan 10 mg un cop al dia (N=242)	Placebo un cop al dia (N=250)	6 mesos	<u>Primària</u> Variable composta de: temps des de l'inici del tractament fins al primer esdeveniment relacionat amb l'HAP (empitjorament de l'HAP, inici de tractament amb prostanoides intravenosos o subcutanis, transplantament de pulmó, o septostomia atrial) o mort deguda a qualsevol causa. <u>Secundaris</u> 6MWD Percentatge de pacients amb millora en la classe funcional (OMS) Mortalitat per HAP o hospitalització per HAP Mort per qualsevol causa

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DC: cegament doble; HAP: hipertensió arterial pulmonar; OMS: Organització Mundial de la Salut; RMC: ressonància magnètica cardiovascular; VIH: virus de la immunodeficiència humana.

* Publicació conjunta dels estudis ARIES-1 i ARIES-2

2.3.2. Resultats d'eficàcia

En la majoria d'estudis identificats (excepte l'estudi SERAPH i l'estudi SERAPHIN) la variable d'eficàcia primària emprada va ser la millora de la 6MWD mentre que a l'estudi SERAPHIN aquesta variable es va recollir com a variables secundàries. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 16.

Taula 16. Resultats d'eficàcia en la millora de la distància recorreguda en sis minuts

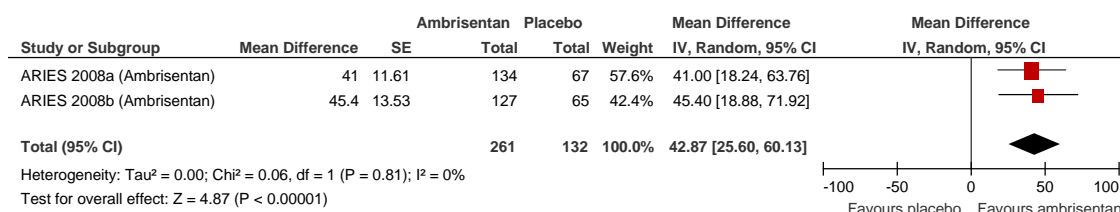
	ARIES-1 ²⁵		ARIES-2 ²⁵		Channick ²⁵	BREATHE-1 ²⁹	EARLY ³⁰	SERAPHIN ³¹	
	Ambri 5 mg ^a	Ambri 10 mg ^a	Ambri 2,5 mg	Ambri 5 mg ^a	Bose 62,5/125 mg ^a	Anàlisi combinada grups Bose	Bose 62,5/125 mg ^a	Maci 3 mg	Maci 10 mg ^a
N	67	67	64	63	21	144	86	250	242
Distància recorreguda en sis minuts a l'inici (m)	340±77	341±78	347±84	355±84	360±86	330±74	438 ±86	364±95,5	363±93,2
Canvi en la distància recorreguda en sis minuts ajustada per placebo (m)	31 IC95% 3 a 59	51 IC95% 27 a 76	32 IC95% 2 a 63	59 IC95% 30 a 89	76 IC95% 12-139	44 IC95% 21 a 67	19,1 IC95% -3,6 a 41,8	16,8 IC97,5% -2,7 a 36,4	22 IC97,5% 3,2 a 40,8
	P=0,008	P<0,001	P=0,022	P<0,001	p=0,021	P=<0,001	P= 0,0758	P=0,01	P=0,008

Ambri: ambrisentan; Bose: bosentan; Maci:macitentan

a Dosi autoritzada.

Ambrisentan va aconseguir una millora en la 6MWD respecte a placebo entre 30 m i 60 m aproximadament. Destaquen els diferents resultats obtinguts en ambdós estudis per a la dosi de 5 mg (31 m i 59 m en ARIES-1 i 2, respectivament). A banda dels resultats individuals d'ARIES-1 i ARIES-2, es disposa d'una anàlisi combinada en què es van observar millores estadísticament significatives en la 6MWD (DM: 42,87 metres (IC 95% 25,60-60,13); I2: 0%; P=0,0001) en tots els grups de dosi d'ambrisentan enfront de placebo (Figura 4).

Figura 4. 6MWD: anàlisi combinada dels estudis ARIES-1 i -2^a



a Anàlisi realitzada ad hoc per a aquest informe.

Un cop finalitzats els estudis ARIES-1 i -2 es va realitzar un estudi d'extensió. Una anàlisi exploratòria a les quaranta-vuit setmanes sobre els 280 pacients que van continuar rebent ambrisentan en monoteràpia va mostrar una mitjana de canvi en la 6MWD de 39 m (IC 95% 29 m a 49 m) a les quaranta-vuit setmanes.

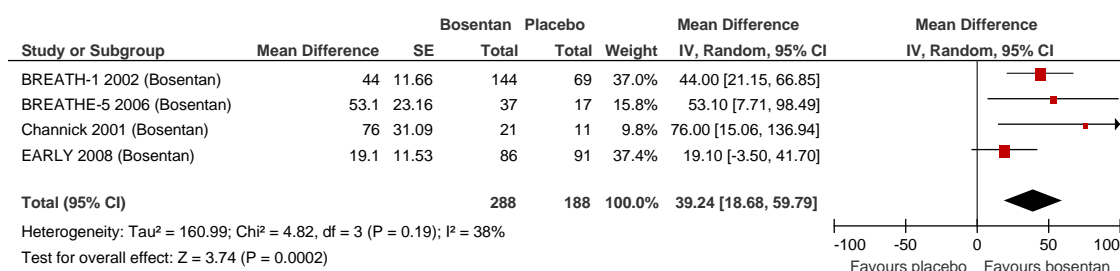
En el cas de bosentan, en l'estudi de Channick, també es va observar un manteniment de l'efecte en els pacients que van completar la visita de seguiment a la setmana 28, tot i que el nombre de pacients va ser molt reduït (bosentan n=6, placebo n=1). Aquest efecte va ser consistent a l'observat en l'estudi BREATHE-1, de disseny similar però amb un nombre més gran de pacients.

Finalment, en l'estudi EARLY –en què es va assajar l'efectivitat de bosentan sobre pacients en classe funcional II exclusivament– les millores obtingudes en la capacitat d'exercici van ser inferiors a les observades amb altres tractaments i no es va aconseguir demostrar diferències estadísticament significatives en aquesta variable als sis mesos de tractament respecte a placebo.

Es disposa d'una anàlisi combinada que agrega els resultats de millora de la 6MWD obtinguts en els estudis BREATHE-1, EARLY i Channick. Addicionalment, també s'han inclòs dades procedents de l'estudi BREATHE-5, realitzat exclusivament sobre pacients amb HAP associada a síndrome d'Eisenmenger (apartat 6.1).

Els resultats, representats a la Figura 5, mostren que bosentan comparat amb placebo incrementa la 6MWD segons l'anàlisi combinada de quatre assaigs clínics aleatoritzats (DM: 39,24 metres; IC 95% 18,68-59,79; I²: 38%; P = 0,0002; 476 pacients).

Figura 5. 6MWD: anàlisi combinada dels estudis amb bosentan^a



a Anàlisi realitzada ad hoc per aquest informe.

Addicionalment, en la publicació de Channick et al. s'ofereix una anàlisi per subgrups dels resultats obtinguts a l'anàlisi principal (Figura 6).

Figura 6. Anàlisi per subgrups en l'estudi de Channick et al.

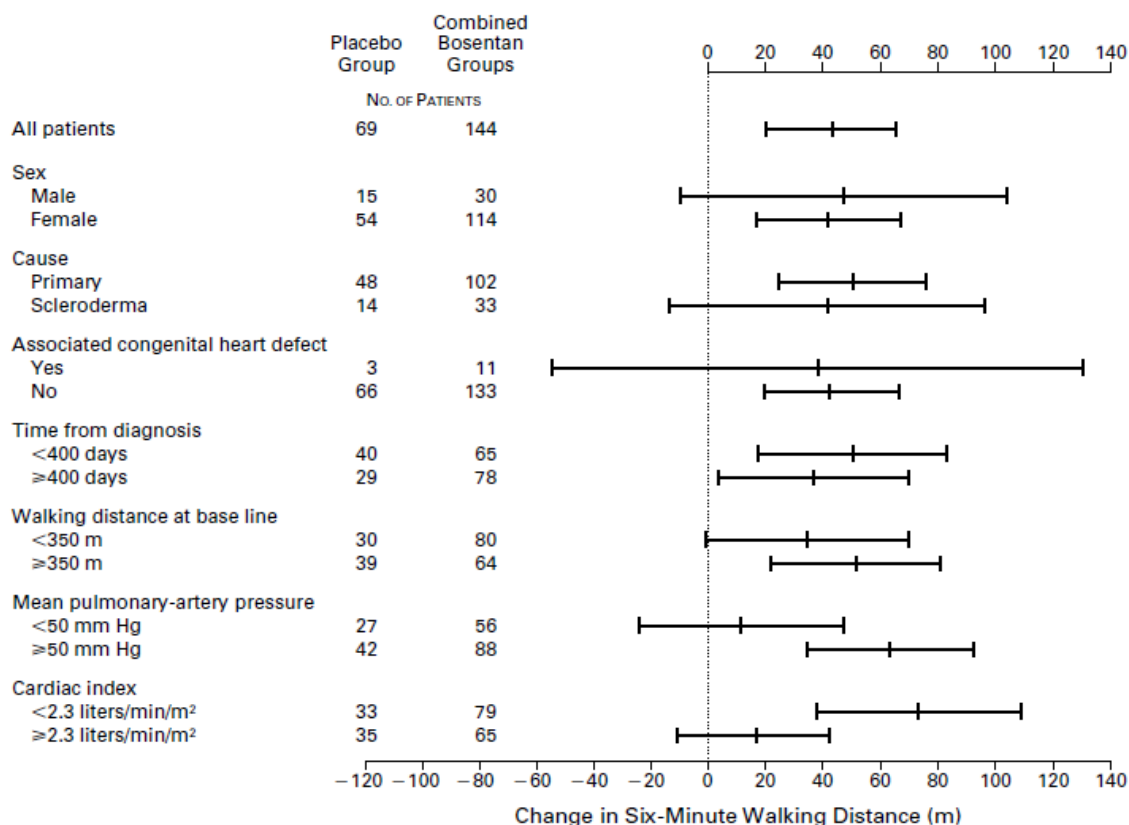


Figure 2. Effect of Treatment on the Six-Minute Walking Distance from Base Line to Week 16 in Various Subgroups. Bars represent 95 percent confidence intervals. Certain values could not be obtained for some patients. In some cases, very small subgroups of patients have been omitted from the analysis.

Pel que fa a macitentan (amb ambdues dosis) les diferències observades a la 6MWD respecte als valors basals i ajustades per placebo van ser estadísticament significatives però menors que les observades en la resta d'estudis amb antagonistes de l'endotelina.

Macitentan és el primer tractament per a l'HAP que s'ha avaluat utilitzant variables de morbiditat i mortalitat com a variables principals de l'estudi pivotal d'acord amb les darreres recomanacions de l'EMA¹⁷. En l'estudi SERAPHIN, 287 pacients van presentar un dels esdeveniments de la variable principal. Aquesta era una variable combinada de les variables següents:

- Temps fins al primer esdeveniment relacionat amb l'HAP (empitjorament de l'HAP, inici de tractament amb prostanoides intravenosos o subcutanis, transplantament de pulmó o septostomia atrial) o
- Mort per qualsevol causa.

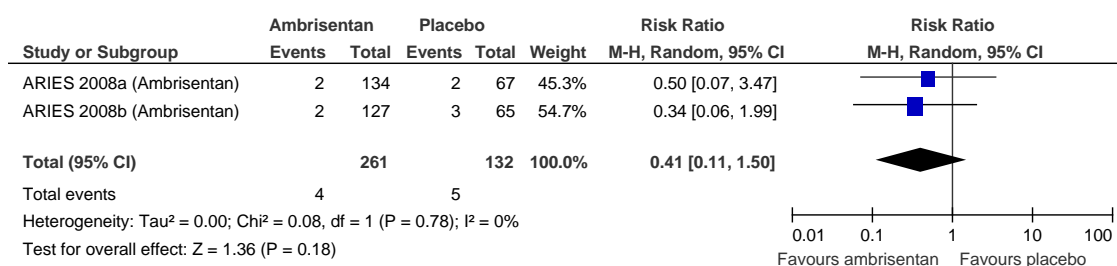
En el grup placebo el 46,4% dels pacients van presentar algun d'aquests esdeveniments, en front del 38,0% dels pacients que van rebre macitentan 3 mg/dia i del 31,4% en el grup de macitentan 10 mg/dia. L'esdeveniment més freqüent en tots els casos va ser l'empitjorament de l'HAP. La *hazard ratio* en el grup de macitentan 10 mg enfront de placebo va ser de 0,55

(IC 97,5% 0,39 a 0,76; $p < 0,001$ segons Log-rank test). Adicionalment, en la variable secundària de mort per HAP o hospitalització per HAP, la *hazard ratio* per a la dosi de macitentan 10 mg enfront de placebo va ser de 0,50 (IC 97,5% 0,34 a 0,75; $p < 0,001$ segons Log-rank test). En aquest cas, els resultats van ser atribuïts principalment al percentatge d'hospitalitzacions³¹.

Es disposa de dues metanàlisis en termes de mortalitat per a ambrisentan i bosentan a partir dels assaigs clínics identificats.

En el cas d'ambrisentan es va realitzar una anàlisi combinada dels resultats dels estudis ARIES-1 i -2 (Figura 7) en què no s'observen diferències estadísticament significatives entre els grups de comparació en relació amb la mortalitat per qualsevol causa [4/261 (1,53%) enfront de 5/132 (3,78%); RR 0,41 (IC 95% 0,11-1,50), I²: 0%; P=0,18]. Aquests resultats s'han d'interpretar considerant que només inclouen dades procedents de dos estudis de dotze setmanes de durada i que va haver-hi heterogeneïtat en les dosis d'ambrisentan emprades.

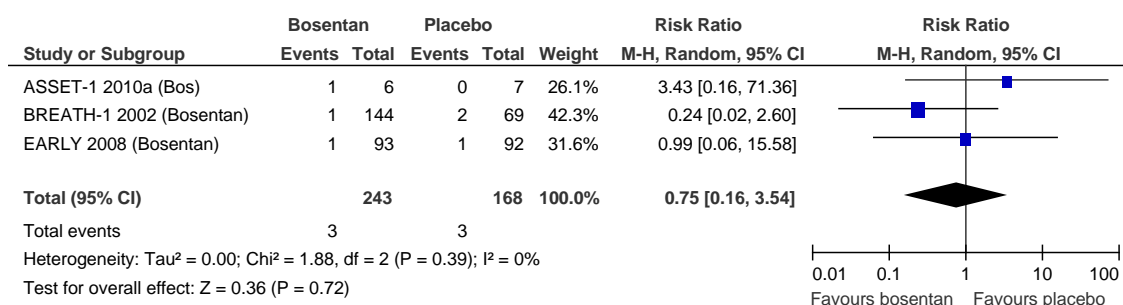
Figura 7. Mortalitat: anàlisi combinada dels estudis ARIES-1 i -2^a



a Anàlisi realitzada ad hoc per aquest informe.

Així mateix, es va realitzar una anàlisi combinada considerant els resultats de bosentan en què es va detectar almenys una mort en qualsevol dels grups de tractament. Els resultats mostrats a la Figura 8 indiquen que no hi va haver cap diferència significativa de mortalitat per qualsevol causa entre bosentan i placebo [3/243 (1,23%) enfront de 3/168 (1,78%); RR 0, 75 (IC 95% 0,16-3,54), I²: 0%; P = 0,72].

Figura 8. Mortalitat: anàlisi combinada dels estudis amb bosentan^a



a Anàlisi realitzada ad hoc per aquest informe.

Nota: l'estudi ASSET-1 va ser realitzat exclusivament en pacients amb HAP i anèmia falciforme; l'estudi EARLY va incloure únicament pacients amb classe funcional II.

Els resultats obtinguts no són estadísticament significatius i mostren una alta heterogeneïtat entre estudis, fet que dificulta la interpretació dels resultats agregats.

2.3.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Pràcticament la totalitat dels pacients en què s'han estudiat els antagonistes dels receptors de l'endotelina presentaven HAP idiopàtica o secundària a alteracions del teixit connectiu i la majoria es trobaven a les classes funcionals II i III de l'OMS. També es disposa de l'estudi EARLY dissenyat específicament per avaluar els efectes del tractament sobre pacients en classe funcional II (Taula 17).

Els estudis pivotals d'ambrisentan i bosentan no van incloure cap pacient amb HAP secundària a cardiopatia congènita. En el cas de bosentan, s'ha identificat un assaig realitzat de manera específica en pacients amb síndrome d'Eisenmenger que es tracta a l'apartat 6. L'estudi pivotal de macitentan sí que va incloure gairebé un 9% de pacients amb HAP secundària a alteracions cardíques congènites.

Taula 17. Característiques dels pacients inclosos als estudis amb antagonistes de l'endotelina

	ARIES-125			ARIES-225			Channick28		BREATHE-129		SERAPHIN31	
	Plac	Ambri 5 mg	Ambri 10 mg	Plac	Ambri 2,5 mg	Ambri 5 mg	Plac	Bose 62,5/125 mg	Plac	Bose 125+250	Plac	Maci 10 mg
Subtipus d'HAP N (%)												
HAPI	43 (64)	42 (63)	41 (61)	42 (65)	42 (66)	41 (65)	10 (91)	17 (81)	48 (70) ^a	102 (71) ^a	126 (51)	134 (55,6)
HAPH	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			3 (1,2)	2 (0,8)
HAP-TC	21 (31)	19 (28)	22 (33)	22 (34)	19 (30)	21 (33)	0 (0)	0 (0)	21 (30)	42 (29)	81 (32,8)	73 (30,3)
HAP-CC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26 (10,5)	21 (8,7)
HAPA-FoT	1 (2)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,2)	5 (2,1)
HAP-VIH	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,2)	6 (2,5)
Classe funcional de l'OMS N (%)												
I	2 (3)	1 (2)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)
II	23 (34)	20 (30)	22 (33)	24 (37)	34 (53)	28 (44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	129 (51,8)	120 (49,6)
III	41 (61)	40 (60)	36 (54)	37 (57)	29 (45)	33 (52)	11 (100)	21 (100)	65 (94)	130 (90)	116 (46,6)	116 (47,9)
IV	1 (2)	6 (9)	7 (10)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	14 (10)	4 (1,6)	5 (2,1)

Ambri: ambrisentan; Bose: bosentan; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HAP-CC: hipertensió arterial pulmonar associada a malalties cardíques congènites; HAP-FoT: hipertensió arterial pulmonar induïda per fàrmacs o toxines; HAPH: hipertensió arterial pulmonar hereditària; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; HAP-TC: hipertensió arterial pulmonar secundària a malalties del teixit connectiu; Maci: macitentan; OMS: Organització Mundial de la Salut; Plac: placebo

a. Definit amb la nomenclatura anterior: HAP primària.

Dels set estudis identificats, només quatre van emprar com a variable principal d'eficàcia la 6MWD, tots ells enfront de placebo, tot i que en un (Channick et al. que avaluava bosentan) el reduït nombre de pacients (n=32) fa difícil l'extrapolació de resultats i l'anàlisi de subgrups. Per la seva banda, macitentan és el primer fàrmac que disposa d'un gran estudi clínic, de bona qualitat i que ofereix resultats d'eficàcia sobre variables de rellevància clínica.

L'únic estudi d'un antagonista dels receptors de l'endotelina enfront de comparador actiu ja ha estat comentat prèviament (estudi SERAPH) i no disposa de la qualitat metodològica suficient per poder ser emprat en l'avaluació de l'eficàcia.

En els estudis ARIES-1 i ARIES-2 el tractament concomitant amb bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol, iloprost o treprostinil no estava permès. En el cas de bosentan, inicialment el disseny dels estudis no permetia el tractament amb altres fàrmacs específics de l'HAP (epoprostenol, en aquell moment) però el protocol de l'estudi EARLY va ser modificat per permetre l'administració concomitant de sildenafil en el moment en què aquest es va comercialitzar (15% dels pacients de l'estudi). En els pacients inclosos a l'assaig SERAPHIN amb macitentan, més recent, sí que estaven permesos els tractaments concomitants amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (61,4%), prostanoides orals o inhalats (5,4%).

Novament, la comparació indirecta entre els estudis dels diferents antagonistes de l'endotelina es fa difícil, atesa la diferent qualitat i disseny dels estudis (grandària mostral, durada) així com les diferències en les característiques basals dels pacients inclosos.

2.3.4. Conclusions

La majoria de dades sobre eficàcia dels antagonistes dels receptors de l'endotelina en el tractament de l'HAP procedeixen d'estudis comparatius amb placebo i de menys de setze setmanes de durada. Bosentan i ambrisentan aconseguixen una millora de la 6MWD enfront de placebo aproximadament de 40 m en pacients amb HAP idiopàtica o secundària a alteracions del teixit connectiu i en classes funcionals II-III de l'OMS. En pacients amb millor estat funcional (classe II de l'OMS) la millora obtinguda amb bosentan es més reduïda i no sembla ser diferent a placebo. Cap dels dos fàrmacs no ha mostrat diferències quant a la mortalitat enfront de placebo en l'anàlisi combinada de les dades procedents dels seus estudis respectius.

Macitentan, un antagonista dels receptors de l'endotelina d'aprovació recent, és el primer tractament específic de l'HAP que ha demostrat reducció de la morbiditat-mortalitat enfront de placebo en un assaig gran, de bona qualitat i durada més llarga.

La comparació indirecta entre fàrmacs no és possible a causa de l'heterogeneïtat entre estudis.

2.4. Eficàcia dels anàlegs sintètics de la prostaciclina

2.4.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada

S'han identificat cinc assaigs clínics que avaluen l'eficàcia i la seguretat dels anàlegs sintètics de la prostaciclina en el tractament de l'HAP, tres amb el principi actiu epoprostenol (**Rubin et al. 1990**³²; **Barst et al. 1996**³³; i **Badesch et al. 2000**³⁴), un que avalua l'iloprost inhalat (**AIR**³⁵) i dos amb treprostinil d'administració subcutània (**Simonneau et al. 2002**³⁶). En el cas de treprostinil també es disposa d'un assaig comparatiu amb placebo però que tenia un objectiu principal de seguretat i va incloure un nombre reduït de pacients (**McLaughlin et al. 2003**³⁷). Així mateix, també s'han publicat alguns estudis per explorar

l'eficàcia i la seguretat del canvi de tractament a treprostinil subcutani en pacients en tractament estable amb epoprostenol. S'ha identificat un assaig clínic aleatoritzat i comparatiu amb placebo (**Rubefire 2007**³⁸) adreçat a avaluar aquesta estratègia de tractament.

Atesa la data de publicació d'alguns d'aquests treballs s'han detectat algunes diferències entre la terminologia emprada per classificar els pacients inclosos i el seu nivell de gravetat i la terminologia emprada actualment.

A la Taula 18 es mostren les característiques principals dels assaigs clínics identificats: disseny, població inclosa (N i tipus d'HAP considerada), grups d'intervenció, comparadors emprats al grup control, durada de l'estudi i variables de resultat emprades (primàries i secundàries).

Taula 18. Característiques principals dels assaigs clínics amb epoprostenol i iloprost

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Grups Intervenció	Grups control	Durada	Variables de resultat
Epoprostenol						
Rubin 1990 ³²	ACA, obert, comparatiu amb teràpia convencional, multicèntric	HPP (N=23)	Epoprostenol en infusió contínua intravenosa a dosi òptima ^a (N=11)	Teràpia convencional (anticoagulants, vasodilatadors orals i diürètics) (N=12)	8 setmanes	Variables hemodinàmiques 6MWD Millora de la classe funcional
Barst 1996 ³³	ACA, obert, comparatiu amb teràpia convencional	HPP amb classe funcional NYHA III-IV (N=81)	Epoprostenol en infusió contínua intravenosa a dosi òptima (N=41)	Teràpia convencional (N=40)	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Qualitat de vida (<i>Chronic Heart Failure Questionnaire, Nottingham Health Profile, Dyspnea-Fatigue Rating</i>) Hemodinàmica Supervivència
Badesch 2000 ³⁴	ACA, obert, comparatiu amb teràpia convencional	HP secundària a esclerodèrmia ^b (N=111)	Epoprostenol en infusió contínua intravenosa a dosi ajustada segons resposta i tolerància (N=56)	Teràpia convencional (N=55)	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Hemodinàmica Dispnea (<i>Índex de Brog; Dyspnea-Fatigue Rating</i>) Millora en la classe funcional (NYHA) Recompte d'úlceres digitals Gravetat de la síndrome de Raynaud

a Dosi òptima determinada durant la fase prealeatorització i definida com la dosi que produïa el màxim benefici hemodinàmic sense efectes adversos significatius.

b Esclerosi sistèmica amb esclerodèrmia difusa o limitada; esclerosi sistèmica amb alguna altra alteració del teixit connectiu; presència de trets evidents d'esclerosi sistèmica.

Iloprost						
Olschewski, 2002 AIR³⁵	ACA, cegament doble, comparatiu amb placebo i multicèntric	HPP, HP associada als inhibidors de la gana, HP associada a esclerodèrmia, HP tromboembòlica crònica inoperable Classe funcional III-IV (N=203)	Iloprost 2,5 o 5,0 mcg inhalat/ 6-9 cops al dia (N=101)	Placebo inhalat (N=102)	12 setmanes	<u>Primària</u> % de pacients amb un increment $\geq 10\%$ en la 6MWD a les 12 setmanes Millora en la classe funcional NYHA <u>Secundàries</u> Canvis en la 6MWD Classe funcional (NYHA) Dispnea (<i>Índex de Mahler</i>) Variables hemodinàmiques Qualitat de vida Empitjorament clínic Mort Necessitat de transplantament
Treprostinil ^c						
Simmoneau 2002³⁶	ACA, cegament doble, comparatiu amb placebo, multicèntric	HPP o HP associada a alteracions del teixit connectiu o a derivacions sistèmico-pulmonars congènites. Classe funcional II-IV NYHA (N=470)	Treprostinil en infusió contínua subcutània (DI: 1,25 ng/kg/min, DM: segons resposta i tolerància; Dmàx: 22,5 ng/kg/min) (n=233)	Placebo (N=236)	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Dispnea (<i>Borg Dyspnea Scale</i>) Hemodinàmica Qualitat de vida (<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>)
McLaughlin 2003^{37,d}	ACA, cegament doble, comparatiu amb placebo, multicèntric. Objectiu principal de seguretat	HPP classe funcional III-IV (N=26)	Treprostinil en infusió contínua subcutània (DI: 2,5-5,0 ng/kg/min, DM: segons resposta i tolerància; Dmàx: 20 ng/kg/min) (n=17)	Placebo (N=9)	8 setmanes	<u>Primària</u> Efectes adversos <u>Secundàries</u> 6MWD a les 12 setmanes Dispnea (<i>Borg Dyspnea Scale</i>) Hemodinàmica
Rubefire 2007³⁸	ACA, cegament doble, comparatiu amb placebo, multicèntric.	Pacients amb HAP (idiopàtica/familiar, associada a: esclerodèrmia, derivacions sistèmico-pulmonars congènites VIH, o hipertensió portal) en tractament estable amb epoprostenol. Classe funcional OMS II-III (N=22)	Treprostinil en infusió contínua subcutània) (n=14)	Placebo (N=8)	8 setmanes	<u>Primària</u> Temps fins a empitjorament clínic <u>Secundàries</u> 6MWD Dispnea (<i>Borg Dyspnea Scale, Dyspnea fatigue index</i>) Simptomatologia d'HAP Hospitalitzacions per causa cardiovascular

c Treprostinil no té la indicació aprovada per al tractament de l'HAP a Espanya ni es troba comercialitzat al nostre àmbit.

d Aquesta publicació recull els resultats de tres ACA pilot: 1) epoprostenol IV vs. treprostinil IV; 2) treprostinil IV vs.

treprostinil SC; i 3) treprostinil SC vs. placebo. A la Taula 18 es fa referència únicament als resultats del tercer estudi.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DI: dosi inicial, DM: dosi de manteniment; Dmàx: dosi màxima; HP: hipertensió pulmonar; HPP: hipertensió pulmonar primària; NYHA: New York Heart Association. OMS: Organització Mundial de la Salut; VIH: virus de la immunodeficiència humana

2.4.2. Resultats d'eficàcia

La millora en la capacitat d'exercici mesurada mitjançant el canvi en la 6MWD va ser la variable principal d'eficàcia en tots els estudis d'epoprostenol i en l'estudi pivotal de treprostinil (Simonneau). En el cas d'iloprost i en els altres dos assaigs amb treprostinil subcutani va ser considerada com a variable secundària. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 19.

Taula 19. Resultats d'eficàcia en la millora de la distància recorreguda en 6 minuts

	Rubin 1990 ³²		Barst 1996 ³³		Badesch 2000 ³⁴		AIR ³⁵		Simonneau 2002 ^{36,a}		McLaughlin 2003 ^{37,a}		Rubenfire 2007 ^{38,a}	
	TC	Epo	TC	Epo	TC	Epo	PBO	Ilo	PBO	Trep	PBO	Trep	PBO	Trep
N	12	11	40	41	55	56	102	101	236	233	9	17	8	14
Distància recorreguda en 6 minuts a l'inici (m)	205	246	272	316	240	270	315	332	327	326	379	373	ND	ND
			± 23	± 18			± 96	± 93	± 6	± 5				
Distància recorreguda en 6 minuts final (m)	292	378	257	348	192	316	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
			± 24	± 17										
Canvi en la distància recorreguda en 6 minuts des de l'inici fins al final (m)	87 (IC95% 21,7 a 135,8 p=0,022) ^b	132 (IC95% 49,8 a 212,6; p=0,011) ^b	-15	32	-48	46	ND	36,4 (valor ajustat per PBO)	0	10	6 ± 28	37 ± 17	-357,4 ± 68,8	-35,2 ± 40,1
p-value	ND ^c		p<0,003		p<0,001		P=0,004		p= 0,006		p=NS		p=0,0041	

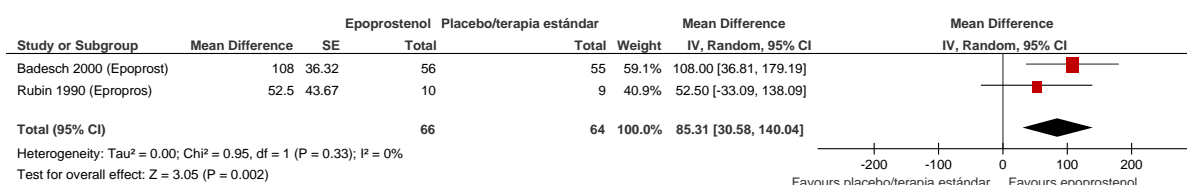
Epo: epoprostenol; Ilo: iloprost; ND: no disponible; NS: no significatiu. PBO: placebo; TC: tractament convencional; Trep: treprostinil

- a Treprostinil no té la indicació aprovada per al tractament de l'HAP a Espanya ni es troba comercialitzat al nostre àmbit.
- b p de la diferència pre-post tractament.
- c Els resultats de la variable distància recorreguda en 6 minuts van ser exploratoris i no es va dur a terme una anàlisi estadística entre el grup tractament i el grup de teràpia convencional.

Mentre que als estudis de Barst et al. i Badesch et al. es van observar diferències estadísticament significatives en el canvi en la 6MWD, a l'estudi de Rubin l'anàlisi d'eficàcia únicament es va limitar a una comparació entre l'inici i els resultats als dos mesos tant per a epoprostenol com per al tractament convencional. No es va realitzar anàlisi estadística entre els dos grups.

A la Figura 9 es mostren els resultats de l'anàlisi agrupada dels estudis de Badesch i Rubin.

Figura 9. 6MWD: anàlisi combinada dels estudis amb epoprostenol



a Anàlisi realitzada ad hoc per aquest informe

En l'estudi AIR, el percentatge de pacients amb una millora $\geq 10\%$ en la distància caminada en sis minuts a la setmana 12 va ser lleugerament superior en els pacients que van rebre iloprost que en els que van rebre placebo, tot i que la diferència no va ser estadísticament significativa ($p=0,006$). En canvi, sí que es van trobar diferències en el canvi absolut de la distància caminada en sis minuts (variable secundària) tal com es mostra a la Taula 19. Respecte a l'altre covariable primària, el percentatge de pacients amb una millora en la classe funcional de l'NYHA, es van trobar diferències estadísticament significatives a favor d'iloprost ($p=0,03$). L'anàlisi conjunta d'ambdues variables primàries no va mostrar diferències entre grups de tractament³⁵.

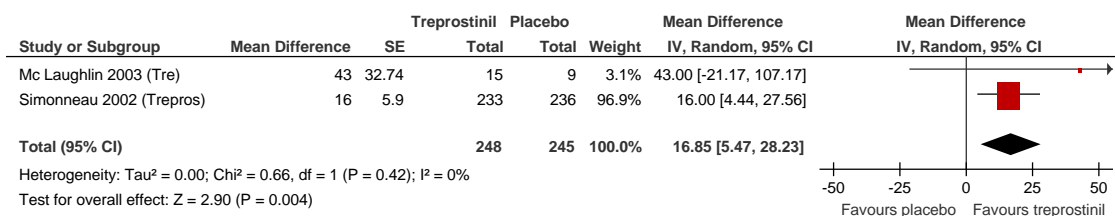
En el cas de treprostinil, en l'estudi pivotal es va observar una diferència estadísticament significativa entre ambdós grups de tractament en la millora de la capacitat d'exercici. Després de dotze setmanes de tractament, treprostinil va aconseguir millorar en 16 m la 6MWD respecte a placebo³⁶.

De manera semblant, tal com mostra la Taula 19, en el segon estudi realitzat amb treprostinil (Laughlin et al.) també es va observar una tendència cap a la millora de la capacitat d'exercici. La mitjana de millora en la 6MWD va ser de 37 metres en els pacients que van rebre treprostinil enfront de 6 metres en els pacients que van rebre placebo, tot i que aquesta diferència no va aconseguir ser estadísticament significativa (cal recordar, però, que en aquest estudi es tractava d'una variable secundària)³⁷.

En el cas de l'assaig de Rubenfire el resultat observat en el grup de tractament amb treprostinil va estar afectat pel cas concret d'un pacient que va patir una davallada de la distància en sis minuts de 338 deguda a una desconnexió involuntària i que va passar inadvertida del dispositiu d'infusió de fàrmac³⁸.

A la Figura 10 es mostren els resultats de l'anàlisi combinada dels dos assaigs clínics aleatoritzats (Simonneau i McLaughlin) que mostra que treprostinil va incrementar significativament la distància caminada en sis minuts (DM: 16,85; IC 95% 5,47 a 28,23; $p=0,004$; $n=493$ pacients).

Figura 10. Anàlisi combinada dels dos assaigs clínics amb treprostinil subcutani^a

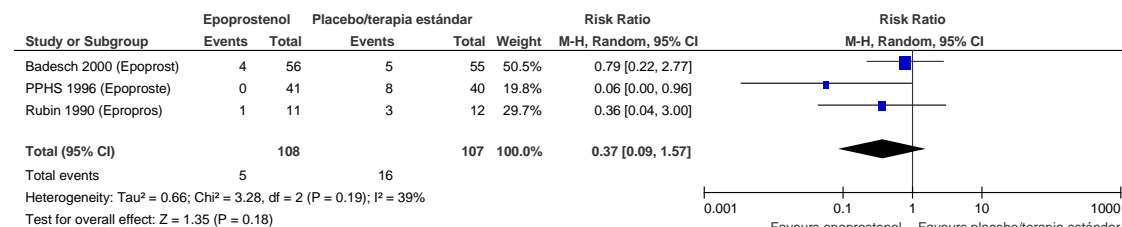


a Anàlisi realitzada ad hoc per aquest informe

No es disposa d'anàlisi dels resultats d'eficàcia per subgrups en cap dels fàrmacs estudiats. Respecte a la mortalitat, l'assaig de Barst apunta a un benefici en el cas de tractament amb epoprostenol on no es va produir cap mort (enfront de 8 morts en el grup de teràpia convencional, $p=0,003$)³³. L'anàlisi combinada de tres assaigs clínics aleatoritzats mostra

que el risc de mortalitat no difereix significativament entre l'epoprostenol i el tractament convencional [5/108 (4,62%) enfront de 16/107 (14,95%); RR 0,37 (IC 95% 0,09-1,57); I²: 39%; P=0,18] (Figura 11).

Figura 11. Mortalitat: anàlisi combinada dels estudis amb epoprostenol^a



a Anàlisi realitzada ad hoc per aquest estudi.

En l'estudi de Rubenfire, adreçat a avaluar el benefici del canvi a treprostínil en pacients que rebien epoprostenol, es va emprar com a variable principal el temps fins a empitjorament clínic. Així, en aquest assaig es va observar que 7 dels 8 pacients (88%) que van canviar tractament a placebo van empitjorar, per comparació a 1 de 14 pacients (7%) en el grup de treprostínil. L'únic pacient que va rebre placebo i no va presentar empitjorament presentava una classe funcional I (va ser una desviació autoritzada del protocol atès que aquests pacients a priori no complien els criteris d'inclusió)³⁸.

2.4.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

El primer assaig aleatoritzat realitzat amb epoprostenol va ser publicat el 1990 i compta amb importants limitacions metodològiques. No es va establir una variable principal d'eficàcia ni un efecte esperat que permetés realitzar el càlcul de grandària mostral necessari. De manera arbitrària es van incloure 24 pacients. Encara que a l'estudi es va incloure un grup comparatiu, aquest era de teràpia convencional i no es va emprar placebo, de manera que no hi havia cegament de pacients ni d'investigadors. L'estudi comparatiu va durar vuit setmanes i a continuació hi va haver una extensió de divuit mesos³².

Posteriorment es va dur a terme l'assaig de Barst et al., amb major qualitat però que també va incloure un nombre limitat de pacients (n=81) i va presentar limitacions importants, com l'absència d'un grup control amb placebo i de cegament doble. Aquestes limitacions, tal com apunten els autors, són inherents al fàrmac d'estudi atès que, per raons ètiques, no seria adequat subministrar un placebo mitjançant un catèter venós central, amb el conseqüent risc de complicacions greus (infeccions, sèpsia, trombus, etc.) i, d'altra banda, epoprostenol s'associa a determinats efectes adversos (rubor) que fan impossible el cegament³³.

A la Taula 20 es mostren les característiques dels pacients inclosos en els diferents estudis amb anàlegs de prostaciclina. En l'estudi de Rubin la caracterització dels pacients inclosos va ser molt limitada. Es va registrar la classe funcional dels pacients segons la classificació de la New York Heart Association (gairebé tots corresponents a una classe III) i tots els pacients van ser classificats com HP primària que, molt probablement, correspondrien a l'HAP idiopàtica o hereditària de la classificació actual. Aquesta situació és similar en l'estudi

de Barst et al., tot i que en aquest cas es va incloure un percentatge més alt de pacients de major gravetat, en classe funcional IV (al voltant del 24-28%).

Taula 20. Característiques dels pacients inclosos als estudis amb anàlegs de la prostaciclina

	Rubin 1990 ³²		Barst 1996 ³³		Badesch 2000 ³⁴		AIR ³⁵		Simonneau 2002 ^{36,a}		McLaughlin 2003 ^{37,a}		Rubenfire 2007 ^{38,a}	
	TC	Epo	TC	Epo	TC	Epo	PBO	Ilo	Plac	Trep	PBO	Trep	PBO	Trep
Subtipus d'HAP N (%)														
HP primària/idiopàtica	12 (100)	11 (100)	40 (100)	41 (100)	-	-	51 (50)	51 (50,5)	136 (58)	134 (58)			6 (75)	10 (71)
HP secundària	-	-	-	-	55 (100) ^b	56 (100) ^b			42 (18)	42 (18)			2 (25)	4 (29)
Anorexígens	-	-	-	-	-	-	5 (4,9)	4 (4)						
Malaltia del col·lagen	-	-	-	-	-	-	22 (21,6)	13 (12,9)	49 (20)	41 (17)			1 (13)	2 (14)
Tromboembòlica crònica	-	-	-	-	-	-	24 (23,5)	33 (32,7)						
Derivacions sistèmico-pulmonars congènites									51 (22)	58 (25)			0 (0)	1 (7)
Hipertensió portopulmonar													1 (13)	1 (7)
Classe funcional de l'NYHA N (%)													Classificació OMS	
I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (13)	0 (0)
II	1 (8,3)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	4 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	28 (12)	25 (11)	0 (0)	0 (0)	3 (38)	9 (64)
III	6 (50)	9 (81,8)	29 (73)	31 (76)	45 (82)	42 (75)	59 (57,8)	60 (59,4)	192 (81)	190 (82)	25 (96)	0 (0)	4 (50)	5 (36)
IV	5 (41,6)	1 (9,1)	11 (28)	10 (24)	6 (11)	13 (23)	43 (42,2)	41 (40,6)	16 (7)	18 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Epo: epoprostenol; Ilo: iloprost; NYHA: New York Heart Association; PBO: placebo; TC: Teràpia convencional; Trep: treprostínil

a Treprostínil no té la indicació aprovada per al tractament de l'HAP a Espanya ni es troba comercialitzat al nostre àmbit.

b Es van incloure únicament pacients amb HAP secundària a esclerodèrmia.

L'assaig de Badesch va ser el primer a estudiar l'eficàcia de la prostaciclina en pacients amb HP secundària atès que els estudis previs s'havien focalitzat en HP primària. En aquest estudi els pacients es descriuen com afectats per HP secundària a esclerodèrmia, tot i que també es menciona que un percentatge al voltant del 10% tenien, addicionalment, antecedents de consum d'anorexígens³⁴.

En l'assaig dut a terme amb iloprost la població de pacients inclosa era heterogènia quant a etiologia i els resultats d'eficàcia no van ser consistents en tots els grups, sinó que es va observar que els pacients amb major benefici del tractament amb iloprost van ser el diagnosticats amb HP primària³⁵.

Per a treprostínil, la majoria dels pacients inclosos també presentaven HAP primària i respecte a la gravetat dels pacients reclutats, la majoria corresponien a una classe funcional de la NYHA/OMS grau III (especialment en el cas de l'estudi pivotal de Simonneau)³⁶⁻³⁸.

2.4.4. Conclusions

La qualitat de l'evidència de què es disposa per als anàlegs de la prostaciclina és inferior a la d'altres fàrmacs desenvolupats posteriorment. Això és degut en part al fet que van ser dels primers fàrmacs a assajar-se per a aquesta patologia, però també influeixen limitacions intrínseques de mateix fàrmac (epoprostenol, principalment).

Els estudis realitzats amb epoprostenol són de qualitat baixa, ja que no van ser controlats amb placebo i van incloure un nombre molt reduït de pacients amb HAP primària i classe funcional III-IV. El tractament amb epoprostenol es va associar a una millora respecte a la teràpia convencional en la 6MWD al voltant de 50-95 m. Iloprost i treprostinil també han demostrat una millora en aquesta variable en un perfil de pacient semblant, però de menor magnitud.

Alguns resultats indiquen que el tractament amb epoprostenol podria perllongar la supervivència però les dades no són totalment concloents.

2.5. Eficàcia dels estimuladors de la guanilat-ciclasa soluble (GCs)

2.5.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada

S'ha identificat un assaig clínic per a riociguat en la indicació avaluada –HAP–: l'estudi **PATENT-1**³⁹.

A la Taula 21 es mostren les característiques principals de l'estudi PATENT-1: disseny, població inclosa (N i tipus d'HAP considerada), grups d'intervenció, comparadors emprats en grup control, durada de l'estudi i variables de resultat emprades (primàries i secundàries).

Taula 21. Característiques principals dels assaigs clínics amb riociguat

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Grups intervenció	Grups control	Durada	Variables de resultat
Riociguat						
Ghofrani et al., 2013	ACA, CD, comparatiu amb placebo, multicèntric	Pacients amb HAP idiopàtica, familiar o associada amb: malaltia del teixit connectiu, malaltia cardíaca congènita, hipertensió portal amb cirrosi o ús d'anorexígens o amfetamines (N=443)	Riociguat ajustat fins a 2,5 mg tres cops al dia, màxim (N=254)	Placebo (N=126)	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Resistència vascular pulmonar NT-proBNP Classe funcional (OMS) Empitjorament clínic Dispnea (<i>Borg score</i>) Qualitat de vida (EQ-5D i LPH)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: cegament doble; EQ-5D: *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire*; HAP: hipertensió arterial primària; LPH: *Living with Pulmonary Hypertension questionnaire*; OMS: Organització Mundial de la Salut

a Aquest braç va ser inclòs amb finalitats exploratòries i no es va incloure a les anàlisis d'eficàcia.

2.5.2. Resultats d'eficàcia

La millora en la capacitat d'exercici es va avaluar mitjançant els canvis en la 6MWD. A la Taula 22 es mostren els resultats obtinguts per aquesta variable en el grup que va rebre riociguat titulat a una dosi màxima de 2,5 mg tres cops al dia.

Les dades d'eficàcia obtingudes al grup de dosi màxima 1,5 mg tres cops al dia van ser només exploratòries i no es va realitzar cap anàlisi estadística enfront de placebo. En aquest grup la millora obtinguda en la variable principal al cap de dotze setmanes de tractament va ser de 31±79 m (dades absolutes, el canvi ajustat per placebo no es troba disponible).

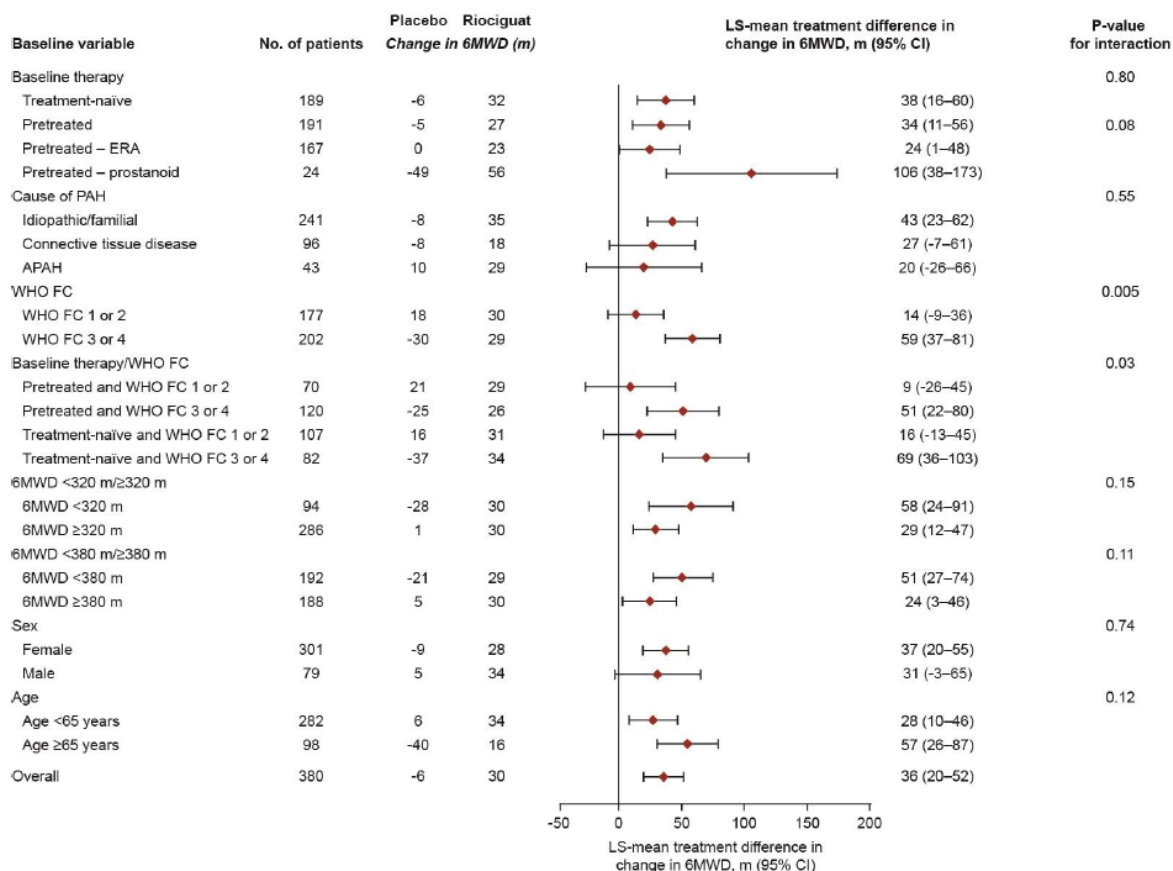
Taula 22. Resultats d'eficàcia en la millora de la distància recorreguda en sis minuts

	PATENT-1	
	Placebo	Riociguat dosi màxima 2,5 mg tres cops dia
N	126	254
Distància recorreguda en sis minuts a l'inici (m)	368±75	361±68
Canvi en la distància recorreguda en sis minuts ajustada per placebo (m)	-	36 IC95% 20 a 52 P<0,001

Un cop finalitzat l'estudi PATENT-1 els pacients van tenir la possibilitat de continuar tractament a l'estudi d'extensió PATENT-2. Els resultats de l'anàlisi intermèdia mostren un manteniment de l'efecte observat amb la dosi de 2,5 mg al PATENT-1.

Adicionalment es disposa del resultat de l'anàlisi de subgrups preespecificada (Figura 12).

Figura 12. Anàlisi per subgrups a l'estudi PATENT-1



No es disposa de dades sobre mortalitat per riociguat.

2.5.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

L'estudi PATENT-1 amb riociguat és un estudi de bona qualitat tot i que compta amb limitacions com la curta durada (12 setmanes) i la utilització d'una variable de resultat intermèdia (6MWD) sense oferir dades d'eficàcia en termes de morbiditat-mortalitat.

Tal com mostra la Taula 22, en aquest assaig l'HAP idiopàtica va ser el diagnòstic majoritari i respecte a la gravetat de l'afecció la majoria de pacients es trobaven en una classe funcional de l'OMS grau II-III. En aquest estudi el percentatge de pacients en classe funcional II va ser lleugerament superior que en estudis previs amb altres fàrmacs específics per a l'HAP.

Taula 22. Característiques dels pacients inclosos als estudis amb riociguat

	Riociguat ³⁹		
	Placebo	Riociguat dosi màxima 2,5 mg tres cops dia	Riociguat dosi màxima 1,5 mg tres cops dia
Subtipus d'HAP N (%)			
HAPI	84 (67)	149 (59)	39 (62)
HAPH (familiar)	1 (1)	7 (3)	1 (2)
HAP associada a malaltia del teixit connectiu	25 (20)	71 (28)	15 (24)
HAP associada a malaltia cardíaca congènita	12 (10)	15 (6)	8 (13)
HAP associada a hipertensió portopulmonar	2 (2)	11 (4)	0
HAP associada a ús d'anorexígens o amfetamines	2 (2)	1 (<1)	0
Classe funcional de l'OMS N (%)			
I	4 (3)	5 (2)	5 (8)
II	60 (48)	108 (43)	19 (30)
III	58 (46)	140 (55)	29 (62)
IV	3 (2)	1 (<1)	0
Dades no disponibles	1 (1)	0	0

HAP: hipertensió arterial pulmonar; HAPH: hipertensió arterial pulmonar heretable; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; OMS: Organització Mundial de la Salut

Els pacients podien rebre de manera concomitant antagonistes dels receptors de l'endotelina (44% dels pacients; principalment amb bosentan) o prostanoides no intravenosos (6% dels pacients, la majoria iloprost inhalat). A causa de la interacció entre els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 i riociguat, la seva administració concomitant no estava permesa. Els resultats observats en la variable principal no van mostrar diferències entre grups.

No es disposa de cap assaig clínic comparatiu directe entre riociguat i la resta de tractaments específics de l'HAP.

2.5.4. Conclusions

Riociguat és el primer fàrmac d'un nou grup terapèutic per a l'HAP que actua mitjançant l'estimulació de la guanilat-ciclasa soluble. Ha estat estudiat principalment en pacients amb HAPI o HAP associada a malaltia del teixit connectiu en classe funcional II-III, on ha demostrat unes millores de la 6MWD d'uns 36 m després de dotze setmanes de tractament. En canvi, a diferència d'altres fàrmacs autoritzats al mateix moment, no disposa de resultats en termes de morbiditat-mortalitat. Tampoc no ha estat comparat enfront d'altres tractaments.

3. REVISIÓ DE LA SEGURETAT DELS FÀRMACS PER AL TRACTAMENT ESPECÍFIC DE L'HAP

Les recomanacions referents a la manera òptima d'avaluar la seguretat dels fàrmacs específics destinats al tractament de l'HAP són molt escasses.

Les mateixes guies d'investigació clínica de l'EMA reconeixen que atesa la raresa de la patologia és molt probable que en el moment del registre d'un nou fàrmac les dades de seguretat disponibles siguin molt limitades. Per aquesta raó es recomana la realització d'estudis d'extensió oberts així com l'establiment de sistemes de recollida de notificacions d'esdeveniments adversos i interaccions una vegada que el fàrmac ja ha estat comercialitzat¹⁷.

No s'ha determinat cap variable de resultat concreta que s'adreci a valorar algun aspecte de seguretat específic en aquests tractaments. Per tant, la valoració de la seguretat es realitzarà a partir de les dades habitualment recollides als assaigs clínics: taxa d'abandonaments, percentatge d'esdeveniments adversos (totals i greus) i reaccions adverses més freqüents. Tot i això, és important posar especial atenció a les reaccions adverses relacionades amb el mecanisme d'acció, o que han estat detectades als estudis preclínics (com, per exemple, la hipotensió associada als vasodilatadors, o la toxicitat hepàtica causada per antagonistes dels receptors de l'endotelina).

Finalment, cal tenir en compte possibles alertes de seguretat emeses pels diferents òrgans reguladors nacionals i internacionals després de la comercialització de cada fàrmac.

3.1. Seguretat dels inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5

3.1.1. Taxa d'abandonaments

No es disposa de les dades d'abandonaments segons la branca de tractament amb l'estudi SUPER²¹, tot i que es coneix que, dels 278 pacients aleatoritzats, 8 van abandonar l'estudi (4 a causa de reaccions adverses) i 4 van morir. En el cas de tadalafil, la taxa d'abandonaments va ser aproximadament del 16% en tots el grups²⁴.

3.1.2. Reaccions adverses

En general, els inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 són fàrmacs ben tolerats i el seu perfil d'efectes adversos vindrà molt marcat pels efectes de la inhibició de la fosfodiesterasa (PDE)-5 (envermelliment, cefalea, dispèpsia, congestió nasal) i altres més específics de la seva acció sobre altres fosfodiesterases (per exemple, alteracions visuals amb sildenafil per acció sobre la PDE-6 i miàlgies i lumbàlgies amb tadalafil pel seu efecte sobre la PDE-11).

D'aquesta manera, en l'estudi amb sildenafil la majoria dels efectes adversos notificats van ser lleus o moderats en tots els grups de tractament i van aparèixer sobretot en les primeres 4-5 setmanes de tractament. Els més freqüents en el grup de pacients tractats amb sildenafil van ser els següents: cefalea (46%), envermelliment (11,6%), dispèpsia (11,6%), lumbàlgia (11,6%), diarrea (10,1%) i dolor a les extremitats (10,1%)²².

En el cas de tadalafil, totes del dosis estudiades van ser ben tolerades. La majoria dels efectes adversos van ser de caràcter lleu o moderat i principalment es van notificar: cefalea (32,2%), diarrea (10,2%), nàusees (9,3%), mal d'esquena (8,7%), dispèpsia (7,7%), envermelliment (7,1%) i miàlgia (7,1%)²⁴.

3.1.3. Conclusions

En general, els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 presenten un bon perfil de seguretat. Les reaccions més freqüents, en general de caire lleu o moderat, són les associades a la vasodilatació (envermelliment, cefalea), alteracions gastrointestinals (dispèpsia i diarrea) i dolors musculars (a l'esquena i extremitats).

3.2. Seguretat dels antagonistes dels receptors de l'endotelina

3.2.1. Taxa d'abandonaments

La taxa d'abandonaments als diferents braços de l'estudi ARIES-1 va ser del 12% (placebo), 4,5% (ambrisentan 5 mg) i 4,4% (ambrisentan 10 mg). En el cas de l'ARIES-2, les taxes d'abandonament van ser lleugerament superiors: 10,8% (placebo), 6,2% (ambrisentan 2,5 mg) i 7,9% (ambrisentan 5 mg). Les causes de l'abandonament no es troben detallades a les publicacions²⁵.

En l'estudi de major qualitat de bosentan, el BREATHE-1, no es descriuen dades de la taxa d'abandonaments.

3.2.2. Reaccions adverses

Ambrisentan va ser ben tolerat i la majoria dels efectes adversos detectats en els estudis ARIES van ser lleus o moderats. Els més freqüents en els pacients que van rebre aquest fàrmac van ser: edema perifèric (36,8%; a l'ARIES-1), cefalea (19,4%) i congestió nasal (6,5%) (aquesta darrera, de manera dosi dependent)²⁵.

En l'estudi de Channick, no es van observar diferències rellevants en la incidència d'efectes adversos entre els pacients tractats amb bosentan i els que van rebre placebo. Es van notificar elevacions transitòries de les aminotransferases hepàtiques en dos pacients que van rebre bosentan. Aquestes alteracions van ser asimptomàtiques i els valors van retornar a la normalitat després de la discontinuació del fàrmac²⁸. Posteriorment, en l'estudi BREATHE-1, de disseny similar però amb un major nombre de pacients, es va observar que el nombre i tipus d'efectes adversos també va ser semblant entre els pacients que van rebre bosentan o placebo. Així mateix es va observar una major incidència d'alteracions de la funció hepàtica en els pacients tractats amb bosentan. Aquesta diferència va ser estadísticament significativa amb la dosi de manteniment de 250 mg, suggerint una relació

dosi dependent. Els principals efectes adversos notificats van ser cefalea i mareig en tots els grups²⁹.

Respecte a l'alteració de la funció hepàtica, també es disposa de la publicació dels resultats de l'estudi de farmacovigilància postautorització amb dades procedents de 4.623 pacients que iniciaven tractament amb bosentan. En aquest grup es va observar una taxa anual d'elevació de les aminotransferases del 10,1%. El 3,2% dels pacients van discontinuar el tractament a causa d'aquest efecte advers⁴⁰.

En l'estudi a sis mesos amb bosentan, a la dosi de manteniment de 125 mg (EARLY) la incidència d'efectes adversos va ser semblant en els dos grups estudiats. Els més freqüents en els pacients tractats amb bosentan van ser nasofaringitis i alteracions dels paràmetres hepàtics³⁰.

En l'estudi SERAPHIN, els pacients que van rebre macitentan van mostrar percentatges més elevats de nasofaringitis (14,8% i 14% per a les dosis de 3 mg i 10 mg, respectivament), cefalea (al voltant del 13% per ambdues dosis) i anèmia (8,8% i 13,2% per 3 mg i 10 mg, respectivament). En canvi, la incidència d'edema perifèric (que es va situar al voltant del 16-18%) i d'elevacions de les aminotransferases (considerades com tres vegades per sobre dels valors normals) no va diferir entre els tres grups de tractament (placebo i macitentan 3 mg o 10 mg)³¹.

Adicionalment es disposa de les dades de seguretat de sitaxentan (Thelin®), un altre fàrmac membre del grup dels antagonistes dels receptors de l'endotelina que va ser retirat del mercat el 2010 (tres anys després de la seva comercialització) amb motiu de la notificació de dos casos d'hepatotoxicitat mortals⁴¹.

Ateses les alteracions de la funció hepàtica detectades en els assaigs clínics i els casos d'hepatotoxicitat mortal associats a l'ús de sitaxentan, és necessari realitzar un monitoratge estret de la funció hepàtica de bosentan, ambrisentan i macitentan mitjançant una determinació de les aminotransferases hepàtiques abans de començar el tractament i posteriorment a intervals mensuals durant tot el tractament⁹⁻¹¹.

3.3.3. Conclusions

Les reaccions adverses més freqüents durant el tractament amb antagonistes dels receptors de l'endotelina són l'edema pulmonar, la cefalea, l'alteració de la funció hepàtica i anèmia (especialment en el cas de macitentan). Per aquesta raó, és necessari realitzar un control estret de la funció hepàtica dels pacients tractats amb bosentan i ambrisentan o macitentan (abans de l'inici i posteriorment cada mes) i també es recomana controlar l'hemograma.

3.3. Seguretat dels anàlegs sintètics de la prostaciclina

3.3.1. Reaccions adverses

En el cas dels anàlegs de la prostaciclina les reaccions adverses són predictibles i destaquen principalment el dolor mandibular i l'envermelliment. Aquesta és una de les raons que fa molt difícil l'emascament en aquest tipus d'estudis.

D'altra banda, cal tenir molt en compte les complicacions i efectes adversos derivats dels sistemes d'administració del fàrmac (bombes d'infusió contínua) i relacionats amb la cura i manteniment del catèter venós central. En el cas d'epoprostenol i treprostínil també és molt important no retirar mai el fàrmac de manera abrupta, atès que es podria provocar un "efecte rebot" molt greu. La retirada sempre ha de ser gradual i controlada.

En el primer estudi aleatoritzat amb epoprostenol, les complicacions detectades relacionades amb la medicació no van comprometre la vida del pacient. Les més freqüents van ser diarrea (100%), dolor mandibular (57%) i fotosensibilitat (36%) . En cinc ocasions es va haver d'interrompre temporalment el tractament a causa d'un mal funcionament de la bomba d'infusió i 4 pacients van necessitar un recanvi de catèter en un total de vuit ocasions³².

En el cas de l'estudi de Barst, les complicacions menors associades a l'ús d'epoprostenol van ser freqüents i incloïen dolor mandibular, diarrea, rubor, cefalea, nàusees i vòmits. Les complicacions greus van estar sovint associades al sistema d'administració i van incloure 4 casos de sèpsia per catèter no mortals i 1 cas d'esdeveniment trombòtic fatal (embolisme paradoxal). També es van registrar 26 episodis de funcionament inadequat del sistema que van requerir una interrupció temporal de la infusió³³.

Finalment, els principals efectes adversos detectats amb major freqüència al grup d'epoprostenol en l'estudi de Badesch van ser coincidents amb la resta d'estudis: nàusees (41%), diarrea (50%), dolor mandibular (75%) i depressió (13%)³⁴.

El nombre de pacients tractats amb iloprost que presentaren algun tipus d'efecte advers greu va ser elevat (27,7%), però no es van trobar diferències respecte al grup que va rebre placebo (24,5%; $p=0,63$). Es van detectar més casos d'edema i d'insuficiència cardíaca en el grup de placebo. Respecte a la incidència de síncope, va ser similar entre grups tot i que hi va haver un major nombre de casos greus en els pacients que rebien iloprost. En relació amb altres efectes adversos relacionats amb l'ús d'iloprost destaquen l'envermelliment i el dolor de mandíbula³⁵.

A l'assaig pivotal de treprostínil, el dolor en el punt d'infusió va ser un efecte advers comú en tots dos grups, però es va presentar amb major freqüència en el cas dels pacients que van rebre treprostínil enfront dels que van rebre placebo (85% vs. 27%, respectivament, $p<0,0001$). Aquest efecte advers (dolor abdominal intolerable associat a la infusió) va provocar l'abandonament de l'estudi de 8 pacients del grup treprostínil (8%) i d'1 pacient assignat a placebo³⁶.

Altres efectes adversos que es van detectar amb major freqüència en el grup de treprostínil que en el de placebo van ser els següents: diarrea (25% vs. 16%), dolor mandibular (13% vs. 5%), vasodilatació (11% vs. 5%) i edema (9% vs. 3%). En tots els casos les diferències observades van ser estadísticament significatives. Addicionalment, també es van detectar hemorràgies gastrointestinals en pacients tractats amb treprostínil.

En general, aquest perfil d'efectes adversos es va confirmar en l'estudi de McLaughlin³⁷, adreçat específicament a avaluar aspectes de seguretat. En aquest estudi, 2 pacients assignats a treprostínil no van completar l'estudi a causa d'efectes adversos intolerables: un dels pacients va presentar hipotensió al començament del tractament amb treprostínil i va sortir de l'assaig per ser tractat amb epoprostenol; i l'altre va presentar un dolor intolerable associat a la infusió del fàrmac.

Finalment, en l'estudi de transició entre epoprostenol i treprostínil, el percentatge d'esdeveniments adversos va ser similar entre ambdós grups (10,7% i 8,5% per als grups de treprostínil i placebo, respectivament). De manera semblant als altres assaigs, un 93% dels pacients tractats amb treprostínil van notificar dolor en el punt d'injecció enfront del 38% dels pacients que van rebre placebo³⁸.

3.3.2. Conclusions

El perfil de seguretat dels anàlegs de la prostaciclina és ben conegut. Destaquen com a reaccions adverses principals el dolor mandibular i l'envermelliment. També hi són freqüents les nàusees i la diarrea.

En el cas d'epoprostenol cal tenir també en compte els esdeveniments associats a l'ús del catèter venós central, que poden arribar a ser greus (infeccions, sèpsia, trombes).

3.4. Seguretat dels estimuladors de la guanilat-ciclasa soluble (GCs)

3.4.1. Taxa d'abandonaments

La taxa d'abandonaments a l'estudi PATENT va ser similar entre grups i lleugerament superior en el grup de placebo (12%) enfront de riociguat 2,5 mg (7%) i riociguat 1,5mg (10%). La principal causa d'abandonament de l'estudi va ser l'aparició d'efectes adversos (entre els quals s'inclouïa l'empitjorament de l'HAP), especialment en el grup placebo (6%) enfront dels grups de riociguat (3% i 2% per a les dosis de 2,5 mg i 1,5 mg, respectivament)³⁹.

3.4.2. Reaccions adverses

El percentatge global de reaccions adverses va ser similar entre grups i es va situar al voltant del 90% dels pacients.

Els principals efectes adversos detectats al grup de pacients tractats amb riociguat a dosi màxima de 2,5 mg tres cops al dia són cefalea (27%), dispèpsia (19%) i edema perifèric (17%). Addicionalment també es van detectar nàusees, mareigs, diarrea, vòmits, nasofaringitis i hipotensió en més del 10% dels pacients d'aquest grup³⁹.

3.4.3. Conclusions

El perfil de seguretat de riociguat és similar al dels inhibidors de la fosfodiesterasa 5 i dels antagonistes dels receptors de l'endotelina. Els principals efectes adversos són cefalea, dispèpsia i edema perifèric.

4. REVISIONS SISTEMÀTIQUES I METANÀLISIS

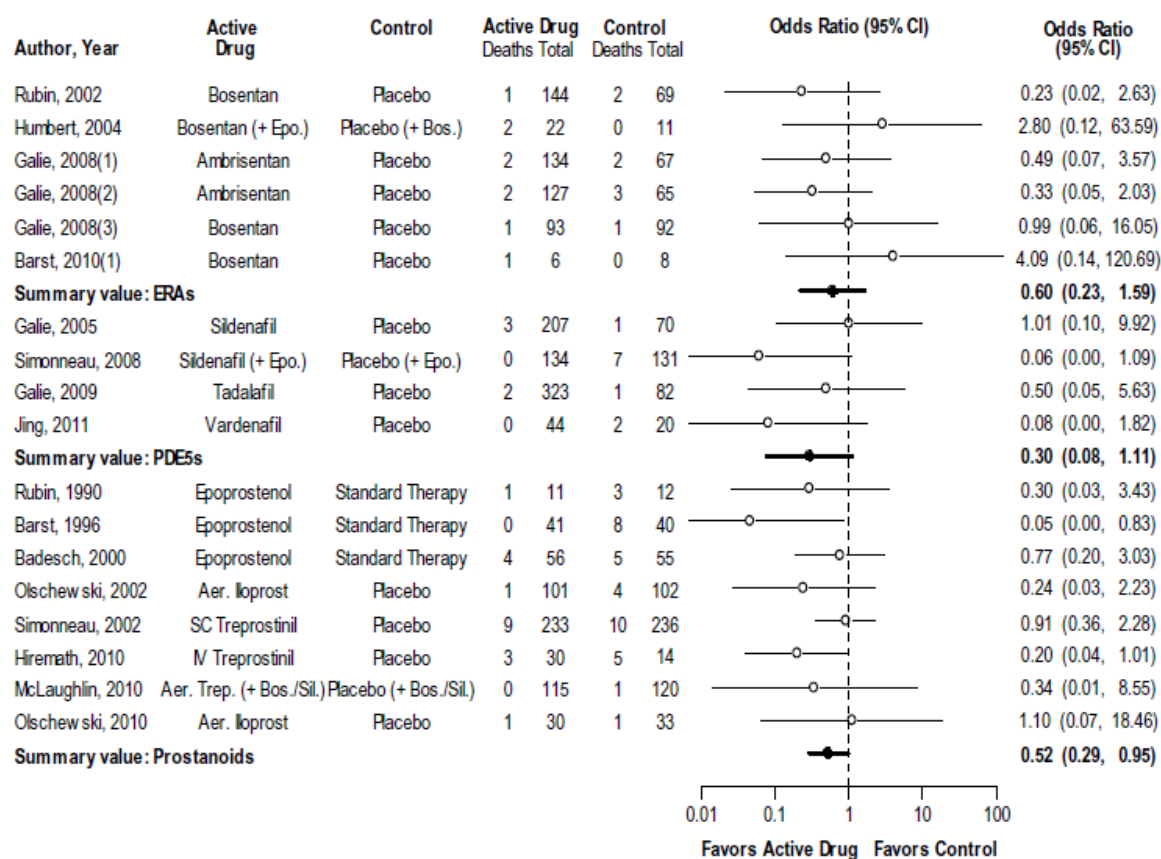
McCorry 2013⁴²: es tracta d'una revisió sistemàtica elaborada per l'Agency for Healthcare Research and Quality adreçada a donar resposta a tres qüestions clau: dues referides a la fase de diagnòstic (ecocardiograma, biomarcadors, etc.) i una tercera dirigida a establir l'efectivitat i seguretat comparada del tractament en monoteràpia o en teràpia combinada dels diferents fàrmacs disponibles per al tractament de l'HAP. Els fàrmacs considerats van ser: blocadors dels canals de calci (amlodipina, diltiazem, nifedipina, verapamil), prostanoides (epoprostenol, treprostinil, iloprost), antagonistes dels receptors de l'endotelina (ambrisentan, bosentan) i inhibidors de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil).

Per a la valoració dels tractaments es van emprar variables a mitjà termini (hemodinàmia, dispnea, test de la marxa, hospitalitzacions), a llarg termini (classe funcional, qualitat de vida, prevenció d'insuficiència cardíaca dreta i mortalitat) i variables de seguretat.

Es van incloure vint-i-vuit assaigs clínics aleatoritzats amb un total de 3.613 pacients en els quals s'avaluava l'eficàcia i la seguretat del tractament específic de l'HAP tant en monoteràpia com en tractament combinat.

Els resultats d'aquesta metanàlisi apunten que els anàlegs de la prostaciclina es van associar a una menor mortalitat en comparació del tractament estàndard o placebo a les 8-16 setmanes de tractament (OR 0,52; IC95% 0,29 a 0,95). A la Figura 13 es pot veure que es van trobar valors similar d'OR en el cas dels antagonistes de l'endotelina (OR 0,60; IC 95% 0,23 a 1,59) i inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (OR 0,30; IC 95% 0,08 a 1,11), però els intervals de confiança eren amplis i no van ser estadísticament significatius. Per tant, en el cas d'aquests dos grups, actualment l'evidència disponible és insuficient per emetre conclusions en termes de mortalitat.

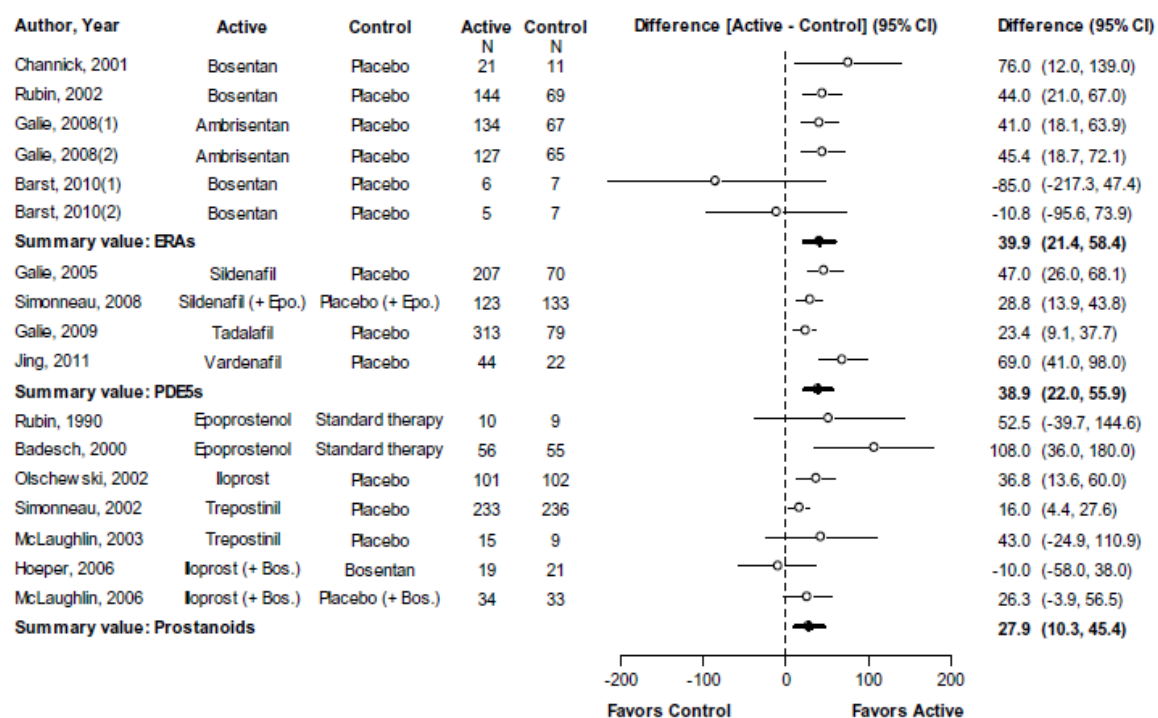
Figura 13 Forest plot de l'odds ratio per a mortalitat en funció del grup farmacològic



Aer = aerosolized; Bos = bosentan; CI = confidence interval; Epo = epoprostenol; ERA = endothelin receptor antagonist; IV = intravenous; PDE5 = phosphodiesterase type 5 inhibitor; SC = subcutaneous; Sil = sildenafil; Trep = treprostinil

En el cas de la millora de la capacitat de l'exercici, mesurada mitjançant la 6MWD, tots tres grups es van associar a una millora en aquest paràmetre després de 8-16 setmanes de tractament. A la Figura 14 es veu com la magnitud global de l'efecte, en tots tres casos, es troba al voltant del valor de 33 m, considerat com el llindar de rellevància clínica en aquesta anàlisi.

Figura 14. Forest plot dels efectes del tractament sobre la 6MWD en funció del grup farmacològic



CI = confidence interval; ERA = endothelin receptor antagonist; PDE5 = phosphodiesterase type 5 inhibitor

Respecte als efectes adversos, en la revisió de McCrory es va observar una major incidència de dolor mandibular i tos associats a l'administració de prostanoides en aerosol enfront de placebo. Addicionalment, la cefalea es va associar als inhibidors de la fosfodiesterasa 5. En tots dos grups es va observar una major incidència d'envermelliment.

Recentment aquests resultats també s'han publicat en el treball realitzat per **Coeytaux et al.**⁴³.

5. ÀREA ECONÒMICA

Tots els tractaments actualment disponibles per al tractament específic de l'HAP són d'ús hospitalari i s'han de dispensar de manera ambulatoria.

5.1. Cost farmacològic

A la Taula 23 es mostren els preus unitaris de facturació dels diferents principis actius (segons dades facilitades pel CatSalut), així com la pauta posològica recomanada a la fitxa tècnica i el cost total per un any de tractament.

Taula 23. Preu unitari de facturació, posologia habitual i cost diari i anual dels tractaments específics per a l'HAP (preus expressats en euros 2014)

Principi actiu	Nom comercial/Presentació	Preu unitari de facturació	Pauta	Cost diari	Cost anual
Sildenafil	Revatio® 20 mg; 90 comprimits	5,45	DR: 20 mg/tres cops al dia	16,35	5.967,75
Tadalafil	Adcirca® 20 mg; 56 comprimits	8,94	DR: 40 mg/dia	17,88	6.526,20
Ambrisentan	Volibris® 5 mg i 10 mg; 30 comprimits	68,79	DR: 5 mg/dia; en alguns casos (classe funcional III, HAP-TC) 10 mg/dia	68,79	25.108,35
Bosentan	Tacleer® 62,5 mg i 125 mg; 56 comprimits	39,75	DI: 62,5 mg/dos cops al dia DR: 125 mg/ dos cops al dia	79,50	29.017,50
Macitentan	Opsumit® (no comercialitzat)	n.d	DR: 10 mg/dia	n.d	35.171,59 ^a
Iloprost	Ventavis® 10 mcg/mL solució per a inhalació per nebulitzador, 30 ampolles	15,61	DI: 2,5 mcg DM: 5mcg de 6 a 9 cops al dia	62,44 ^a	22.790,60 ^b
Epoprostenol	Flolan® 0,5 mg, Epoprostenol EFG 0,5 mg; Dynovase® 0,5 mg i Veletri® 0,5 mg pols dissolvent per a solució per a perfusió; 1 vial	62,99	2-40 ng/kg/min	125,98 ^b	45.983,70 ^c
Riociguat	Adempas® (no comercialitzat)	n.d.	DI: 1 mg/tres cops al dia. Titulació fins una Dmàx diària de 7,5 mg	n.d	n.d

DI: dosi inicial; Dmàx: dosi màxima; DR: dosi recomanada

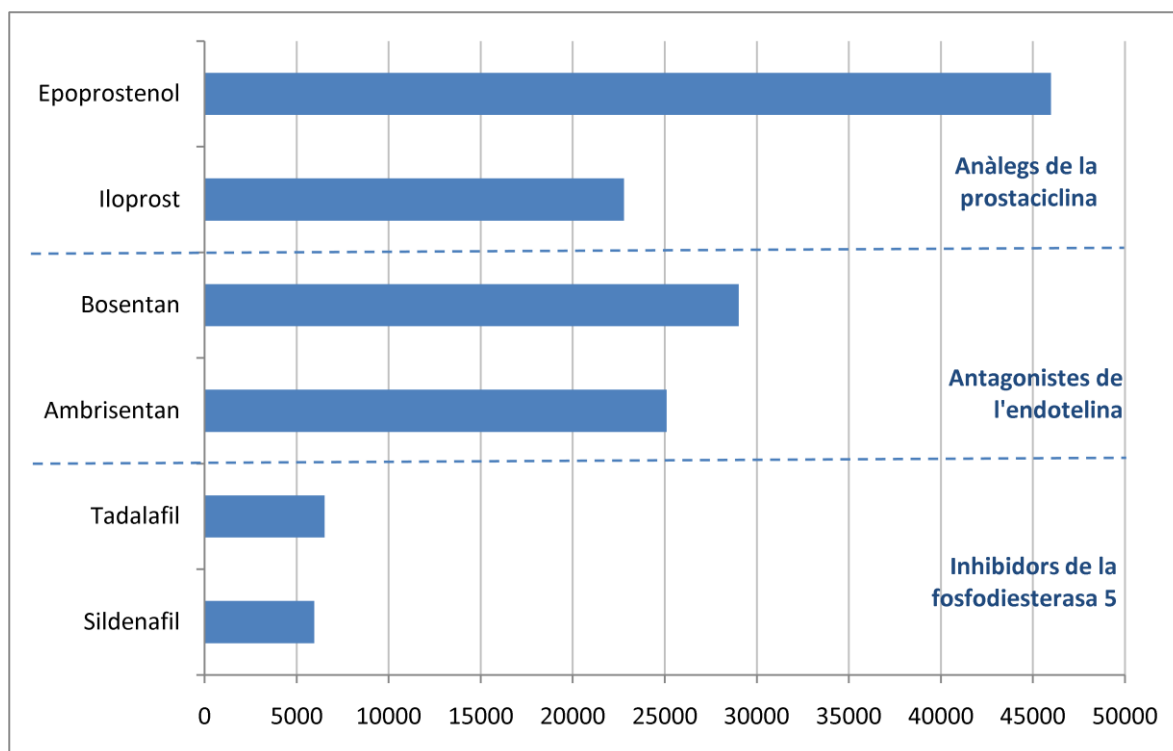
A Preu orientatiu. Calculat considerant el preu anual informat a l'informe d'avaluació de l'Scottish Medicines Consortium de 27.979 £ aplicant un factor de conversió d'1 £ = 1,25 €.

b Per al càlcul del cost del tractament amb iloprost s'ha emprat una dosi de 8 inhalacions/dia.

c Per al càlcul del cost del tractament amb epoprostenol s'ha emprat una posologia de 10 ng/kg/min i s'ha considerat un pacient de 70 kg. També s'ha considerat que el tractament s'han mantingut ininterromput i no s'han sumat els costos associats a la implantació, manteniment i possibles complicacions del catèter venós central permanent.

A la Figura 15 es mostra una comparativa gràfica del preu anual entre les diferents opcions.

Figura 15. Comparativa del cost anual de les diferents alternatives per al tractament específic de l'HAP



En el cas dels anàlegs de prostaciclins caldria tenir en compte els costos addicionals associats als dispositius necessaris per a la seva administració.

Iloprost requereix un nebulitzador per aire comprimit (tipus HaloLite i Prodose). Tant HaloLite com Prodose són sistemes dosimètrics, això vol dir que es paren automàticament després d'aplicar la dosi preestablerta. El temps d'inhalació depèn del patró respiratori del pacient. Alternativament, també la fitxa tècnica de Ventavis® recull la possibilitat d'utilitzar el dispositiu Venta-Neb (un nebulitzador ultrasònic portàtil amb bateria) i el sistema I-Neb AAD (un sistema nebulitzador portàtil, manual i amb tecnologia de malla vibratòria)¹³.

En el cas d'epoprostenol, cal considerar que el procés de titulació inicial de dosi s'ha de realitzar en un hospital que compti amb un equip de reanimació adequat i habitualment es requereix un breu període d'ingrés hospitalari. Un cop establerta la dosi de manteniment, la perfusió a llarg termini s'ha d'administrar mitjançant un catèter venós central. A causa de la llarga durada del tractament, es fa necessària la utilització d'un catèter permanent. Aquests dispositius requereixen un procediment quirúrgic per a la seva implantació, un seguit de cures permanents i sovint s'associen a complicacions que poden arribar a ser greus (infeccions, obstruccions, extravasacions, etc.). El cost del dispositiu, de la seva implantació i manteniment així com les possibles complicacions s'haurien de sumar al cost directe farmacològic.

5.2. Avaluacions econòmiques

S'ha identificat dues avaluacions econòmiques realitzades des de la perspectiva del Sistema Nacional de Salut (SNS) que avaluen diferents opcions de tractament específic per a pacients amb HAP. Els objectius dels treballs van ser els següents:

- Comparar l'eficiència de començar tractament amb cadascun dels tres anàlegs de la prostaciclina: iloprost inhalat, epoprostenol intravenós i treprostinil subcutani en pacients amb HAP (**Roman et al., 2012**)⁴⁴.
- Avaluar l'eficiència de començar tractament seqüencial de combinació en pacients amb HAP idiopàtica o associada a malaltia del teixit connectiu iniciat amb ambrisentan/bosentan i posterior combinació amb inhibidors de fosfodiesterasa o prostanoides (segons evolució) (**Villa et al., 2012**)⁴⁵.

En el treball de Roman et al. es va construir un model de Markov que simulava una cohort de pacients amb HAP i classe funcional III de l'NYHA. El model es va realitzar des de la perspectiva de l'SNS (només considerant costos mèdics directes) i amb un horitzó temporal de tres anys. Els resultats als tres anys va mostrar que l'estratègia més econòmica era iloprost (132.840 €), seguit de treprostinil (359.869 €) i epoprostenol (429.775 €). Epoprostenol va aconseguir els millors resultats d'eficàcia (1,78 AVAQ), seguit d'iloprost (1,74 AVAQ) i treprostinil (1,73 AVAQ). El cost efectivitat incremental d'epoprostenol enfront d'iloprost i treprostinil superava àmpliament el llindar de 30.000 € habitualment de manera informal al nostre medi. Iloprost va ser una alternativa dominant en comparació de treprostinil i aquests resultats van ser confirmats en les anàlisis de sensibilitat. D'acord amb els resultats d'aquest estudi, sembla que iloprost podria constituir una alternativa d'inici raonable en aquests pacients⁴⁴.

En el cas de l'avaluació de Villa et al., també es va construir un model de Markov similar, amb pacients amb classe funcional III (90%) o IV (10%), que incloïa costos farmacològics i associats al maneig d'efectes adversos i amb un horitzó temporal de seixanta setmanes. No es van trobar diferències clínicament rellevants en els AVAQ per pacient i any per a l'inici de tractament amb ambrisentan i bosentan: 0,6853 i 0,6902, respectivament. En canvi, ambrisentan va resultar en un cost farmacològic i de maneig d'efectes adversos menor: 35.550 € i 117 € enfront de 40.224 € i 171 €. Per tant, segons el model construït, ambrisentan sembla ser una opció de tractament més cost-efectiva que bosentan en aquest escenari⁴⁵.

6. EVIDÈNCIA DISPONIBLE PER AL TRACTAMENT D'ALTRES SUBTIPUS D'HAP

6.1. Síndrome d'Eisenmenger

La síndrome d'Eisenmenger és una malaltia congènita del cor que consisteix en una combinació complexa d'anomalies cardiovasculars, definides per HP amb inversió o bidireccionalitat del flux a través d'una comunicació intracardíaca o aortopulmonar. D'aquesta manera, a causa del pas de sang per aquesta comunicació interventricular, part de la sang no arriba a passar pel pulmó, dificultant-ne l'oxigenació. Normalment es manifesta abans de la pubertat, però pot aparèixer també a l'adolescència o a l'inici de la joventut.

Les principals manifestacions clíniques són la dispnea (especialment amb l'esforç), fatiga, letargia, mareigs, cianosi, síncope, dolor toràcic, palpitations, arítmies auriculars i ventriculars i, rarament, insuficiència cardíaca dreta (associada amb hepatomegàlia, edema perifèric, ingurgitació jugular).

Una vegada que la síndrome s'ha desenvolupat no hi ha cap tractament específic, a part del transplantament de cor i pulmó que és un alternativa en pacients amb mal pronòstic i en els quals el tractament mèdic no dona resultat. L'HP associada pot ser tractada amb fàrmacs d'acció específica.

Quant a l'evidència publicada sobre la seguretat i l'eficàcia dels tractaments per a l'HAP es disposa d'un assaig clínic realitzat amb bosentan en pacients amb síndrome d'Eisenmenger classe funcional III, l'estudi **BREATHE-5**²⁷, el primer assaig clínic aleatoritzat realitzat sobre aquesta població. A la Taula 24 es mostren les seves característiques principals.

Taula 24. Característiques de l'estudi BREATHE-5

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Grups intervenció	Grups control	Durada	Variables de resultat
Galie, 2006	ACA, DC, comparatiu amb placebo i multicèntric	Pacients >12 anys amb síndrome d'Eisenmenger classe III (OMS). (N=54)	Bosentan 62,5 mg dos cops/dia durant quatre setmanes seguit de 125 mg dos cops/dia (N=37)	Placebo (N =17)	16 setmanes	<u>Primària</u> (seguretat) Oximetria de pols (SpO ₂) <u>Secundàries</u> Hemodinàmica 6MWD Classe funcional (OMS)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: cegament doble; OMS: Organització Mundial de la Salut

a La hipòtesi de l'estudi per a la variable de SpO₂ va de no inferioritat per a la comparació de bosentan i placebo.

La variable primària utilitzada, l'oximetria de pols, és un mètode de mesura indirecta de la saturació d'oxigen en sang i no es troba entre les variables recomanades per a l'estudi de

nous tractaments per a l'HAP. Cal considerar que l'objectiu principal de l'assaig era de seguretat.

La població inclosa era relativament més jove que en altres estudis disponibles amb antagonistes de l'endotelina (37-44 anys) i la majoria presentaven defectes del septa ventricular (65-71%). El tractament amb prostanoides, inhibidors de la fosfodiesterasa 5 o antagonistes de l'endotelina no estava permès durant l'estudi.

La no inferioritat de bosentan enfront de placebo va ser demostrada de manera que es va confirmar la hipòtesi principal de seguretat, que el tractament amb bosentan no redueix la saturació d'oxigen sistèmica (efecte de bosentan ajustat per placebo 1.0; IC 95% -0.7 a 2,8; >-5 [marge de no inferioritat]). Aquests resultats s'oposen a la teoria que l'efecte de bosentan es dona preferentment en la circulació sistèmica, en comparació del llit vascular pulmonar, més obstruït, fet que podria empitjorar la hipoxèmia sistèmica com a resultat d'un increment del pas sanguini a través de la derivació en el sentit dret-esquerre.

La millora en la capacitat d'exercici va ser considerada un objectiu secundari i es va mesurar mitjançant la 6MWD. La distància recorreguda va disminuir en 9,7±22,3 m en el grup placebo i va augmentar 43,4±8,1 m en el grup de bosentan, resultant en un efecte ajustat de 53,1 m (p=0,008).

Els principals efectes adversos notificats amb més freqüència en el grup de bosentan respecte a placebo van ser edema perifèric (19% vs. 6%), cefalea (14% vs. 12%), palpitations (11% vs. 0%), mareigs (8% vs. 6%) i dolor toràcic (8% vs. 0%).

Aquest estudi és el primer a proporcionar dades de seguretat i eficàcia de manera específica per als pacients amb HAP i síndrome d'Eisenmenger. Tot i que d'acord amb els resultats observats sembla que l'ús de bosentan en aquesta població és segur, i fins i tot podria millorar la capacitat d'exercici, el cert és que l'estudi compta amb un seguit de limitacions com són el reduït nombre de pacients inclosos i les variables utilitzades, que fan difícil l'extrapolació de resultats.

6.2. Anèmia falciforme

L'anèmia falciforme és un trastorn genètic recessiu, causat per una mutació en el gen de la beta globina, que provoca la substitució del sisè aminoàcid, l'àcid glutàmic, per una valina. L'hemoglobina falciforme és insoluble quan es desoxigena i forma llargs polímers. Aquests polímers danyen la membrana de les hematies, generant cèl·lules rígides amb forma de falç amb tendència a causar vasooclusió i una cascada d'esdeveniments patològics (infart, vasculopatia, hemòlisi, estrès oxidatiu, hipercoagulació i inflamació).

En pacients amb anèmia falciforme la prevalença d'HP lleu se situa al voltant del 20%, mentre que en el cas de l'HP moderada-greu està al voltant del 10%.

Els estudis ASSET-1 i ASSET-2²⁶ van ser els primers assaigs clínics aleatoritzats destinats a estudiar l'eficàcia del tractament amb un antagonista de l'endotelina (bosentan) en pacients

amb anèmia falciforme i HAP o HP, respectivament. Les característiques de l'estudi ASSET-1 es mostren a la Taula 25.

Taula 25. Característiques de l'estudi ASSET-1

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Grups Intervenció	Grups control	Durada	Variabls de resultat
Barst, 2011 ASSET-1 ²⁶	ACA, CD, comparatiu amb placebo i multicèntric	Pacients >12 anys amb HAP i anèmia falciforme (N=14)	Bosentan 62,5 mg dos cops/dia durant quatre setmanes seguit de 125 mg dos cops/dia (N=6)	Placebo (N =8)	16 setmanes ^a	<u>Primària</u> Resistència vascular pulmonar <u>Secundàries</u> 6MWD

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DC: cegament doble; HAP: hipertensió arterial pulmonar

a La inclusió de pacients es va parar prematurament a causa d'un baix ritme de reclutament.

L'estudi ASSET-1 va haver de ser aturat de manera prematura a causa del baix ritme de reclutament als centres. Només es van incloure 14 pacients amb HAP secundària a anèmia falciforme, les dades no van ser utilitzades per cap anàlisi d'eficàcia i els resultats es van presentar únicament de manera descriptiva.

Es va observar una major reducció de la resistència vascular pulmonar (variable pulmonar) en el grup de pacients que van rebre bosentan (n=6). Així mateix, en aquest grup també es va observar un increment de la 6MWD. Cap d'aquests resultats no va assolir diferències estadísticament significatives respecte al grup de placebo. Els efectes adversos també van ser similars entre grups.

Tot i les limitacions d'aquest estudi, aturat de manera prematura, els resultats preliminars mostren que bosentan podria ser una alternativa en pacients amb HAP i anèmia falciforme, especialment tenint en compte que en aquests pacients el tractament amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5 no és ben tolerat^c.

^c L'estudi walk-PHaSST (cegament doble, aleatoritzat, fase II), per avaluar l'eficàcia de sildenafil en pacients amb HAP i anèmia falciforme va ser aturat prematurament per motius de seguretat (crisis drepanocítiques o vasooclusives).

7. REVISIÓ DE L'EFICÀCIA I SEGURETAT DE L'ÚS EN COMBINACIÓ DE FÀRMACS ESPECÍFICS PER AL TRACTAMENT DE L'HAP

El tractament combinat és una estratègia que es basa en la utilització de manera conjunta d'una combinació de fàrmacs específics per al tractament de l'HAP amb diferents mecanismes d'acció per tal d'aconseguir una acció additiva o sinèrgica. L'objectiu d'aquesta estratègia és aconseguir incrementar l'eficàcia a la vegada que es minimitza la toxicitat. Les possibles combinacions inclouen la combinació d'un antagonista dels receptors de l'endotelina amb un prostanoides o amb un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 o bé la combinació d'un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 amb un prostanoides. Teòricament, també seria possible combinar tots tres grups farmacològics i aquesta estratègia també és emprada a la pràctica clínica.

La utilització d'un tractament es pot plantejar com a tractament seqüencial en els pacients no responedors a la monoteràpia (la situació més habitual) tot i que en alguns casos també es podria plantejar com a teràpia d'inici.

Tradicionalment les guies de pràctica clínica han reservat el tractament combinat per als casos d'HAP més greus que no responien al tractament habitual en monoteràpia però recentment i per primer cop a la darrera actualització de l'algorisme per al maneig de l'HAP publicat després del 5è Simpòsium Mundial d'HAP celebrat a Niça (França), el tractament en combinació ha passat a constituir també una alternativa de tractament de primera línia, si bé tant el grau de recomanació com el nivell d'evidència d'aquesta alternativa són febles (IIb, C)⁶. Properament s'espera que la publicació dels resultats de l'assaig clínic AMBITION, que té com a objectiu la comparació directa de l'eficàcia del tractament combinat d'inici (ambrisentan més tadalafil) enfront de l'inici amb monoteràpia (ambrisentan o tadalafil) en el tractament de pacients amb HAP, aportí noves evidències sobre aquesta estratègia de maneig⁴⁶.

Tot i que l'ús de tractaments en combinació en pacients amb HAP és una pràctica clínica habitual, fins al moment no es disposa de cap fàrmac comercialitzat que tingui de manera específica la indicació per al seu ús en combinació amb altres tractaments. Macitentan, que de moment disposa de l'opinió positiva del Committee for Medicinal Products for Human Use però que encara no es troba comercialitzat, ha estat el primer fàrmac a ser autoritzat per al tractament en combinació.

7.1. Assaigs clínics disponibles sobre el tractament en combinació de l'HAP

S'han identificat quatre assaigs clínics aleatoritzats adreçats a avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament combinat en pacients amb HAP. La majoria (n=3) avaluen la combinació d'un antagonista dels receptors de l'endotelina (bosentan) amb anàlegs de prostaciclina com epoprostenol (**BREATHE-2**)⁴⁷ o iloprost (**COMBI**⁴⁸ i **STEP**⁴⁹). També es disposa d'un únic estudi que avalua el tractament combinat d'un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil) i un anàleg de prostaciclina (eprostenol), l'assaig **PACES**⁵⁰.

No s'ha identificat cap assaig publicat que avaluï el tractament combinat d'un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 i un antagonista dels receptors de l'endotelina.

A la Taula 26 es mostren les característiques principals dels assaigs clínics identificats: disseny, població inclosa (N i tipus d'HAP considerada), grups d'intervenció, comparadors emprats en el grup control, durada de l'estudi i variables de resultat emprades (primàries i secundàries).

Taula 26. Característiques principals dels assaigs clínics amb teràpia combinada

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Tractament previ	Grups Intervenció	Grups control	Durada	Variables de resultat
Anàleg de prostaciclina + antagonista de receptor d'endotelina							
BREATHE 2 ⁴⁷	ACA, cegament doble, comparatiu amb placebo, multicèntric	HAP primària o associada a malaltia del teixit connectiu. Classe funcional III-IV de l'NYHA (N=33)	Cap. Els pacients havien d'iniciar tractament amb epoprostenol en les dues setmanes del reclutament	Epoprostenol (DI 2 ng/kg/min fins a DM: 12-16ng/kg/min) + Bosentan (DI 62,5 mg dos cops al dia durant quatre setmanes, DM: 125 mg dos cops al dia) N=22	Epoprostenol (DI 2 ng/kg/min fins a DM:12-16ng/kg/min) + Placebo dos cops al dia N=11	16 setmanes	<u>Primària</u> Resistència pulmonar total (determinada mitjançant cateterisme dret) <u>Secundàries</u> Hemodinàmica 6MWD Dispnea-fatiga Classe funcional NYHA
COMBI ⁴⁸	ACA, obert, fase IV, comparatiu amb monoteràpia, multicèntric	HAPI classe funcional III (N=40)	Tractament amb bosentan (125 dos cops al dia) >3 mesos	Bosentan 125 mg dos cops al dia + Iloprost inhalat 5 mcg sis cops al dia (descans nocturn) amb nebulitzador Ventaneb® N=19	Bosentan 125 mg dos cops al dia (els pacients assignats al grup control NO van rebre placebo) N=21	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Classe funcional NYHA Hemodinàmica Qualitat de vida (EuroQoL) Empitjorament clínic
STEP ⁴⁹	ACA, CD, fase II, comparatiu amb placebo multicèntric. L'objectiu principal de l'estudi era de seguretat	HAP simptomàtica (N=67)	Tractament amb bosentan (125 dos cops al dia) >4 mesos	Bosentan 125 mg dos cops al dia + Iloprost inhalat 5 mcg de 6-9 inh/dia (descans nocturn) N=34	Bosentan 125 mg dos cops al dia + Placebo N=33	12 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Classe funcional NYHA Dispnea (<i>Borg Index</i>) Hemodinàmica Empitjorament clínic

Assaig clínic (any)	Disseny	Població (N)	Tractament previ	Grups Intervenció	Grups control	Durada	Variables de resultat
Anàleg de prostaciclina + inhibidor de la fosfodiesterasa 5							
PACES⁵⁰	ACA, CD, comparatiu amb placebo multicèntric	HAP idiopàtica o associada a ús d'anorexígens, malalties del teixit connectiu o alteracions cardíaques congènites (N=267)	Tractament amb epoprostenol > 3 mesos amb dosi estable abans de l'aleatorització	Epoprostenol + Sildenafil 20 mg tres cops al dia durant quatre setmanes, seguit de 40 mg tres cops al dia quatre setmanes i llavors 80 mg tres cops al dia	Epoprostenol + Placebo	16 setmanes	<u>Primària</u> 6MWD a les 12 setmanes <u>Secundàries</u> Hemodinàmica Empitjorament clínic Dispnea (<i>Borg Index</i>) Qualitat de vida (SF-36)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: cegament doble; DI: dosi inicial, DM: dosi de manteniment; NYHA: New York Heart Association,

Els estudis identificats són molt heterogenis entre ells. Considerant els estudis que avaluen la combinació de prostanoides + antagonista de receptor de l'endotelina, l'estudi BREATHE-2 inclou pacients que van iniciar el tractament de base amb el prostanoides gairebé a l'inici de l'estudi, mentre que en els estudis COMBI i STEP era necessari que els pacients estiguessin en tractament estable amb bosentan (tres i quatre mesos, respectivament) abans d'iniciar el tractament amb iloprost inhalat.

Cal destacar que les dades procedents de l'estudi COMBI són molt limitades atès que l'assaig va haver de ser interromput prematurament a causa de dificultats amb el ritme de reclutament. L'altre estudi disponible que avalua aquesta combinació (l'estudi STEP), tot i que incloïa variables d'eficàcia, tenia un objectiu principal de seguretat i atesa la grandària limitada de la mostra es considera de fase II.

7.2. Resultats d'eficàcia

La millora en la capacitat d'exercici mesurada mitjançant el canvi en la 6MWD va ser avaluada en tots els estudis, bé com a variable primària (COMBI, PACES), bé com a secundària (BREATHE-2, STEP). Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 27.

Taula 27. Resultats d'eficàcia en la millora de la distància recorreguda en sis minuts

	BREATHE-2 ⁴⁷		COMBI ⁴⁸		STEP ⁴⁹		PACES ⁵⁰	
	Epoprostenol + Placebo	Epoprostenol + Bosentan	Bosentan	Bosentan + Iloprost	Bosentan + Placebo	Bosentan + Iloprost	Epoprostenol + Placebo	Epoprostenol + Sildenafil
N	11	22	21	19	33	34	133	134
Distància recorreguda en sis minuts a l'inici (m)	ND	ND	296±79	317±74	340±73	331±64	341,6 ±77,3	348,9 ±71,4
Canvi en la distància recorreguda en sis minuts des de l'inici fins al final (m)	74	68	1±27 (p=0,84) ^a	-9±100 (p=0,65) ^a	4 (p=0,69) ^a	30 (p=0,001) ^a	1,0	29,8
Canvi en la distància mitjana recorreguda en sis minuts entre grups (m)	ND	ND	-10 (a favor del grup control)		26		28,8 (IC 95% 13,9 a 43,8)	
p-value	NS		p=0,49		p=0,051		p<0,001	

Bosentan: bosentan; Epoprostenol: epoprostenol; Iloprost: iloprost; ND: no disponible; NS: no significatiu; Silde: sildenafil

a Valor p de la comparació respecte al basal.

En l'estudi BREATHE-2 es van observar canvis rellevants en la 6MWD en ambdós grups de tractament, però sense diferències estadísticament significatives entre ells (es tractava d'una variable secundària).

En el cas de l'estratègia d'addició d'iloprost en pacients en tractament estable amb bosentan, els resultats preliminars de l'estudi COMBI (interromput prematurament) no van mostrar cap benefici del tractament en combinació en la millora de la capacitat d'exercici, essent millors els resultats en el grup que va continuar essent tractat amb monoteràpia. Els autors apunten que aquests resultats podrien haver estat deguts als resultats individuals de tres pacients que van presentar valors extrems⁴⁸. Addicionalment, aquest estudi presentava limitacions com la curta durada, el disseny obert i el baix nombre de pacients reclutats. D'altra banda, els resultats de l'estudi STEP, adreçat a avaluar la mateixa combinació de fàrmacs, si van mostrar un canvi en la 6MWD de 4 m en el grup control i 30 m en els pacients que van rebre tractament combinat amb iloprost, resultant en una millora ajustada per placebo de 26 m a favor del tractament combinat ($p=0,051$)⁴⁹.

Aquests resultats són similars als obtinguts a l'estudi PACES amb l'addició de sildenafil a pacients en tractament estable amb epoprostenol. Aquesta estratègia de tractament va aconseguir una millora en la 6MWD estadísticament significativa front el grup placebo i de l'ordre de 28,8 m⁵⁰.

No es disposa de cap estudi clínic aleatoritzat adreçat a avaluar com a objectiu principal resultats d'eficàcia de la teràpia combinada en termes de morbiditat-mortalitat.

7.3. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

L'evidència sobre l'ús de la teràpia combinada en pacients amb HAP es limita a un nombre reduït d'estudis, molt heterogenis entre ells i de curta durada.

Tal com es mostra a la Taula 28, on es recullen les característiques de les poblacions incloses, de manera similar als estudis disponibles en monoteràpia, la majoria dels pacients tractats presentaven HAP primària o idiopàtica. Tanmateix presentaven una gravetat lleugerament superior, atès que la majoria es trobaven en classe funcional III segons la classificació NYHA/OMS.

En l'estudi COMBI, no finalitzat, la totalitat dels pacients presentaven HAP idiopàtica en classe III com a criteri d'inclusió.

Taula 28. Característiques dels pacients inclosos als estudis amb teràpia combinada

	BREATHE-2 ⁴⁷		STEP ⁴⁹		PACES ⁵⁰	
	Epoprostenol +Placebo	Epoprostenol +Bosentan	Bosentan +Placebo	Bosentan +Iloprost	Epoprostenol +Placebo	Epoprostenol +Sildenafil
Subtipus d'HAP N (%)						
HP primària/HAPI	10 (91)	17 (77)	20 (61)	17 (50)	105 (78,9)	107 (79,9)
HP secundària/HAPA	1 (9)	5 (23)	13 (39)	17 (50)	28 (21,1)	27 (20,1)
Classe funcional de l'NYHA N (%)					Classificació OMS	
I					2 (1,5)	1 (0,7)
II			1 (3)	0 (0)	34 (25,6)	34 (25,4)
III	8 (73)	17 (77)	30 (91)	30 (91)	87 (65,4)	88 (65,7)
IV	3 (27)	5 (23)	2 (6)	2 (6)	6 (4,5)	10 (7,5)

HAP: hipertensió arterial pulmonar; HP: hipertensió pulmonar ND: no disponible; NS: no significatiu; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organització Mundial de la Salut

7.4. Resultats de seguretat

En l'estudi BREATHE-2, que avaluava la combinació d'epoprostenol amb bosentan, els esdeveniments adversos més freqüents van ser els associats a l'ús del prostanoides (dolor mandibular, diarrea, envermelliment i cefalea). Excepte la diarrea, tots es van donar més freqüentment en el grup control. El principal efecte advers associat a l'ús de bosentan va ser l'edema d'extremitats inferiors. En qualsevol cas, el nombre d'esdeveniments adversos greus va ser similar entre ambdós grups (14% i 18% pels grups de bosentan i placebo, respectivament)⁴⁷.

Les reaccions adverses pròpies dels prostanoides també van ser l'esdeveniment advers més freqüent en l'estudi STEP, a les quals cal afegir-ne els propis de l'administració inhalada d'iloprost (tos, dolor toràcic o malestar, dolor de gola i boca seca). La major part d'aquests van ser d'intensitat lleu o moderada i tampoc no es van observar diferències entre grups quant als esdeveniments adversos greus (14% en el grup d'iloprost enfront de 22% en el grup de placebo)⁴⁹.

Finalment, en el cas del tractament combinat epoprostenol+sildenafil, un percentatge elevat de pacients van presentar algun tipus d'esdeveniment advers (92,5%), tot i que aquests van ser més freqüents en el grup de placebo (97,7%). En canvi, no hi va haver diferències en la incidència d'esdeveniments adversos greus (21,6% amb sildenafil enfront de 29,8% amb placebo). Els efectes adversos més freqüents en els pacients tractats amb doble teràpia van ser cefalea (57%), dolor de les extremitats (25%), diarrea (25%) i nàusees (25%).

Els abandonaments deguts a esdeveniments adversos també van ser més habituals en el grup de placebo (11%) que en els pacients que van rebre sildenafil (5%)⁵⁰.

7.5. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

S'han identificat dues revisions sistemàtiques i metanàlisis, molt similars entre elles i publicades de manera simultània el 2011 adreçades a determinar l'eficàcia de la teràpia combinada en el tractament de pacients amb HAP (**Fox et al.**⁵¹ i **Bai et al.**⁵²). Ambdues revisions van restringir els criteris d'inclusió a assaigs clínics aleatoritzats que comparessin

l'eficàcia i la seguretat de la teràpia combinada enfront de la monoteràpia. En tots dos treballs es van identificar sis estudis clínics. Quatre d'aquests estudis corresponen a les publicacions recollides a l'apartat 7.1. A més, aquesta metanàlisi van incloure dades procedents d'una subanàlisi de l'estudi PHIRST (amb tadalafil) i de l'estudi TRIUMPH amb treprostinil inhalat.

Els resultats de les dues metanàlisis mostren que, per comparació a monoteràpia, el tractament combinat va obtenir una modesta millora de la distància recorreguda en sis minuts (diferència mitjana ajustada 25,2 m [IC 95% 13,3 a 37,2 m] en la metanàlisi de Fox et al. i 22,22 m [IC 95% 13,58 a 30,86] en el treball de Bai et al.). En la metanàlisi de Bai et al. també es va observar que per comparació al grup control, el tractament de combinació va reduir l'empitjorament clínic (RR 0,48 IC 95% 0,26 a 0,91; $p=0,023$). En canvi, la teràpia combinada no va aconseguir reduir de manera significativa la mortalitat en cap de les dues anàlisis. Respecte a la seguretat, la incidència d'esdeveniments adversos greus va ser similar en ambdós grups (1,6% vs. 1,4% per als grups de tractament combinat i grup control, respectivament) sense observar diferències estadísticament significatives ($p=0,77$)^{51,52}.

Respecte als resultats obtinguts en la metanàlisi de **Coeytaux et al.**, publicada el 2014 i ja comentada a l'apartat 4, l'anàlisi de l'eficàcia en termes de mortalitat de la teràpia combinada enfront de la monoteràpia no va ser conclouent⁴³.

7.6. Conclusions

En pacients que ja es troben en tractament estable, la millora de la capacitat d'exercici (mesurada com a 6MWD) obtinguda amb dos fàrmacs en combinació va mostrar millores molt limitades (al voltant de 26-29 m) respecte al tractament en monoteràpia. No es van trobar diferències en la 6MWD entre tractament combinat i monoteràpia com a tractament d'inici de l'HAP (tot i que en aquest cas, es tractava d'una variable secundària).

No es disposa d'informació suficient per conèixer si els resultats d'aquests estudis podrien generalitzar-se a la resta de fàrmacs del mateix grup o si els efectes són específics de cada principi actiu.

Fins que es disposi de major evidència, la decisió d'iniciar tractament en combinació hauria de fer-se de manera individualitzada, valorant-se cas a cas.

BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-7.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
4. Lopez-Meseguer M, Aguilar R, Bravo C, Monforte V, Dos L, Simeon CP, et al. Mortality-related risk factors in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The importance of response to treatment. *OJRD*. 2012;2(2):17-24.
5. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39(3):589-96.
6. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.
7. Revatio [ficha técnica-resumen de las características del producto]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2005 [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>
8. Adcirca [ficha técnica-resumen de las características del producto]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>
9. Tacleer [ficha técnica-resumen de las características del producto]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2002 [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>
10. Volibris [ficha técnica-resumen de las características del producto]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>
11. Opsumit [ficha técnica-resumen de las características del producto]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013 [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>

12. Flolan [ficha técnica-resumen de las características del producto]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS); 1988 [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es>
13. Ventavis [ficha técnica-resumen de las características del producto]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2003 [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>
14. Adempas [ficha técnica-resumen de las características del producto]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 20014 [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>
15. Remodulin (treprostinilo) inyectable. Ficha técnica. Food and Drug Administration (FDA).
16. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S97-107.
17. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. London (United Kingdom): 22 October 2009. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008.
18. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012;126(3):349-56.
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):487-92.
20. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, d'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1192-201.
21. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
22. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1292-7.
23. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012;125(2):324-34.
24. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
25. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9.

26. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, Ataga KI, Benza RL, Castro O, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol*.2010;149(3):426-35.
27. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54 .
28. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119-23.
29. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
30. Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093-2100 .
31. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809–18.
32. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;112(7):485-91.
33. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-302.
34. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425-34.
35. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 347(5):322-9.
36. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):800-4.
37. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41(2):293-9.
38. Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, Elliott G, Park MH, Wade M, et al. Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. A controlled trial. *Chest*. 2007;132(3):754-63.
39. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330–40.

40. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(2):338-44.
41. Nota informativa: Sitaxentan (Thelin®): Actualización sobre la suspensión de comercialización. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 16 de diciembre de 2010. MUH (FV) / 16 /2010.
42. Mc Grory DC, Coeytaux RR, Schmidt JM, Kraft B, Kosinski AS, Mingo AM, et al. Pulmonary arterial hypertension: screening, management and treatment. Comparative effectiveness review. Rockville, MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Report No.: 13-EHC087-EF.
43. Coyteaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(5):1055-63.
44. Roman A, Barberà JA, Escribano P, Sala ML, Febrer L, Oyagüez I, et al. Cost effectiveness of prostacyclins in pulmonary arterial hypertension. *Appl Health Econ Health Policy*. 2012;10(3):175-88.
45. Villa G, Morano R, Román A, Gil J. Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Farm Hosp*. 2013;37(5):358-65.
46. A Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (AMBITION) [NCT01178073].: ClinicalTrials.gov. US National Institutes of Health; [consultat juny 2014]. Disponible a: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01178073>
47. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9.
48. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28(4):691-4.
49. McLaughlin VV , Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension . *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1257-63.
50. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):521-30.
51. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1177-82.
52. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120(3):157-65.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu